

β-淀粉样蛋白代谢异常与阿尔茨海默病

李腾飞 郭志全 王晔

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 王晔, Email: wangyedr@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.12.012

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)临床常见进行性认知功能下降,行为异常,最终出现痴呆。神经病理可见tau蛋白神经纤维缠结、β-淀粉样蛋白(Aβ)蓄积形成老年斑,以及小胶质细胞增生和神经元、白质、突触的大量缺失。由于淀粉样蛋白病理可能早于tau蛋白病理,早于AD脑萎缩及临床症状的出现,现阐述Aβ代谢异常与AD的相关性。

【关键词】 阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白; 代谢异常; 淀粉样前体蛋白; 综述

Abnormal β-amyloid metabolism and Alzheimer disease Li Tengfei, Guo Zhiqian, Wang Ye
Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Wang Ye, Email: wangyedr@sina.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is characterized by clinical progressive decline in cognitive function and behavioral abnormalities, and eventually dementia. Its neuropathological features include tau protein neurofibrillary tangles, senile plaques formed by the accumulation of β-amyloid (Aβ). Other changes include reactive microglia proliferation and widespread loss of neurons, white matter, and synapses. Since amyloid pathology may precede tau protein pathology and the appearance of AD brain atrophy and clinical symptoms, the correlation between Aβ metabolic abnormalities and AD is elaborated in this paper.

【Key words】 Alzheimer disease; Amyloid; Metabolic abnormalities; Amyloid precursor protein; Review

AD是引起老年期痴呆的常见原因,主要表现为记忆及其他认知功能的不可逆衰退,疾病后期患者生活难以自理。由于社会老龄化,AD对全球公共卫生造成沉重的负担。AD病因不明,主要的发病机制与tau蛋白神经纤维缠结及β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)在大脑内蓄积产生的神经毒性有关。有研究表明Aβ可诱导tau蛋白过度磷酸化及聚集^[1],可能是AD病理的起始事件。目前用于早期评估Aβ病理的检测手段较少,且尚无有效针对AD病理的药物用于临床。现阐述Aβ代谢异常与AD的相关性,旨在为AD的早期诊断、治疗提供更多可供选择的途径。

一、Aβ的产生

淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)为跨膜蛋白,具有较大N端胞外结构域及较小的C端胞质结构域。APP水解涉及两种途径,即γ、α-分泌酶参与的非淀粉样蛋白途径,产生P3肽及APP胞内结构域^[1]。和β-分泌酶(BACE1)、γ-分泌酶参与的淀粉样蛋白途径,主要产物为Aβ₄₀与

Aβ₄₂,为大小约4 kDa的分子,是AD老年斑的主要成分^[2]。

BACE1切割APP后形成两个裂解产物,即APPsβ的APP分泌胞外域及C99片段,后者为膜结合了APP的C端99个氨基酸。C99在多个位点又为γ-分泌酶进一步加工,形成43、45、46、48、49和51个氨基酸的片段,在胞吞区内进一步切割成最终Aβ形式,即Aβ₄₀和Aβ₄₂^[3]。与Aβ₄₀不同,Aβ₄₂体内含量相对较少,但易聚集、毒性更强。可溶性Aβ具有多种作用,如保护神经元免受氧化应激、引导神经元发育,改善突触功能以及监测神经活性化合物、毒素和病原体。

二、Aβ的清除

生理条件下Aβ的清除涉及细胞外及细胞内途径。细胞内途径为自噬-溶酶体及泛素-蛋白酶体系统,细胞外途径包括蛋白酶降解、小胶质细胞吞噬,以及组织液和脑脊液中的Aβ转运至颈淋巴结、外周血、肝肾中清除^[4]。其中颅内组织液中的Aβ转运至颈淋巴结中通过“血管周引流”,脑脊液Aβ

转运至颈淋巴结中通过淋巴引流及胶质淋巴引流^[5-6]。部分脑脊液及组织液 A β 需经低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 等转运下通过血-脑脊液屏障及血脑屏障转移至外周清除^[7-8]。

