

阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展

应侠^{1*}, 吴振², 雷严¹, 王立强^{1#} (1. 华侨大学生物医学学院, 福建泉州 362021; 2. 厦门大学药学院, 福建厦门 361005)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)33-3152-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.33.26

摘要 目的: 为阿尔茨海默病治疗药物的研究提供参考。方法: 以“阿尔茨海默病”“胆碱能神经元假说”“ β -淀粉样蛋白”“阿尔茨海默病发病机制”“阿尔茨海默病治疗药物”等为关键词, 查阅2007—2013年中国知网、PubMed等数据库文献, 综述阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展。结果与结论: 阿尔茨海默病的发病机制尚未完全研究透彻, 仅存在多种假说, 包括胆碱能神经元假说、 β -淀粉样蛋白毒性假说、Tau蛋白假说、胰岛素假说、自由基损伤假说等。目前, 阿尔茨海默病的治疗药物基本上都是依据上述假说而展开研究的, 已进入临床使用的治疗药物和极大部分处于研究阶段的治疗药物都只能减缓阿尔茨海默病发病进程, 还没有可逆转疾病进程的药物研究成功。深入研究阿尔茨海默病的发病机制, 从而研究出可逆转阿尔茨海默病进程的药物是攻克阿尔茨海默病的关键。

关键词 阿尔茨海默病; 发病机制; 治疗药物; 假说

阿尔茨海默病(AD)是在1906年首次由德国精神病学家和神经病学家Alzheimer Alois发现, 并以其名字命名的老年痴呆, 是一种慢性神经退行性疾病。AD的主要临床表现为记忆力逐渐减退、认知功能发生障碍、行为异常和社交障碍等。目前的研究表明, AD患者的主要病理学特征是 β -淀粉样蛋白(A β)聚集成老年斑, 细胞内Tau蛋白异常聚集形成神经纤维

缠结(NFT)和神经元死亡。近年来, 针对AD的发病机制, 在早期的胆碱能神经元假说、A β 毒性假说和Tau蛋白假说等基础上, 研究相对较少的炎症假说、胰岛素假说、氧化不平衡假说和基因突变假说也越来越受关注。同时, 新型AD治疗药物研究也逐步向逆转疾病进程的药物研究目标迈进。本文以“阿尔茨海默病”“胆碱能神经元假说”“ β -淀粉样蛋白”“阿尔茨

- [14] Corti G, Cirri M, Maestrelli F, *et al.* Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl- β -cyclodextrin[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(2):303.
- [15] Sotthivirat S, Haslam J, Stella V. Evaluation of various properties of alternative salt forms of sulfobutylether- β -cyclodextrin, (SBE)7M- β -CD[J]. *Int J Pharm*, 2007, 330(1/2):73.
- [16] Sotthivirat S, Haslam JL, Lee PI, *et al.* Release mechanisms of a sparingly water-soluble drug from controlled porosity-osmotic pump pellets using sulfobutylether- β -cyclodextrin as both a solubilizing and osmotic agent[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(6):1992.
- [17] Wang QF, Li SM, Zhang YY, *et al.* Modulating drug loading and release profile of β -cyclodextrin polymers by means of cross-linked degree[J]. *Acta Pharm Sin*, 2011, 46(2):221.
- [18] Chen Y, Liu Y. Cyclodextrin-based bioactive supramolecular assemblies[J]. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(2):495.
- [19] Swaminathan S, Pastoro L, Serpe L, *et al.* Cyclodextrin-based nanospheres encapsulating camptothecin: physicochemical characterization, stability and cytotoxicity[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 74(2):193.
- [20] Mellet CO, Fernández JMG, Benito JM. Cyclodextrin-based gene delivery systems[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(3):1586.
- [21] Kim C, Shah BP, Subramaniam P, *et al.* Synergistic induction of apoptosis in brain cancer cells by targeted codelivery of siRNA and anticancer drugs[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(5):1955.
- [22] Kishore G, Shyale S, Srikanth K, *et al.* Development and evaluation of colon targeted tablets of praziquantel and its β -cyclodextrin complex to treat schistosomiasis[J]. *J Pharm Sci Tech*, 2010, 2(8):269.
- [23] Kaur N, Puri R, Jain SK. Drug-cyclodextrin-vesicles dual carrier approach for skin targeting of anti-acne agent[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2010, 11(2):528.
- [24] Okamoto A, Motoyama K, Onodera R, *et al.* Folate-appended β -cyclodextrin as a promising tumor targeting carrier for antitumor drugs in vitro and in vivo[J]. *Bioconjugate Chem*, 2013, 24(4):724.
- [25] Ozeki T, Kano Y, Takahashi N, *et al.* Improved bioavailability of a water-insoluble drug by inhalation of drug-containing maltosyl- β -cyclodextrin microspheres using a four-fluid nozzle spray drier[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2012, 13(4):1130.
- [26] Mei X, Yang S, Chen D, *et al.* Light-triggered reversible assemblies of azobenzene-containing amphiphilic copolymer with β -cyclodextrin-modified hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release[J]. *Chem Commun*, 2012, 48(80):10010.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2013-12-06)

