

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.048

阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的研究进展

程喆歆 梁庆成[△] 吴云 丛林 朱丹

(哈尔滨医科大学附属第二临床医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性进行性神经变性疾病,早期临床表现为近期记忆力下降,后来逐渐发展为生活不能自理最终死亡。目前,有许多种假说阐述其发病机制,如 β -淀粉样蛋白、载脂蛋白E、一些金属元素、炎症因子等,但都不全面,也有人认为其可能与朊蛋白有关。部分药物被用于治疗AD,如美金刚、胆碱酯酶抑制剂等,但疗效均不显著。一些新的治疗理念和方法也逐渐被发现,如脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)以及免疫疗法等,但其远期疗效还需进一步证实,且一些副作用还并未被人们所知晓。本文主要对阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的研究进展进行了综述。

关键词: 阿尔茨海默病;发病机制;药物治疗;研究进展

中图分类号: R741 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)10-1981-05

Research Progress in the Pathogenesis and Medication of Alzheimer's Disease

CHENG Zhe-xin, LIANG Qing-cheng[△], WU Yun, CONG Lin, ZHU Dan

(Department of Internal Neurology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a chronic progressive neurodegenerative disorder. The early clinical manifestations is the loss of short-term memory, then progress to fail to take care of himself even lead to death. At present, there are several hypothesis explaining the pathogenesis of AD, such as β -amyloid, Apolipoprotein E, some metal elements, inflammatory factor, and so on. But all are not comprehensive. Prion protein is also considered to be involved in the pathogenesis of AD. Some drugs have been used to treat AD, such as Memantine, Cholinesterase inhibitors and so on, but the results are not significant, some new treatment concept and method have also been identified, such as brain-derived neurotrophic factor(BDNF), immunotherapy and so on. But the long term effect still need to be observed and some side effect haven't been known. This article mainly reviews the research progress in the pathogenesis and medication of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease; Pathogenesis; Medication; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R741 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)10-1981-05

前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种病因不明的进行性变性疾病,是痴呆最常见的类型,其起病隐匿,常以近记忆障碍为首发征象,典型者出现症状后5~10年内死亡,多死于并发症如吸入性肺炎等。有许多学者及研究人员致力于AD的基础临床研究,但目前对其发病机制尚无权威的解释,也没有有效的治疗方法。本文拟就AD的发病机制及其药物治疗的研究进展作一综述如下。

1 AD的发病机制

1.1 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)与AD的关系

A β 是一种大的跨膜蛋白,与淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)关系密切,其肽段能被三种分泌酶切割,分别为 α 分泌酶、 β 分泌酶和 γ 分泌酶。当APP基因突变时,APP能被 β 分泌酶切割形成A β ,其特征是能很快聚合形成不溶性高分子聚合物,参与老年斑(senile plaques, SP)的形成。而SP的

形成、神经原纤维缠结、磷酸化tau蛋白的变异型正是AD的标志^[1]。早期人们认为A β 这种不溶性聚合物的形成在AD中扮演最重要的角色,后来有研究发现这种丝状纤维沉积也发生在正常人中。新研究表明早期阶段A β 的轻度聚集与不溶性高分子聚合物相比,前者与AD的关系更密切。而SP仅由于A β 的毒性所致,能进一步引起神经元的损伤^[2]。

究竟这种高分子聚合物是如何形成的呢? Joanna F等^[3]用雄性杂合子转基因小鼠做实验,用含甲氧基XO4(Methoxy-XO4)物质标记,在双光子荧光显微镜下观察发现A β 斑块是先由小斑块逐渐形成大斑块,而且多核心的小斑块更易于形成大斑块,新生的斑块更易于存在于原有斑块周围,而不是随机出现。那么,原有斑块周围是否存在某种物质或者释放某种物质促使新斑块产生?新旧斑块之间的关系又如何?这都有待进一步研究。

A β 的毒性还表现在其对细胞线粒体的影响, Laura A等^[4]通过实验发现在活体组织A β 斑块周围线粒体数量明显减少,结构异常,在斑块周围20微米范围内细胞线粒体膜电位严重减低,功能下降。因而我们应该重视对AD线粒体的研究,努力研制可将防止A β 聚集和保护线粒体功能相结合的药物。大量研究表明A β 斑块能激活脑内的胶质细胞,引起慢性炎症反

作者简介:程喆歆(1989-),男,硕士研究生,主要研究方向:阿尔茨海默病,电话:18644086582, E-mail: 1291310025@qq.com

[△] 通讯作者:梁庆成, E-mail: Qingcheng_Liang@126.com

(收稿日期:2016-04-05 接受日期:2016-04-30)

应。Sam Gandy 等^[5]通过分析大量文献归纳出最新发现的与 AD 有关的三个基因:CD33、TREM2、TYROBP,其中 CD33 阳性的小胶质细胞与 AD 关系密切。因此,研究工作由抑制 A β 形成、清除 A β 斑块逐渐转向研究胶质细胞与 AD 的关系。Rebecca A 等^[6]用 GFAP 抗原标记有活性的星形胶质细胞,分别用 Iba1、CD68 抗原标记有活性的小胶质细胞,用 ThioS 标记 A β 斑块致密中心,通过免疫组化分析观察上述两种胶质细胞与 A β 斑块致密中心的关系。以斑块致密中心周围 50 μ m 半径为界,经过定量分析,发现致密中心的大小与周围小胶质细胞的数量相关性具有统计学意义($p < 0.0001$),而其大小与星形胶质细胞数量相关性无统计学意义($p = 0.6124$),由此推测星形胶质细胞与斑块引起的神经毒性损伤有关。此外,也有人认为在 AD 患者脑中有许多不同构象的 A β 共存^[7],但具体是 A β 的病理性构象趋化星形胶质细胞直接导致神经损伤还是 A β 产生病理性星形胶质细胞间接导致损伤至今仍未知,有待于进一步的研究阐明。