三、A β 代谢异常与 AD

1. 产生增多: A β 产生增加多见于家族性 AD^[9-10], 现已证实其与 APP、早老素 1 (presenilin-1, PS1)、早老素 2 (presenilin-2, PS2) 基因突变有关。目前已报道有近 330 种突变, 分别占 10% ~ 15% (APP)、30% ~ 70% (PS1) 和 5% (PS2)^[11], 且突变的数量、类型和临床特征始终保持更新。APP 基因的大多数致病突变发生在 APP 的 BACE1 切割位点(氨基酸 670aa ~ 682aa)、 γ -分泌酶切割位点(氨基酸 713aa ~ 724aa) 或 A β 序列(氨基酸 692aa ~ 705aa) 附近^[12], 通过增加酶切效率, 导致总 A β 、A β_{42} /A β_{40} 含量比、A β_{42} 水平增加^[13]。PS1、PS2 为 γ -分泌酶复合物的亚单位, 其基因突变使 γ -分泌酶活性增强, 增加 A β_{42} /A β_{40} 含量比^[14]。近年来随着表观遗传研究领域的兴起, DNA 甲基化作为一种表观抑制因素, 是表观遗传修饰的主要方式之一。研究表明 APP 基因启动子区的 CpG 位点在 AD 大脑中发生低甲基化, 使 APP 基因过度表达也导致 A β 的产生增加^[15]。

2. 清除减少: AD 的发生涉及多种 A β 清除机制障碍。泛素-蛋白酶体及自噬-溶酶体系统在清除折叠错误的蛋白质和防止异常蛋白质蓄积方面发挥作用。研究表明自噬-溶酶体、泛素-蛋白酶体系统衰竭参与了 AD 的病理生理学, AD 中错误折叠的 A β 不易降解, 直接损伤两种细胞内途径, 加剧 A β 的蓄积^[16]。AQP4 表达于星形胶质细胞足突, 其受损导致胶质淋巴途径清除 A β 减少。Zeppenfeld 等^[17] 研究了 21 例 AD 患者及 54 例非 AD 认知正常患者尸检脑组织 AQP4 表达水平, 发现 A β 负荷和 Braak 分期增加与 AQP4 定位的丧失显著相关。Iliff 等^[18] 研究发现 AQP4 敲除组小鼠相比于对照组小鼠淋巴清除功能受损, 注入纹状体的放射性标记 ¹²⁵I-A β_{1-40} 清除率降低 55%。多种 AD 危险因素如脑卒中、高血压、吸烟使血脑屏障功能障碍^[19], 导致低密度脂蛋白受体减少、晚期糖基化终产物受体增多及细胞之间的紧密连接等结构受损, 使颅内 A β 通过血脑屏障转运至外周的数量下降。血脑屏障功能障碍还可引发神经炎症, 氧化应激、BACE1 及 γ -分泌酶活性增强, 均与 A β 蓄积相关^[20]。

某些蛋白酶, 如胰岛素降解酶 (insulin degrading enzyme, IDE) 及脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 在降解 A β 中起关键作用^[21]。Zhang 等^[22] 关于 AD 患者

NEP 水平的荟萃分析表明 AD 大脑皮质 NEP 表达水平和活性均降低。Nilsson 等^[23] 研究 AD 小鼠模型, 发现 NEP 基因敲除导致 600 多种蛋白质表达发生改变, 其中一些与 A β 水平升高相关。与 IDE 表达升高相关的 IDE 基因变异使 A β 含量降低和迟发性 AD 风险下降。IDE 基因的功能缺失突变导致 A β 降解障碍^[24]。小胶质细胞对 AD 病理进展有双重作用, 既释放炎症因子, 引发炎症反应, 又可吞噬异常蓄积的 A β , 其确切机制有待进一步研究。

