

神经系统变性疾病的治疗

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003505

阿尔茨海默病的药物治疗新进展

袁 芳¹,王 刚²

(1.山东大学齐鲁医院(青岛)保健科,青岛 266000;2.上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025)

[摘要]近年来,随着以 β 淀粉样蛋白(β -Amyloid, A β)单抗为代表的疾病修饰治疗(disease-modifying therapies, DMT)药物的出现,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的药物治疗进入了一个全新的阶段,目前已经有2种靶向淀粉样蛋白的抗体—阿杜卡单抗和伦卡纳单抗相继上市,在全世界引起了广泛关注;同时非A β 非tau蛋白治疗靶点的药物研发也取得明显进展。本文拟对AD新型药物的研发和应用,包括临床试验阶段和已获批上市的药物治疗进展进行一全面分析和阐述。

[关键词]阿尔茨海默病;药物治疗;A β 单克隆抗体;sigma受体相关药物

[中图分类号]R747.9

[文献标志码]A

[收稿日期]2024-02-02

Progress in pharmacotherapy for Alzheimer's disease

Yuan Fang¹, Wang Gang²

(1. Department of Health Care, Qilu Hospital (Qingdao), Shandong University; 2. Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

[Abstract] In recent years, with the development of disease-modifying therapies (DMT) such as monoclonal antibodies against amyloid-beta protein (A β), drug treatment for Alzheimer's disease (AD) has entered a new era. Currently, two antibodies targeting A β —aducanumab and lecanemab—have been approved for clinical use, attracting widespread attention worldwide. Meanwhile, remarkable progress has also been made in the development of drugs against non-A β and non-tau targets. This review highlights the latest advances in the development and application of drugs for AD that have been clinically approved or in clinical trials.

[Key words] Alzheimer's disease; pharmacotherapy; anti-amyloid-beta monoclonal antibody; sigma receptor-targeting drug

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)具有复杂的病理生理学特征,病理机制复杂^[1]。目前临床常用的抗AD药物主要为3类:①胆碱酯酶抑制剂包括多奈哌齐、卡巴拉汀等;②N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂,代表药物美金刚;③基于脑-肠轴(肠道菌群)抑制神经炎症机制相关药物——甘露特纳。近年来,随着以 β 淀粉样蛋白(β -Amyloid, A β)单抗为代表的疾病修饰治疗(disease-modifying therapies, DMT)药物的出现,AD的药物治疗进入了一个全新的阶段^[2],同时非A β 非tau蛋白治疗靶点的药物研发进展也可能改变AD的疾病进程,本文拟对AD新型药物的研发和应用,包括临床试验阶段和已获批上市的药物治疗进展进行一全面分析和阐述。

1 以A β 为靶点的新药物

A β 级联假说认为,A β 的产生和清除的异常导致AD,

作者介绍:袁 芳,Email:yfkelly83@126.com,

研究方向:老年神经专科方向(神经变性病、心身疾病、睡眠障碍)。

通信作者:王 刚,Email:wg11424@rjh.com.cn。

基金项目:科技创新2030—“脑科学与类脑研究”重大课题资助项目
(编号:2021ZD0201804)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1116.046>
(2024-05-18)

AD治疗应恢复大脑中的A β 稳态。目前至少有4种主要策略可降低大脑中A β 的水平:①预防或减少A β 的形成,主要通过靶向介导APP加工的蛋白水解酶(β 分泌酶和 γ 分泌酶)^[3-4];②预防或减少A β 聚集:一些抗聚集化合物可以防止A β 的寡聚或促进聚合物的清除;③增强A β 清除:Neprilysin是一种锌依赖的金属蛋白酶,是大脑中关键的A β 降解酶,因此通过调控Neprilysin促进淀粉样斑块物质的清除^[5];④通过免疫治疗(被动或主动免疫)清除现有的淀粉样蛋白沉积。但遗憾的是,迄今为止,只有第4种策略获得部分成功,即通过被动免疫以静脉给药方式输注针对A β 的单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)治疗AD及AD源性MCI(mild cognitive impairment, MCI)患者,这种方法同时也成为神经变性疾病中DMT的代表性成功案例之一。