* 硕士研究生。研究方向: 药物制剂和新药研发。电话: 0595-22690757。E-mail: 939469101@qq.com

通信作者: 教授, 主任药师。研究方向: 药物制剂和新药研发。电话: 0595-22690516。E-mail: wlq1599@163.com

海默病发病机制”“阿尔茨海默病治疗药物”等为关键词,查阅2007—2013年中国知网、PubMed等数据库文献,对AD的发病机制及治疗药物进行综述,以期对未来AD治疗药物的开发及应用提供参考。

1 AD的发病机制假说

AD的具体发病机制目前尚未完全研究透彻,只是存在多种假说,包括胆碱能神经元假说、A β 毒性假说、Tau蛋白假说、胰岛素假说、自由基损伤假说等^[1]。然而,AD是由遗传因素和环境因素共同引发的一种复杂性疾病,单一的假说并不能解释AD的全部发病特征。Williams P等总结了有关AD的发病机制假说图谱,笔者对其作了进一步丰富和概括,具体见图1(图中,AChE:乙酰胆碱酯酶;AKt:丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶;APP:淀粉样前体蛋白;ApoE4:载脂蛋白E4基因;BACE: α / β 裂解酶;BuChE:丁酰胆碱酯酶;C99:C段99个氨基酸片段;CKD5:细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶5;ERK2:细胞外信号调节激酶;GSK-3:糖原合成激酶3;NMDA:N-甲基-D-天冬氨酸;MG:小胶质细胞;P25:微管聚合促进蛋白;PKC:蛋白激酶C;PSEN1/2:早老素基因;ROS:氧自由基)。

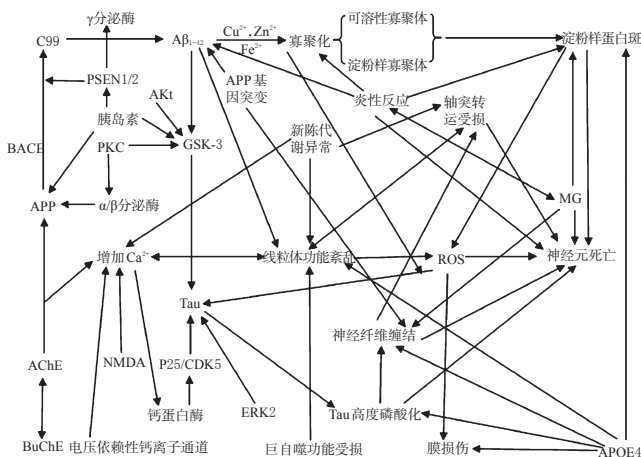


图1 AD的发病机制假说图

图1中概括了与AD相关的目前比较公认的几条发病通路。可以清楚地看出,AD发病通路是多重交叉联系且相互影响的。其中,有几个危险致病基因与AD发病有重要的联系,如早老素基因(PSEN1、PSEN2)、载脂蛋白E基因(ApoE)和淀粉样前体蛋白基因(APP)等^[2],这些基因对AD的影响已研究得较透彻。