四、基于 A β 代谢异常的 AD 早期诊断

1. 血液: 血液中 A β_{42} /A β_{40} 比值异常可用于检测脑组织淀粉样斑块的蓄积程度。Vogelgsang 等^[25] 研究 23 例 AD 患者及 18 例对照, 发现两组血浆 A β_{42} 及 A β_{40} 水平相近, 而 AD 组血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值显著低于对照组。Ovod 等^[26] 研究 41 例平均年龄在 76.2 岁的 AD 患者, 根据淀粉样蛋白 PET 平均皮质结合电位评分为是否大于 0.18 分为 23 例淀粉样蛋白阳性及 18 例阴性个体。与阴性个体相比, 阳性个体的血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值平均降低 14.3%。Fandos 等^[27] 的研究发现血浆 A β_{42} /A β_{40} 水平降低对皮质 A β 高负荷可达 81% 阳性预测值, 其敏感度 (Sn) 为 71%, 特异性 (Sp) 为 78%。目前血浆 A β_{42} /A β_{40} 应用的一个主要限制是其在出现 AD 病理个体中的水平仅降低 10% ~ 20%, 而脑脊液 A β_{42} /A β_{40} 的水平降低可达 40% ~ 60%^[28]。因此血浆 A β 比值应用于临床可能需要更精确及敏感的测定技术来支持。目前, 鉴于血浆的非侵入性及低成本, A β 比值除诊断目的之外, 可用于二级预防临床试验中的筛选标志物, 预先选择可能存在皮质淀粉样蛋白病理的人群, 以便行进一步检查。

2. 脑脊液: 脑脊液 A β 、总-tau 蛋白及磷酸化-tau 蛋白可作为 AD 及其疾病前状态的诊断和预测标志。Lee 等^[29] 研究发现明显区分 AD 痴呆与正常对照时, A β_{42} 临界值为 667.91 pg/ml (Sn 为 88%, Sp 为 97%), 总-tau 蛋白为 355.27 pg/ml (Sn 为 73%, Sp 为 96%), 磷酸化-tau 蛋白为 61.82 pg/ml (Sn 为 59%, Sp 为 82%)。当 3 项指标共同用于诊断 AD 时, 其 Sn 及 Sp 均超过 80%^[30]。Adla 等^[31] 研究 321 例脑脊液 3 项标志物水平异常且平均年龄在 71 岁的 AD 患者, 包括 200 例女性, 121 例男性, 平均 MMSE 评分为 20.3 分, 发现 A β_{42} 每降低 135 pg/ml, 死亡风险增加 89%。此外, A β_{42} /A β_{40} 下降较 A β_{42} 下降更能反映 AD 病理变化, 其用于诊断的 Sn 为 64% ~ 88%, Sp 为 70% ~ 78%^[32]。因此, 对疑诊 AD 的患者行脑脊液化验, 对其早期诊断及病情监测有重大意义。近年来

发现脑脊液 BACE1 水平有望成为诊断早期 AD 的下一个候选标志物, Alvarez 等^[33]研究发现 AD 患者比非 AD 痴呆患者脑脊液 BACE1 含量更高。但当部分学者研究脑脊液 BACE1 与 A β 蓄积指标如脑脊液 A β_{42} 、A β -PET 关系时,未发现任何显著关联^[34]。目前,已有更多的实验进行 BACE1 研究,以求证其在诊断 AD 中的作用。虽然脑脊液化验有一定的有创性及并发症,但其最接近脑实质的生理状态,且一次操作同时可化验多种标志物,对疾病的早期诊断及鉴别诊断意义重大。