1.1 已获批上市的A β 单抗

1.1.1 Aducanumab(阿杜卡)单抗 一种靶向A β 肽氨基酸3~7的人IgG1单抗,特异性清除A β 斑块。2021年6月7日美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准阿杜卡单抗治疗AD,成为第一个被批准用于治疗AD的新的疾病修饰疗法(disease-modifying treatment, DMT)。1项Ⅲ期药物研究中,最高的阿杜卡单抗剂量明显减缓了临床痴呆严重程度评分(clinical dementia rating-sum of boxes, CDR-SB)的临床恶化,降低了22%。与其他针对A β 的单克隆抗体一样,在Aducanumab治疗期间也发生了不良反应。特别重要的是脑部MRI扫描显示淀粉样蛋白相关成像异

常——血管源性水肿和/或微出血 (amyloid-related imaging abnormalities with oedema, ARIA-E and/or microhaemorrhages on brain MRI scans, ARIA-H), 发生率分别为 35% 和 36%。1/4 存在影像异常的参与者出现症状, 特别是 *APOEε4* 等位基因携带者^[6]。2022 年 12 月该药获准在我国海南博鳌乐城医疗先行区使用, 迄今已治疗 15 例患者。

1.1.2 Lecanemab(BAN2401)(伦卡那)单抗 是小鼠单抗 158 的人源化版本, 拮抗 Aβ 原纤维中包含中部 Aβ 结构域的瑞典家族 APP 突变。2022 年 9 月 27 日, 1 项纳入 1 795 例早期 AD 患者大型临床试验 CLARITY AD 公布结果, 显示 Lecanemab 单抗已经达到了其主要终点, CDR-SB 评分显示差异有统计学意义, 提示临床减缓疾病进展。在Ⅲ期临床试验中, 治疗组每 2 周静脉注射 10 mg/kg 的 Lecanemab 单抗, 参与者以 1:1 的比例接受安慰剂或 Lecanemab 单抗。在 18 个月的研究期间, 与 AD 的预期一致, 2 组患者的 CDR-SB 和其他次要临床终点均出现恶化。然而, 18 个月后, Lecanemab 单抗组临床恶化比安慰剂组慢 27%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。在有意向治疗的人群中, 转化为 CDR-SB 变化的治疗差异为减慢 0.45 分。Lecanemab 试验的参与者分数在 0.5~3.0 分。与安慰剂相比, 所有的次要终点也达到了具有统计学意义的结果 ($P < 0.01$), 包括总体认知、日常生活能力、生活质量以及照顾者负担方面也显示出了优越的疗效。Aβ-PET 显像提示脑内 Aβ 水平低于阳性的阈值, 支持了 Aβ 降低的幅度和临床获益的程度之间的正相关关系, 并强调了降低 Aβ 水平低于阳性阈值的重要性。在生物标志物方面, 除了神经丝轻链外, 所有脑脊液和血浆中 tau 蛋白病理和神经退行性变的生物标志物改变也更有利于 Lecanemab 单抗组, 上述结果强烈支持疾病修正的假设^[7]。Lecanemab 单抗治疗期间常见的不良反应也是 ARIA-E(总体发生率为 12.6%, 其中有症状性 ARIA-E 的发生率为 2.8%) 和 ARIA-H(发生率为 17.3%, 症状性 ARIA-H 的发生率为 0.7%, 孤立性微出血(同时不合并脑水肿)为 8.8%)^[8]。2 例可能与 Lecanemab 单抗治疗相关的致命性脑出血均伴随抗凝治疗, 提示在有进一步的安全性数据之前, 使用抗凝药物的患者可能不符合抗 Aβ 单抗治疗的条件^[9]。2023 年 6 月 FDA 批准 Lecanemab 单抗治疗 AD; 2024 年 1 月我国国家药品监督管理总局也批准了 Lecanemab 单抗治疗 AD。

1.2 正在临床试验中的 Aβ 单抗

1.2.1 Donanemab 单抗 是 1 种能够靶向结合 N 端第 2 位焦谷氨酸化修饰的 Aβ 的单克隆抗体, 从而快速、完全清除淀粉样蛋白沉积。旨在评估 Donanemab 单抗在早期症状性 AD 患者中的有效性和安全性的 TRAILBLAZER-ALZ 2 研究 (NCT04437511), 参与者根据受试者的 tau 蛋白水平进行分层, tau 蛋白是 AD 进展的预测生物标志物。在中低 tau 水平的受试者中 ($n=1\,182$), 主要终点指标阿尔茨海默病评定量表(iADRS)显示 Donanemab 延缓了认知功能下降达 35% ($P < 0.001$), 以及另一重要的关键指标 CDR-SB 评分显示 18 个月后 Donanemab 延缓了患者认知功能下降 36% ($P < 0.001$); 在所有受试者 ($n=1\,736$) 中, 分别下降 22% 和 29%。阿尔茨海默病协会国际会议(AAAC)上公布的更详细数据显示, 无论疾病基线和病理阶段如何, 与安慰剂相比, Donanemab 都能带来认知和功能益处^[10-11]。