2 AD治疗药物研究进展与评价

根据美国药品研究与制造商协会(PhRMA)于2012年公布的《在研抗阿尔茨海默病药物》报告显示,目前处于临床研究或正在接受FDA审查的与痴呆相关的治疗药物有近100种,其中包括81种AD治疗药物、11种认知障碍治疗药物、2种痴呆治疗药物和5种痴呆诊断药物。临床上将AD治疗药物分为对症治疗药物和影响疾病进程药物,但目前FDA批准的5种AD治疗药物均属于对症治疗药物,影响疾病进程的药物仍处于初步研究阶段。

2.1 针对胆碱能神经元假说的药物

2.1.1 乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)。AChEI是到目前为止临床上使用最为广泛的AD治疗药物。FDA批准用于治疗AD的5种药物中除了美金刚属于NMDA受体拮抗药外,其余4种[他克林(Tacrine)、多奈哌齐(Donepezil)、加兰他敏(Galanthamine)和卡巴拉汀(Rivastigmine)]均属于AChEI。其中,他

克林由于肝毒性较大,已逐渐被其他3种药物取代。但是最新的研究发现,他克林可抑制AD患者脑中分泌出来的微管蛋白和微管结合蛋白的磷酸化过程,提示他克林具有作用于除AChE以外的其他治疗AD的新靶点。Minarini A等^[3]合成的他克林衍生物中部分候选药物的肝毒性较低,且具有抑制胆碱酶活性、抗氧化、钙离子拮抗和金属螯合等作用。因此,他克林衍生物有望成为新的多靶点AD治疗药物。

多奈哌齐是一种可逆性的AChEI,其活性较他克林强,且选择性高、无肝毒性,是继他克林之后的轻、中度AD患者的首选治疗药物。近年,使用更高剂量的多奈哌齐用于改善患者的长时记忆是研究热点,但研究结果存在诸多争议^[4]。

加兰他敏是胆碱酯酶的一种竞争性可逆抑制剂,同时能够调节神经元烟碱型受体(N受体)的活性,且吸收较好,作用时间较长。但有研究表明,加兰他敏的治疗效果有限,对AD患者各项心理测试指标并非都有提高作用^[5]。

卡巴拉汀的结构与乙酰胆碱类似,因此可作为AChE的结合底物,与乙酰胆碱竞争结合AChE形成氨基甲酰化复合物,使得乙酰胆碱在一定的时间内可以不被水解,从而促进乙酰胆碱能神经的传导。卡巴拉汀与AChE的结合属于“假性不可逆性”抑制,可抑制酶活性达10 h左右,且其对AChE的抑制具有剂量依赖性,高剂量(每日6~12 mg)对AD患者的认知功能等方面具有较好的改善作用^[6]。卡巴拉汀可同时抑制AChE和BuChE。更有研究证实,AD患者服用卡巴拉汀后,其脑脊液中BuChE明显减少,患者认知功能显著改善^[7]。还有证据显示,BuChE与认知功能改善的相关程度高于AChE。所以,目前已有研究者合成了大量的卡巴拉汀类似物^[8],以期从中选出AChEI活性较高、选择性更好且同时具有抑制BuChE活性的药物,同时也希望能够选择出具有专一活性的BuChEI,以拓展AD治疗药物的研发方向。

石杉碱甲(Huperzine A)是从石杉科植物千层塔中提取出的一种生物碱,是一种强效的胆碱酯酶可逆抑制剂。其作用特点与卡巴拉汀相似,但作用维持时间比卡巴拉汀长。石杉碱甲属于非竞争性的AChEI,且同时对NMDA受体具有拮抗作用。石杉碱甲目前在国内用于治疗AD较普遍,且价格相对较低、安全指数大、稳定性好。但是,由于未被美国FDA批准用于治疗AD,所以在国外的应用较受局限。