3. 淀粉样蛋白-PET: A β 最初在大脑的基底、颞区和眶额新皮质区蓄积,在后期发展到整个新皮质、海马、杏仁核、间脑和基底神经节^[35],因此影像学对 AD 的早期诊断至关重要。与传统的氟脱氧葡萄糖-PET 相比,淀粉样蛋白-PET 能早期检测到皮质 A β 的蓄积状态,Sn 为 91%~98%,Sp 为 89%~100%,其阴性基本排除了 AD 的诊断^[36]。Marchant 等^[37]对 30 例 55 岁以上认知功能介于正常和轻度痴呆之间的个体及 24 例 60 岁以上认知功能正常的个体行磁共振平扫、淀粉样蛋白-PET 和神经心理学评估,发现淀粉样蛋白-PET 阴性高度表明认知障碍受试者存在非 AD 病理。近年来开展的淀粉样蛋白-PET-磁共振将 PET 的灵敏度和磁共振的分辨率结合,可以在一次成像中评估脑 A β 负荷及神经元损伤的形态学变化,提高了 AD 的早期诊断率。目前, PET 价格昂贵且存在辐射暴露,较少用于临床诊断早期 AD。但对于部分非典型 AD,特别是年轻发病的非典型痴呆中,淀粉样蛋白-PET 比脑脊液具有更高的诊断价值^[38]。此外,作为一项非侵入性操作,淀粉样蛋白-PET 对于需要快速周转及存在腰椎穿刺禁忌征的患者较为适用,且影像学结果较体液化验更为直观。

五、A β 代谢异常的治疗

临床上治疗 AD 主要使用胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂,及我国近年来开发的 GV-971,以上药物的相应机制为提高脑内乙酰胆碱的水平,调节谷氨酸的活性、改善肠道菌群减轻中枢炎症,相应缓解患者的认知衰退,但均不能阻止 AD 病程的进展。针对病理生理学的治疗涉及以下 3 种:

1. BACE1 制剂: BACE1 为 APP 淀粉样蛋白生成途径的限速酶^[39],降低其活性可减少 A β 的产生。由于 BACE1 与 BACE2、胃蛋白酶、肾素、组织蛋白酶 D、组织蛋白酶 E 结构类似^[40],高选择性的 BACE1 抑制剂将会有效减少不良反应。然而,许多开发的 BACE1 抑制剂易于被 P-糖蛋白(P-gp)外排,

这使得药物进入大脑的过程复杂化^[41]。目前合成的抑制剂包括拟肽类及非拟肽类,两者相比,非拟肽类代谢稳定性强、分子结构小、血脑屏障通透性高和 P-gp 流出少^[40]。Verubecestat(默克)是第一个达到 III 期临床试验的非拟肽 BACE1 抑制剂,其口服生物利用度高,选择性比组织蛋白酶 D 高 45 000 倍以上。给予大鼠 10 mg/kg 或 30 mg/kg 的单次口服剂量后,皮质 A β 的含量显著降低^[42]。然而,在一项针对 1 958 例轻至中度 AD 患者的临床试验中,因认知功能并未改善且出现皮疹、跌倒等不良反应而被中止^[43]。Atabecestat(杨森)在一组无症状 AD 高危患者进行了多中心性试验,共纳入 1 650 例,虽然脑脊液 A β 产生减少近 95%,但因其中 600 例受试者出现肝酶异常升高也被中止^[40]。Elenbecestat(渤健)也因安全性问题中止于 III 期临床试验。有研究者发现某些天然物质如从黑姜中提取的聚甲氧基黄酮^[44]、卷柏科植物中分离的三氟黄酮衍生物^[45]有较高的 BACE1 选择性,虽 BACE1 抑制活性较低,但其安全性优于合成药物。目前,无论化学合成或天然提取的 BACE1 抑制剂,已有大量的研究投入其中,以获得有效性高、不良反应少的药物。