1.2.2 其他 Aβ 单抗 ① Remternetug: 是 Donanemab 的后续

产品, 即下一代 N3pG 淀粉样蛋白抗体。在 2023 年举办的阿尔茨海默病和帕金森病国际会议上礼来也公布了 Remternetug 的相关临床结果。数据显示, Remternetug 可快速清除斑块, 给药 169 d 后, 24 例受试者中有 18 例淀粉样蛋白实现了清除^[12], 预计 2025 年 10 月完成Ⅲ期试验; ② SHR-1707: 2021 年 3 月 10 日, 恒瑞医药 SHR-1707 治疗 AD 的临床试验申请获得 NMPA 的默示许可, SHR-1707 为国内首个申报临床的 Aβ 单克隆抗体。

1.3 Aβ 单克隆抗体治疗的特点

① 剂量: 众所周知, 只有小部分注射的 IgG 抗体到达患者的脑内, 因此, 抗体剂量与脑内 Aβ 清除效率相关, 大剂量单抗同时伴随较高的 ARIA 发病率。注射方式也会有影响, 与静脉注射相比, 皮下注射可能导致循环抗体峰值浓度更低。为了增加 Aβ 单克隆抗体穿过 BBB 效率, 美国西弗吉尼亚大学 Rezai AR 等^[13]研究了超声血脑屏障开放和 Aducanumab 单抗治疗阿尔茨海默病的效果。研究组在 6 个月内输注 Aducanumab 单抗时应用聚焦超声, 以暂时打开血脑屏障, 目的是在 6 个月的时间内增强 3 例参与者选定大脑区域的淀粉样蛋白去除力度。通过氟^[18F]贝他苯正电子发射断层扫描测量, 在用聚焦超声治疗的区域中, Aβ 水平的降低在数值上大于对侧半球未用聚焦超声处理的同源区域。研究组在治疗后的 30~180 d 内进行认知测试和安全性评估。② 治疗时机, 越早越好。对于病情较晚期的患者, 单抗治疗显示临床疗效的能力可能很有限。目前多推荐 AD 源性 MCI 患者进行治疗, 而不必等到痴呆阶段。③ 清除 Aβ 的形式与专门针对 Aβ 纤维和原纤维的 Lecanemab 单抗相比, Gantenerumab 单抗主要针对 Aβ 沉积(即斑块)和一定程度上的可溶性 Aβ 单体。目前还不完全清楚抗体特异性的差异有多重要, 但所有针对 Aβ 单体的第一代单克隆抗体均未表现出明显的临床疗效。支持 Aβ(原)纤维是有前途的治疗靶点的假说; ④ ARIA 的监测: 大多数 ARIA 病例都是短暂的。ARIA 的生物学机制尚未阐明, 但它们可能是由于增加了 Aβ 神经炎斑块的清除率和脑血管通透性, 以及单抗与沉积在血管壁的 Aβ 直接相互作用破坏了血管壁。单抗治疗开始后, 临床对 ARIA 的警惕性应最高, 对于有新发症状提示可能存在 ARIA 的患者, 需要常规监测核磁共振并对患者进行特别扫描。大约 25% 的 ARIA 有症状, 对于 ARIA 患者, 再次给药前必须仔细评估影像学和临床表现^[14]。

2 以 tau 蛋白为靶点的新药物

Tau 蛋白是一种高可溶性的、天然未展开的微管分离蛋白, 主要集中在轴突中并与微管结合, 从而稳定其结构。Tau 由于在 AD 中与神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)病理、神经元低代谢和变性之间的强相关性, 是一个有吸引力的治疗靶点。多种作用机制建议靶向 tau, 包括特异性去除病理 tau 蛋白物种, 降低 tau 蛋白的产生, 通过稳定微管或抑制翻译后修饰来促进 tau 蛋白的生理功能。然而, 迄今为止, 还没有靶向 tau 蛋白的治疗策略在临床前或早期 AD 中显示出明确的临床疗效。

下一代靶向致病形式 tau 蛋白(即位于微管结合区域的翻译后修饰或抗体表位 tau 蛋白)的主动和被动免疫策略正在研发中。然而, 目前尚不清楚给患者被动免疫抗 tau 抗体