近年来,AChEI的研究主要集中在植物来源的胆碱酯酶抑制剂及其衍生物,包括生物碱类、萜类、莽草酸衍生物类等。但从它们中直接提取或仿照合成的胆碱酯酶抑制剂的作用效果并不理想,如毒蕈扁碱的苯羟基丙氨酸衍生物的Ⅱ期临床试验表明,其能提高AD患者的认知能力,但Ⅲ期临床试验则发现与安慰剂组患者比较差异并无统计学意义^[9]。所以,针对植物来源的胆碱酯酶抑制剂或其衍生物,还需作进一步的基因修饰,才有望研究出疗效更好的胆碱酯酶抑制剂。

2.1.2 毒蕈碱胆碱能1(M1)受体激动药。M1受体是毒蕈碱胆碱能受体(mAChR)中的5种亚型之一,主要分布在海马区与新皮层区,参与大脑的学习记忆功能。研究发现,M1受体激动药对AD模型动物的学习记忆缺损有明显的改善作用,同时能减少脑内A β 的沉积,减少神经元变性缺失。20世纪90年代以后,占诺美林(Xanomeline)、他沙利定(Tasac dine)和AF系列化合物等M1受体激动药陆续进入临床试验阶段,但是在Ⅲ期临床试验中占诺美林由于选择性较低、安全性范围窄而宣告失败^[10];AF系列化合物选择性较高、毒性小,是较好的M1受体激动药,但这类药不可避免地引起了一些M1受体介导的不良反应,如唾液分泌增加等,最终这类药只能用于口腔干燥症

的治疗。2009年完成 I 期临床试验的 MCD-386,是目前较有研发前景的 M1 受体激动药。它是一种具有较高选择性的 M1 受体激动药,且为了减轻不良反应,Mithridion 公司将其制成了缓释制剂。然而,M1 受体是可与 G 蛋白耦联而发生受损的,这样就减弱了 M1 受体激动药的作用。所以,在 M1 受体激动药研发的过程中,不但要考虑其对 M1 受体的选择性和毒性反应,而且还要考虑如何适宜地削弱 M1 受体与 G 蛋白的耦联,这样才能研究出有效治疗 AD 的 M1 受体激动药。

2.1.3 N 受体激动药。研究发现,在 AD 患者的海马区和颞叶皮层,N 受体数目远远少于正常人,而星形胶质细胞的数目和 $\alpha 7$ 神经元 N 受体表达数目却异常升高。N 受体激动药用于治疗过度表达 $A\beta$ 的转基因小鼠,短期给药后,小鼠大脑皮质的 $A\beta$ 水平显著降低,而长期给药的结果是淀粉样斑块的形成也会逐渐减少。同时, $\alpha 7$ 神经元烟碱亚型受体的表达水平也会随之下降。 $\alpha 7$ 神经元烟碱亚型受体的增多与 AD 的发病紧密相关^[11]。近来,雅培制药公司的 ABT 系列临床药物研究就是针对 $\alpha 7$ 神经元烟碱亚型受体的拮抗药;同时,阿里斯康制药和雅培制药也在研究 $\alpha 4, \beta 2$ 神经元烟碱亚型受体拮抗药。单从前期的临床效果来看,其安全性和耐受性还是比较好的,是一类具有潜在开发价值的药物。

2.2 针对 $A\beta$ 毒性假说的药物

$A\beta$ 毒性假说是 AD 致病机制中占主导地位的学说。 $A\beta$ 主要是由 α, β 和 γ 分泌酶分泌不正常,引起 APP 水解异常所致。 $A\beta$ 具有神经毒性,当其含量升高后,细胞并不能将其代谢掉,反而会在细胞中大量积累,形成 $A\beta$ 老年斑,促使神经元细胞损伤或死亡。近年,2 种针对 $A\beta$ 的被动免疫疫苗 Bapineuzumab 和 Solanezumab 在 III 期临床惨遭失败,但依据这一假说而研究的药物种类仍很多。笔者依据 2012 年 PhRMA 公布的《在研抗阿尔茨海默病药物》的研究结果,同时结合网站“www.clinical-trial.gov”提供的最新信息,归纳了部分处于临床试验的药物,具体见表 1。