2. 单克隆抗体: AD 的发生涉及多种清除 A β 途径受损,需外源性的替代途径增加 A β 的清除。A β 单体含量增多导致异常的折叠及聚集形成低聚物、原纤维,甚至斑块^[19],目前认为在 AD 中起主要神经毒性的为低聚物形式的 A β ,其直接诱导线粒体功能障碍、氧化应激,驱动神经纤维缠结中的 tau 蛋白过度磷酸化及聚集^[46]。由于结合 A β 单体的抗淀粉样蛋白抗体 Solanezumab(礼来)及结合单体和斑块的抗体 Bapineuzumab(辉瑞)在试验中未能获得临床疗效。使研究者将方向转移至毒性更高的 A β 低聚物,目前靶向的抗体包括 Aducanumab(渤健)、Donanemab(礼来)和 Lecanemab(卫材、渤健)。2021 年 6 月 7 日, FDA 批准 Aducanumab 上市,成为首个针对 AD 病理生理学的药物。近年来试验证实 Lecanemab 对低聚物的选择性高于 Aducanumab 或 Donanemab,在整个研究人群以及大型 II 期临床试验中的 APOE4 携带者显示出更强的疗效,且血管源性水肿发生率更低(10%~15%)^[46],有望成为下一个获批的药物。然而 AD 为一种慢性进展疾病,上述静脉使用药物是否具有长期良好的耐受性及安全性仍需大量的临床试验证实。

3. 基因编辑: 基因组编辑系统 CRISPR/Cas9 已成为纠正异常遗传表型的强大工具,可靶向不同细胞系、组织或动物模型的任何基因进行修饰,现

已广泛应用于AD的研究。CRISPR/Cas9可修正APP、PS1、PS2基因的突变^[47]。研究表明,CRISPR/Cas9可有效减少早发性AD动物模型A β 的含量。Duan等^[48]将腺相关病毒介导特异性靶向APP瑞典突变(K670N/M671L)的编辑系统注入5XFAD小鼠海马中,发现3个月后A β_{40} 及A β_{42} 减少60%以上,兴奋性突触的数量增加43.9%,营养不良神经突的数量减少约50%。且在6个月后仍能观察到淀粉样斑块负荷的减少。此外,CRISPR/Cas9可使ApoE4基因修饰为ApoE2或E3基因,因此对于更多的散发性携带ApoE4基因的AD患者,该系统可能是其有效的治疗方式^[49]。然而,由于CRISPR/Cas9缺乏一定的安全性,且存在未知的不良反应,目前关于AD的基因编辑治疗仍处于动物实验阶段,尚未在人体测试CRISPR/Cas9系统改善AD表型的能力。

六、总结与展望

A β 蓄积早在AD症状出现前数十年开始,其所导致的神经元损伤多不可逆。在未出现明显神经元损伤时对A β 代谢异常进行干预,这可能是治疗AD最佳时机。因此,延缓病程以及治疗AD的关键在于早期可靠的诊断标志物和有效针对病理生理学的治疗策略。如今,越来越多的试验投入针对A β 代谢多种途径的研究中,将会有新的生物标志物及有效药物用于临床,从而提高AD患者生存质量,造福社会及人类。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为李腾飞、郭志全,论文撰写为李腾飞,论文修改、审校为王晔