是否只能针对细胞外空间的病理性 tau 蛋白,或这些抗体是否可以不经修饰就到达神经元胞质。此外,最近的 1 项分析表明,随着认知障碍的进展,tau 蛋白的局部产生(而不是在大脑区域之间扩散)驱动了 tau 沉积和神经原纤维缠结的形成。但是抗 tau 抗体治疗目前的形式是否有效尚不清楚,因为尚未确定“游离”细胞外 tau 蛋白的病理形式是否驱动 tau 蛋白的扩散。另一种检测 tau 蛋白在临床 AD 期间加速认知衰退程度的方法是全面降低 tau 蛋白的表达,例如,使用反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs) 靶向和降解 tau mRNA 转录模板。在临床前小鼠模型中,靶向 tau 的 ASOs 降低了 tau 蛋白水平,并逆转了病理 tau 蛋白沉积。1 项 I b 期临床研究证明了靶向 tau 蛋白的 ASOs 在人类中的安全性,且总 tau 和 pTau181 呈剂量依赖性减少。1 项研究正在确定靶向 tau 的 ASOs 能否减缓轻度认知障碍或轻度 AD 患者的认知下降速度(NCT05399888)^[15]。

3 以非淀粉样蛋白、非 tau 蛋白为靶点的新药物

3.1 炎症

旨在减少神经炎症的候选治疗方法是 AD 药物开发管线中仅次于神经递质调节剂和 A β 定向药物的最大部分。而这些药物中的大多数具有抗炎症特征,少数激活免疫反应以增强聚集物的清除,包括沙莫司汀、阿地白介素(白细胞介素-2)、CpG1018 和 IBC-Ab002 等^[16]。

3.2 突触可塑性/神经保护

寻求增强突触可塑性或产生神经保护的药物是 AD 药物开发管道中最常见的候选疗法之一。突触药物临床试验的一个独特方面是,增强的突触功能可以代表疾病的修饰,或可能改善认知或行为,产生症状上的益处。

Sigma 受体相关药物研究如下。在 AD 的早期阶段,大脑中 Sigma-1 受体(σ 1R)的表达明显缺失,通过调控 σ 1R 从而影响氧化应激、tau 蛋白磷酸化、自噬、钙稳态而发挥治疗作用^[17-20]。近年来,关于 Sigma 受体(1 和 2)配体治疗神经系统疾病的临床前和临床研究较多。研究性 Sigma-1/2 药物包括溴卡辛(ANAVEX2-73)、ANAVEX3-71 和 CT1812 在临床试验中显示出良好的结果。

Blarcamesine(ANAVEX2-73)为靶向 Sigma-1 的口服小分子激动剂,可有效改善神经元细胞内线粒体活化水平并改善神经炎症。ANAVEX2-73 已完成针对 AD 的 II a 期和 II b/III 期临床试验。ANAVEX2-73 在 1 项 509 例患者参与的 II b/III 期试验中达到了主要终点和关键次要终点(NCT03790709)。对比安慰剂组,治疗组轻度认知障碍患者的痴呆评分 ADAS-Cog 降低 1.85 ($P=0.033$),CDR-SB 降低了 0.42 分($P=0.040$)。在安全性方面,Anavex2-73 最常见的不良反应是头晕。开放标签扩展研究 ATTENTION-AD 将进一步评估 Anavex2-73 在 96 周以上治疗的效果和安全性(NCT04314934)^[21]。

ANAVEX3-71(AF710B)是毒蕈碱 M1 受体和 σ 1R 的激动剂,是用于治疗 AD 的第 2 种药物。临床前研究表明 AF710B 可以改变转基因小鼠(3 \times Tg-AD)AD 的疾病特征,如认知缺陷、淀粉样蛋白和 tau 病理学,以及对线粒体功能障碍和神经炎症的有益影响。在已报道的 I 期临床试验(NCT04442945)健康志愿者中,每天 5~200 mg 口服没有严重

的不良事件。ANAVEX3-71 的药代动力学(血清 AF710B 浓度)也与高达 160 mg 的剂量成正比^[22]。整个研究中心电图参数无临床意义的改变^[23]。