表 1 针对 $A\beta$ 毒性假说的部分临床研究药物

药物机制	药品临床研究代码	临床研究阶段	公司名称
β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1(BACE-1)抑制剂	E2609	I 期	日本卫材公司
	RG7129	I 期	瑞士罗氏制药公司
	MK-8931	I 期	德国默克公司
$A\beta$ 形成抑制剂	CAD106	II 期	瑞士诺华制药有限公司
	GSK933776A	I 期	英国葛兰素史克公司
	BMS-708163	II 期	美国百时美施贵宝公司
	ELND005	II 期	爱尔兰 Elan 公司
APP 分泌酶调节剂	E2212	I 期	日本卫材公司
	EVP-0962	II 期	EnVivo 制药公司
免疫治疗	AD02	II 期	奥地利 Affinis 公司
	UB-311	I 期	美国联合生物医学公司
静脉注射免疫球蛋白	Gammagard®	III 期	美国百特国际有限公司
γ -分泌酶抑制剂	BMS-932481	I 期	美国百时美施贵宝公司
β -分泌酶抑制剂	CTS-21166	I 期	日本安斯泰来制药公司
可溶性 $A\beta$ 清除剂	ARC029/31	I 期	美国阿切尔制药公司

尽管目前针对 $A\beta$ 毒性假说而提出的 AD 治疗药物较多,但此方面研究仍存在许多问题亟需解决。如 BACE-1 抑制剂,它能有效抑制 BACE-1 的活性,从而从根本上减少 $A\beta$ 的产生,但 BACE-1 抑制剂多数是大分子物质,难以通过血脑屏障,阻碍了其药效的发挥,接下来的研究应着重于寻找分子质量小、效价高的 BACE-1 抑制剂; $A\beta$ 形成抑制剂主要是阻止 $A\beta$ 形成寡聚体。研究表明,可溶性 $A\beta$ 寡聚体比 $A\beta$ 沉积及纤维化对突触及神经网络的传导功能伤害更大,然而 $A\beta$ 形成抑制剂在脑

脊液中很难达到一个较高的浓度水平,这是一个亟待研究者解决的问题。

2.3 针对 Tau 蛋白假说的药物

Tau 蛋白与 $A\beta$ 一样,都是 AD 药物开发的重要靶点。但是,由于近期针对 $A\beta$ 假说的药物的开发陷入了僵局,越来越多的研究者将研究重点转向了以 Tau 蛋白为靶点的药物研究。其研究对象主要可分为 3 种,即 Tau 蛋白聚集抑制剂、促进 Tau 蛋白分解的复合物和 Tau 蛋白过度磷酸化抑制剂。

研究表明,可溶性的 Tau 蛋白在转变成寡聚体和纤维丝的过程中会产生神经毒性。因此,抑制 Tau 蛋白聚集成多聚体结构也许能阻止毒性的产生,同时还能增加单体 Tau 蛋白的含量以达到稳定微管的作用。亚甲蓝(MTC)已被众多研究者认为是最有发展前途的 Tau 蛋白聚集抑制剂之一,因为它不仅能起到抗氧化作用,还能减少 $A\beta$ 寡聚化,更重要的是 MTC 对 Tau 蛋白聚集抑制作用更好。MTC 的 II 期临床研究已证明其对轻、中度 AD 患者有治疗效果,III 期临床研究也正在启动中。其他 Tau 蛋白聚集抑制剂如罗丹宁、氮杂卡宾等目前都还处于前期研究阶段^[12]。