参 考 文 献

- [1] Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric β and Tau Species[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 659. DOI: 10.3389/fnins.2019.00659.
- [2] Zhu CC, Fu SY, Chen YX, et al. Advances in Drug Therapy for Alzheimer's Disease[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(6): 999-1008. DOI: 10.1007/s11596-020-2281-2.
- [3] Chen GF, Xu TH, Yan Y, et al. Amyloid β : structure, biology and structure-based therapeutic development[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(9): 1205-1235. DOI: 10.1038/aps.2017.28.
- [4] Xin SH, Tan L, Cao X, et al. Clearance of Amyloid β and Tau in Alzheimer's Disease: from Mechanisms to Therapy[J]. *Neurotox Res*, 2018, 34(3): 733-748. DOI: 10.1007/s12640-018-9895-1.
- [5] Sun BL, Wang LH, Yang T, et al. Lymphatic drainage system of the brain: A novel target for intervention of neurological diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163-164: 118-143. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.08.007.
- [6] Verheggen ICM, Van Boxel MPJ, Verhey FRJ, et al. Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 26-33. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.028.
- [7] Cheng Y, Tian DY, Wang YJ. Peripheral clearance of brain-derived A β in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic perspectives[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 16. DOI: 10.1186/s40035-020-00195-1.
- [8] Ueno M, Chiba Y, Murakami R, et al. Blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier in normal and pathological conditions[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2016, 33(2): 89-96. DOI: 10.1007/s10014-016-0255-7.
- [9] Wisniewski T, Drummond E. APOE-amyloid interaction: therapeutic targets[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 138: 104784. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104784.
- [10] Bruni AC, Bernardi L, Gabelli C. From β amyloid to altered proteostasis in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101126. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101126.
- [11] Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, et al. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research?[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(2): 4. DOI: 10.1007/s11910-020-01090-y.
- [12] Ringman JM, Goate A, Masters CL, et al. Genetic heterogeneity in Alzheimer disease and implications for treatment strategies[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(11): 499. DOI: 10.1007/s11910-014-0499-8.
- [13] Dai MH, Zheng H, Zeng LD, et al. The genes associated with early-onset Alzheimer's disease[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(19): 15132-15143. DOI: 10.18632/oncotarget.23738.
- [14] Sun L, Zhou R, Yang G, et al. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of A β_{42} and A β_{40} peptides by γ -secretase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(4): E476-E485. DOI: 10.1073/pnas.1618657114.
- [15] He C, Huang ZS, Yu CC, et al. Epigenetic Regulation of Amyloid- β Metabolism in Alzheimer's Disease[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(6): 1022-1030. DOI: 10.1007/s11596-020-2283-0.
- [16] Cao J, Zhong MB, Toro CA, et al. Endo-lysosomal pathway and ubiquitin-proteasome system dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 703: 68-78. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.016.
- [17] Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, et al. Association of Perivascular Localization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 91-99. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4370.
- [18] IJff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
- [19] Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 33. DOI: 10.1186/s12929-019-0524-y.
- [20] Cai Z, Qiao PF, Wan CQ, et al. Role of Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1223-1234. DOI: 10.3233/JAD-180098.
- [21] Yun YJ, Park BH, Hou J, et al. Ginsenoside F1 Protects the Brain against Amyloid β -Induced Toxicity by Regulating IDE and NEP[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(1): 58. DOI: 10.3390/life12010058.