CT1812 是一种研究中的口服小分子药物,可穿透血脑屏障并选择性地与 Sigma-2(σ -2)受体复合物结合。它通过与 σ 2R 结合,阻止 A β 寡聚体与神经元结合并促进其从神经元受体上解离,但不影响 A β 单体水平。I 期临床试验中,当剂量高达 560 mg 时,健康志愿者中出现了最小不良事件,相对安全(NCT03716427 和 NCT02907567)^[24]。在 1 项轻度 AD 患者安慰剂-对照组生物标志物研究中,与接受安慰剂治疗的患者相比,CT1812 治疗组的脑脊液 A β 寡聚体浓度明显增加,突触蛋白片段神经颗粒蛋白和突触结合蛋白相对于基线降低。CT1812 现正在进行临床 II 期 START 研究(NCT05531656),旨在评估 CT1812 对 AD 患者的病情疗效及药物耐受性。

3.3 工程化间充质干细胞衍生的外泌体

研究发现间充质干细胞外泌体以其体积微小、可装载脂质、蛋白、核酸等信号物质的特点,对脑血管病、AD、癫痫、脊髓损伤等疾病具有组织修复的功效,逐渐成为治疗神经系统疾病的重要工具。近期王刚等完成并发布了 1 项采用间充质干细胞来源的外泌体喷雾治疗 AD 的国际首个 I/II 期临床试验(NCT04388982)。该研究深入探讨了异体人脂肪间充质干细胞释放的外泌体(allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells released exosomes, ahaMSCs-Exos)对轻度至中度 AD 患者可能产生的积极影响。外泌体是由细胞释放出来具备在人体内传递信号分子能力的纳米级囊泡,因其低免疫原性和便利性而被认为是治疗 AD 有前景的手段。该临床试验共纳入 9 例 AD 患者(5 例男性,4 例女性),并根据不同剂量进行了 ahaMSCs-Exos 分组:低剂量组每毫升含 2×10^8 颗粒、中剂量组 4×10^8 颗粒、高剂量组 8×10^8 颗粒。通过鼻腔给药,在 12 周治疗期内参与者每周接受两次治疗,并在治疗后第 16、24、36 和 48 周进行认知功能和生物标志物评估。结果显示,在 12 周治疗后,中剂量组患者阿尔茨海默评估量表——认知部分(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-cog)得分下降,蒙特利尔认知评估基础版(Montreal cognitive assessment-basic, MoCA-B)得分上升,表明明显改善,并持续到第 36 周。然而,低剂量和高剂量组患者在认知方面未显示出改善。整个治疗过程中未报告任何不良事件,进一步证实了 ahaMSCs-Exos 治疗安全性。3 个剂量组患者在淀粉样蛋白和 tau 蛋白沉积方面无明显差异,说明外泌体机制与直接清除脑部沉积物不同。这项临床试验揭示了 ahaMSCs-Exos 作为阿尔茨海默病新型可能治愈方法值得关注;然而要全面理解其潜在效果和作用机制还需开展更广泛多中心、双盲、随机对比试验^[25]。

3.4 治疗 AD 相关性躁动 (Alzheimer's disease agitation, AAD) 的新药

激越是 AD 源性痴呆患者最常见、最持久、最复杂、护理花费最大的症状。控制患者精神行为异常,提高患者日常生活能力,可为 AD 患者带来更大的临床获益。2023 年 5 月 Rexulti(brexpiprazole)获得 FDA 批准,也是 FDA 批准的第一个、唯一一款用于治疗 AD 精神行为症状的药物。Brexpiprazole 是 1 种非典型抗精神病小分子药物,对大脑内的单胺能神经传导系统具有调控作用,是 5-羟色胺 1A 受体(serotonin 1A

receptor, 5-HT1A) 和多巴胺 D2 受体部分激动剂、5-羟色胺 2A (serotonin 2A receptor, 5-HT2A) 受体和去甲肾上腺素能 α 1B/2C 受体的强效拮抗剂，并对其他中枢单胺能受体亚型有广泛的结合亲和力。

4 结语

AD 生物学的复杂性，以及与该疾病相关的危险因素的重叠，表明需要联合治疗，以获得改变病程的最佳机会。在 AD 药物开发管线中，有一系列新的靶点和药物正在进行研究。不同的作用机制如经典的 Aβ, tau 蛋白，新靶点如炎症、突触可塑性等，哪些靶点可能更容易应用于治疗调节，是否能进行更有效的治疗组合从而获得更好的疗效都是正在探索的热点^[26]。更多的靶向生物标志物参与，更好的临床评价方法，计算机化测试和数字生物标志物等新评估方法应用，都可能提高识别药物-安慰剂差异的能力，从而推动 AD 的新疗法。