GSK-3、CDK5 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是与 Tau 蛋白高度磷酸化紧密相关的酶,但目前针对这些靶点开发的药物主要还是集中在 GSK-3。针对 GSK-3 靶点,研究得比较多的是金属锂和 2-丙基戊酸钠。但由于 GSK-3 作用的底物不仅仅是 Tau 蛋白,一旦升高或降低 GSK-3 浓度会造成其他代谢途径的变化而影响机体的正常功能,所以针对 GSK-3 靶点的药物开发进展比较缓慢。同时,增强细胞内 Tau 蛋白的降解也是较有效的方法,如免疫治疗、泛素化、热休克蛋白抑制剂的开发等,这些工作也取得了一定的进展。

2.4 针对炎症假说的药物

AD 的炎症假说属于 AD 发病机制的一个小分支,因为它对 AD 的发病影响是建立在其他假说的基础之上的。针对炎症假说所提出的治疗药物主要是非甾体抗炎药(NSAIDs),已有研究证明 NSAIDs 可调节哺乳动物细胞 γ 分泌酶的活性,且小鼠实验也证明 NSAIDs 有调节 γ 分泌酶活性的作用。流行病学研究发现,携带 ApoE4 等位基因的人群长期使用 NSAIDs 可降低患 AD 和认知障碍的危险性^[13]。NSAIDs 可分为非选择性环氧合酶(COX)-1 抑制剂和选择性 COX-2 抑制剂两大类。然而,一系列的临床研究证明,其中强的松、罗非考西、尼美舒利和双氯芬酸等对减缓 AD 的发病进程并没有明显的作用;只有吲哚美辛可起到延迟 AD 发病进程的作用,但其副作用较大,故临床限制使用。NSAIDs 在一定程度上似乎起到了延缓 AD 疾病进程的作用,但耐受性和不良反应等将限制其用于临床治疗 AD。因此,NSAIDs 用于治疗 AD 并不具备良好的前景。

2.5 针对胰岛素假说的药物

近年来,II 型糖尿病与 AD 的关系受到了越来越多人的关注。在 II 型糖尿病患者的大脑中,胰岛素的信号传导是受到损伤的,而同样 AD 患者的大脑中对胰岛素信号的反应也不敏感^[14]。胰岛素的作用是调节血糖,在海马区内的胰岛素可控制海马区组织对血糖的利用,从而调控认知功能。虽然对于胰岛素调控认知功能的具体机制尚未研究清楚,但是用于治疗糖尿病的胰高糖素样肽 1(GLP-1)类似物艾塞那肽和利拉鲁肽,在体外实验中已被证实有减少细胞内 APP 和 $A\beta$ 含量的作用,且可降低 Fe^{2+} 诱导的神经元功能损伤和细胞死亡^[15]。GLP-1 类似物对正常血糖的人不起作用,不会引起低血糖,这就增加了它在 AD 治疗中应用的可能性。目前,已有至少 4 种 GLP-1 类似物处于 AD 治疗的 II 期以上临床研究。可见,

GLP-1类似物有望成为治疗AD新的药物研发方向。

2.6 针对氧化不平衡假说的药物

神经元细胞对氧化应激尤为敏感。研究发现,AD患者的神经元长时间处于氧化应激状态,ROS可损伤神经元内多种生物大分子和生物膜。由此,氧化不平衡假说与AD发病机制紧密相关的假说被提出。但是,抗氧化药物在临床试验中对AD患者的治疗并未取得令人欣慰的结果。临床研究还发现,维生素B₁₂、维生素C、维生素D、维生素E、β-胡萝卜素及Ω-3脂肪酸等抗氧化物质的长期摄入不足会增加AD的发病几率,但是它们对AD患者症状的改善却无任何作用^[16-18],只是这一研究结果还未被所有AD研究者接受。褪黑素为内源性抗氧化激素,能穿越血脑屏障,促进体内多种抗氧化酶活性,清除自由基,抑制Aβ的形成。最新实验表明,一种新型的褪黑素受体激动药Neu-P11对改善AD动物模型的记忆功能和认知功能有作用^[9]。现在,研究得较多的抗氧化药物主要有银杏叶提取物、姜黄素、白藜芦醇、辅酶Q₁₀和儿茶酚等,但均处于动物实验研究阶段,对AD患者的治疗作用还有待更深入的研究。