- [22] Zhang H, Liu D, Wang Y, et al. Meta-analysis of expression and function of neprilysin in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 657: 69-76. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.07.060.
- [23] Nilsson P, Loganathan K, Sekiguchi M, et al. Loss of neprilysin alters protein expression in the brain of Alzheimer's disease model mice[J]. *Proteomics*, 2015, 15(19): 3349-3355. DOI: 10.1002/pmic.201400211.
- [24] Kurochkin IV, Guarnera E, Berezovsky IN. Insulin-Degrading Enzyme in the Fight against Alzheimer's Disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(1): 49-58. DOI: 10.1016/j.tips.2017.10.008.
- [25] Vogelgsang J, Shahpasand-Kroner H, Vogelgsang R, et al. Multiplex immunoassay measurement of amyloid- β 42 to amyloid- β 40 ratio in plasma discriminates between dementia due to Alzheimer's disease and dementia not due to Alzheimer's disease[J]. *Exp Brain Res*, 2018, 236(5): 1241-1250. DOI: 10.1007/s00221-018-5210-x.
- [26] Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(8): 841-849. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.06.2266.
- [27] Fandos N, Pérez-Grijalba V, Pesini P, et al. Plasma amyloid β 42/40 ratios as biomarkers for amyloid β cerebral deposition in cognitively normal individuals[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 8: 179-187. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.07.004.
- [28] Leuzy A, Mattsson-Carlgen N, Palmqvist S, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(1): e14408. DOI: 10.15252/emmm.202114408.
- [29] Lee J, Jang H, Kang SH, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis and Classification of Alzheimer's Disease Spectrum[J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(44): e361. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e361.
- [30] Zou K, Abdullah M, Michikawa M. Current Biomarkers for Alzheimer's Disease: From CSF to Blood[J]. *J Pers Med*, 2020, 10(3): 85. DOI: 10.3390/jpm10030085.
- [31] Boumenir A, Cognat E, Sabia S, et al. CSF level of β -amyloid peptide predicts mortality in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 29. DOI: 10.1186/s13195-019-0481-4.
- [32] 贾建军, 彭丹涛, 王延江, 等. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(四): 认知障碍疾病的辅助检查[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(15): 1130-1142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.15.003.
- Jia JJ, Peng DT, Wang YJ, et al. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment (iv): Supplementary examination for cognitive disorders[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(15): 1130-1142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.15.003.
- [33] Álvarez I, Diez-Fairen M, Aguilar M, et al. Added value of cerebrospinal fluid multimarker analysis in diagnosis and progression of dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(4): 1142-1152. DOI: 10.1111/ene.14658.
- [34] Hampel H, Lista S, Vanmechelen E, et al. β -Secretase1 biological markers for Alzheimer's disease: state-of-art of validation and qualification[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 130. DOI: 10.1186/s13195-020-00686-3.
- [35] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-5554. DOI: 10.2147/IJN.S200490.
- [36] Kolanko MA, Win Z, Loreto F, et al. Amyloid PET imaging in clinical practice[J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(6): 451-462. DOI: 10.1136/practneurol-2019-002468.
- [37] Marchant NL, Reed BR, Decarli CS, et al. Cerebrovascular disease, β -amyloid, and cognition in aging[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(5): e25-e36. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.001.
- [38] Weston PS, Paterson RW, Dickson J, et al. Diagnosing Dementia in the Clinical Setting: Can Amyloid PET Provide Additional Value Over Cerebrospinal Fluid?[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(4): 1297-1302. DOI: 10.3233/JAD-160302.
- [39] Hampel H, Vassar R, De Strooper B, et al. The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(8): 745-756. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001.
- [40] Moussa-Pacha NM, Abdin SM, Omar HA, et al. BACE1 inhibitors: current status and future directions in treating Alzheimer's disease[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 339-384. DOI: 10.1002/med.21622.
- [41] Yuan J, Venkatraman S, Zheng Y, et al. Structure-based design of β -site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(11): 4156-4180. DOI: 10.1021/jm301659n.
- [42] Kennedy ME, Stamford AW, Chen X, et al. The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS β -amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(363): 363ra150. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad9704.
- [43] Egan MF, Kost J, Tariot PN, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(18): 1691-1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1706441.
- [44] Kobayashi S, Kato T, Azuma T, et al. Anti-allergenic activity of polymethoxyflavones from *Kaempferia parviflora*[J]. *J Funct Foods*, 2015, 13: 100-107. DOI: 10.1016/j.jff.2014.12.029.
- [45] Zou Z, Xu P, Zhang G, et al. Selagintriflavonoids with BACE1 inhibitory activity from the fern *Selaginella doederleinii*[J]. *Phytochemistry*, 2017, 134: 114-121. DOI: 10.1016/j.phytochem.2016.11.011.
- [46] Tolar M, Hey J, Power A, et al. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6355. DOI: 10.3390/ijms22126355.
- [47] Barman NC, Khan NM, Islam M, et al. CRISPR-Cas9: A Promising Genome Editing Therapeutic Tool for Alzheimer's Disease-A Narrative Review[J]. *Neurol Ther*, 2020, 9(2): 419-434. DOI: 10.1007/s40120-020-00218-z.
- [48] Duan Y, Ye T, Qu Z, et al. Brain-wide Cas9-mediated cleavage of a gene causing familial Alzheimer's disease alleviates amyloid-related pathologies in mice[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(2): 168-180. DOI: 10.1038/s41551-021-00759-0.
- [49] Rohn TT, Kim N, Isho NF, et al. The Potential of CRISPR/Cas9 Gene Editing as a Treatment Strategy for Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 2018, 8(3): 439. DOI: 10.4172/2161-0460.1000439.

(收稿日期: 2022-04-25)

(本文编辑: 赵金鑫)