参 考 文 献

- [1] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2010, 362(4):329–344.
- [2] 任汝静, 殷 鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4):317–337.
- Ren RJ, Yin P, Wang ZH, et al. The China Alzheimer report 2021[J]. Journal of Diagnostic Concepts & Practice, 2021, 20(4):317–337.
- [3] Xia WM, Wong ST, Hanlon E, et al. γ-secretase modulator in Alzheimer's disease: shifting the end[J]. Alzheimers Dis, 2012, 31 (4) : 685–696.
- [4] Coric V, van Dyck CH, Salloway S, et al. Safety and tolerability of the γ-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2012, 69(11):1430.
- [5] Walker JR, Pacoma R, Watson J, et al. Enhanced proteolytic clearance of plasma aβ by peripherally administered neprilysin does not result in reduced levels of brain aβ in mice[J]. J Neurosci, 2013, 33(6) : 2457–2464.
- [6] Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(2):197–210.
- [7] Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1):80.
- [8] McDade E, Cummings JL, Dhadda S, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14 (1):191.
- [9] Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L, et al. Cerebral hemorrhage after passive anti-aβ immunotherapy[J]. Science, 2002, 298 (5597) : 1379.
- [10] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(18):1691–1704.
- [11] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic alzheimer disease: the trailblazer-ALZ 2 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2023, 330(6):512–527.
- [12] Maheshwari S, Singh A, Ansari VA, et al. Navigating the dementia landscape: biomarkers and emerging therapies[J]. Ageing Res Rev, 2024, 94:102193.
- [13] Rezai AR, D'Haese PF, Finomore V, et al. Ultrasound blood-brain barrier opening and aducanumab in Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2024, 390(1):55–62.
- [14] Barakos J, Sperling R, Salloway S, et al. MR imaging features of amyloid-related imaging abnormalities[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(10):1958–1965.
- [15] Self WK, Holtzman DM. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease[J]. Nat Med, 2023, 29(9):2187–2199.
- [16] Cummings JL, Osse AML, Kinney JW. Alzheimer's disease: novel targets and investigational drugs for disease modification[J]. Drugs, 2023, 83(15):1387–1408.
- [17] Tsai SY A, Pokrass MJ, Klauer NR, et al. Sigma-1 receptor regulates Tau phosphorylation and axon extension by shaping p35 turnover via myristic acid[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(21):6742–6747.
- [18] Pannuzzo M. On the physiological/pathological link between Aβ peptide, cholesterol, calcium ions and membrane deformation: a molecular dynamics study[J]. Biochim Biophys Acta BBA Biomembr, 2016, 1858(6):1380–1389.
- [19] Christ MG, Huesmann H, Nagel H, et al. Sigma-1 receptor activation induces autophagy and increases proteostasis capacity *in vitro* and *in vivo*[J]. Cells, 2019, 8(3):211.
- [20] Delprat B, Crouzier L, Su TP, et al. At the crossing of ER stress and MAMs: a key role of Sigma-1 receptor? [M]//Islam M. Calcium Signaling. Cham: Springer, 2020:699–718.
- [21] Hampel H, Caraci F, Cuello AC, et al. A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease[J]. Front Immunol, 2020, 11:456.
- [22] Orciani C, Do Carmo S, Foret MK, et al. Early treatment with an M1 and sigma-1 receptor agonist prevents cognitive decline in a transgenic rat model displaying Alzheimer-like amyloid pathology[J]. Neurobiol Aging, 2023, 132:220–232.
- [23] Fadiran EO, Hammond E, Tran J, et al. Concentration-QTc relationship from a single ascending dose study of ANAVEX3-71, a novel Sigma-1 receptor and allosteric M1 muscarinic receptor agonist in development for the treatment of frontotemporal dementia, schizophrenia, and Alzheimer's disease[J]. Clinical Pharm Drug Dev, 2023, 12(9):888–901.
- [24] Grundman M, Morgan R, Lickliter JD, et al. A phase 1 clinical trial of the sigma-2 receptor complex allosteric antagonist CT1812, a novel therapeutic candidate for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2019, 5:20–26.
- [25] Xie XY, Song QX, Dai CX, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I / II clinical trial[J]. Gen Psychiatr, 2023, 36(5):e101143.
- [26] Xiao JW, Li JP, Wang JT, et al. 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures[J]. Hum Brain, 2023, 2(3):1–13.

(责任编辑:曾 玲)