2.7 针对基因突变假说的药物

如前文所述,目前已发现众多与AD发病有关的基因,虽然它们对AD的影响还未完全阐明,相关的针对基因进行修饰或替换的治疗方案目前也还未提出,但是Ceregene公司目前正在研究的CERE-110已经开启了AD基因治疗的新篇章。CERE-110是针对神经生长因子(NGF)基因的药物,其载体为活性腺相关病毒(AAV),2010年6月结束的I期临床试验已取得了良好的结果,目前正处于II期临床试验中。

2.8 其他治疗药物

Corbett A等^[20]提出了一种补充治疗策略,即将已有适应证的药物用于治疗AD。比较有研究前景的是部分降压药、抗菌药物和皮肤用药类维生素A,这也为AD的辅助治疗增添了一线希望。同时,加大对AD发病早期的诊断药物和诊断技术的研究也有助于提高AD患者的治疗效果。

3 结语

从目前研究的AD发病机制来看,AD的致病因素是非常复杂的。文中综述的所有假说可能并未完全将其概括,一些还处于初步研究阶段或未被发现的机制,如线粒体动力学失衡假说、Ca²⁺浓度失衡假说、小胶质细胞影响假说等也许能够丰富对AD致病因素的描述。在AD发病机制尚未完全研究清楚之前,针对AD的治疗只能是对症治疗,这并不能从根本上治愈AD患者。所以,找到可逆转疾病进程的药物才是攻克AD这一疾病的关键。

参考文献

[1] 张于,程伟.中西医治疗阿尔兹海默病的研究现状[J]. 中医临床研究,2012,4(13):115.
[2] Bettens K, Slegers K, van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(1):92.
[3] Minarini A, Milelli A, Simoni E, et al. Multifunctional tacrine derivatives in Alzheimer's disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(15):1 771.
[4] Yang YH, Chen CH, Chou MC, et al. Concentration of donepezil to the cognitive response in Alzheimer disease[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2013, 33(3):351.
[5] Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled,

double-blind trial[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(1):39.

[6] Birks J, Grimley EJ, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease[J]. *Cochrane DB Syst Rev*, 2009, 15(2):1 191.
[7] Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update[J]. *Clin Interv Aging*, 2007, 2(1):17.
[8] 徐刚,文富华,买小胖,等.胆碱酯酶抑制剂(S)-卡巴拉汀及其类似物的不对称合成与活性研究[J]. *有机化学*, 2010, 30(8):1 185.
[9] Kadir A, Andreasen N, Almkvist O, et al. Effect of phen-serine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(5):621.
[10] Grant MK, Noetzel MJ, de Lorme KC, et al. Pharmacological evaluation of the long-term effects of xanomeline on the M(1) muscarinic acetylcholine receptor[J]. *Plos One*, 2010, 5(12):15 722.
[11] Liu Q, Huang Y, Shen J, et al. Functional alpha7beta2 nicotinic acetylcholine receptors expressed in hippocampal interneurons exhibit high sensitivity to pathological level of amyloid beta peptides[J]. *BMC Neurosci*, 2012, 5(13):155.
[12] Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(10):783.
[13] Drye LT, Zandi PP. Role of APOE and age at enrollment in the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT)[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 2(1):304.
[14] Moloney AM, Griffin RJ, Timmons S, et al. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signalling[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(2):224.
[15] Salcedo I, Tweedie D, Li Y, et al. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(5):1 586.
[16] Devore EE, Grodstein F, Van R, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(7):819.
[17] Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(13):1 135.
[18] Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Med*, 2010, 123(6):522.
[19] He P, Ouyang X, Zhou S, et al. A novel melatonin agonist Neu-P11 facilitates memory performance and improves cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Horm Behav*, 2013, 64(1):1.
[20] Corbett A, Pickett J, Burns A, et al. Drug repositioning for Alzheimer's disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(11):833.

(收稿日期:2013-11-10 修回日期:2013-12-06)