1.2 载脂蛋白 E(Apolipoprotein E,APOE)与 AD 的关系

APOE 是大脑内的一种载脂蛋白,参与细胞的新陈代谢,对细胞有保护作用,能维持细胞稳定性。APOE 基因位于 19 号染色体上,有 3 个亚型(APOE2、APOE3、APOE4),关于载脂蛋白 E-4(APOE4)等位基因与 AD 关系的研究较多。APOE4 等位基因是 AD 的高危因素,其等位基因数量越多,患病的危险性越大,在半数以上的散发病例和家族性迟发病例中都有此特征。研究表明:在 60 岁以前,APOE4 等位基因携带者中出现认知功能下降的比例较非携带者显著升高($p < 0.001$),且在纯合子中其症状更严重^[8]。有研究对比携带两个 APOE4 等位基因的 AD 患者与携带一个 APOE4 等位基因的 AD 患者,发现后者在即刻记忆和近记忆评估中得分较高^[9],表明 APOE4 等位基因的数量对 AD 患者记忆结构有影响,但具体影响记忆中识记、保持、再认、回忆的哪个环节,以及其等位基因的数量与记忆缺失的程度是否存在某种特定的关系均需要进一步研究。

APOE4 等位基因也与晚发型 AD (late-onset Alzheimer's disease,LOAD) 有关。Herve Rhinn 等^[10]研究 APBA2、FYN、RNF219 和 SV2A 基因与 LOAD 的关系,通过共表达差异性分析发现 RNF219 基因突变与 LOAD 存在密切关系,其可能直接导致 LOAD。Keiko Kobayashi 等^[11]通过实验对比野生型小鼠与去除脑内 APOE 的小鼠血浆中神经酰胺的浓度,间接得到两种小鼠血浆中低密度脂蛋白(LDL)的浓度(因 LDL 为神经酰胺的主要运载体),他们认为 APOE 可能在动脉粥样硬化的形成中起重要作用。而动脉粥样硬化导致的低灌注可引起 AD,这提示我们 APOE 也可能先导致动脉粥样硬化进而间接促进 AD 的发生和发展。

1.3 铜与 AD 的关系

Cu 具有维护神经系统完整性的重要作用,早期研究发现 Cu 含量异常是 AD 发病的重要因素。Cu 浓度可能影响 A β 的构象,Pedersen 等^[12]的实验发现随着 Cu:A β 比例的增加,A β 逐渐纤维状化,最终形成类球形复合物,推测 Cu 能增强 A β 分子的内聚力。Francis Hane 等^[13]将铜离子(Cu^{2+})与 A β 相互作用,运用单分子的原子力光谱测量两条 A β 肽的解离力。他们认为

Cu 在多肽分子之间起到桥梁作用,增强了多肽分子复合物的稳定性,而 A β 的沉积恰与 AD 有关,故体内 Cu 含量增加易于导致 AD。但是也有人持不同观点,Schrag M 等^[14]通过研究认为 AD 患者大脑大部分区域 Cu 含量降低,在新皮质中 Cu 含量明显下降($p = 0.0003$)。Peter Faller^[15]的研究发现 AD 患者的病理区域和富含液体的区域 Cu 的含量常变化,但和蛋白质质量相比,Cu 的相对量并没有变化,由此认为铜含量的多少与 AD 无关,Cu 在体内分布不均等才是导致 AD 的关键。但具体 Cu 浓度是何种不稳定易于引起 AD 还需要进一步研究,这启发我们可以思考研制新型靶向调节体内 Cu 浓度不平衡的药物治疗 AD。

1.4 朊蛋白与 AD 的关系

正常细胞表面的朊蛋白(cellular prion protein,PrPc)是一种细胞内膜结合蛋白,其缺乏核酸,是神经信息传递不可缺少的物质。PrPc 的另一种构型 PrPSc 是朊蛋白病的非病毒性致病因子。近年来研究发现 PrPc 与 AD 的发病有关。Ostapchenko VG 等^[16]研究发现 AD 大鼠模型中 A β 沉积能触发 PrPc 形成异常复杂的构象,且使代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors,mGluRs)过度表达,后者活化状态下促使 PrPc 从细胞膜上脱落,形成碎片状,也使皮质中整合素-金属蛋白酶-10(a disintegrin and metalloprotease,ADAM10)数量上调,这些改变能发挥代偿作用,减轻 A β 的毒性作用。此外,有研究发现 A β 与 PrPc 的关系密切,代谢型谷氨酸受体-5(metabotropic glutamate receptors-5,mGluR5)使 PrPc 与 A β 相结合,激活 Fyn 蛋白,PrPc 与 mGluR5 相互作用,使细胞质中的 Fyn 蛋白与 mGluR5 形成复合物^[17]。mGluR5 可能因急性过度活化和慢性脱敏而失调,A β 和 PrPc 形成的复合物可以导致 mGluR5 产生一定程度的脱敏以抑制周期性改变的谷氨酸的易反应性。mGluR5 介导的信号通路通过胞吞作用使 APP 共区域化,使 A β 增多进而使 AD 恶化。因此,朊蛋白对 AD 有保护作用也有有害作用,研究朊蛋白可为 AD 的治疗寻找新的靶点。

1.5 炎症反应与 AD 的关系

近年来,炎症反应与 AD 的关系被越来越多的人研究。一些炎症因子,如白细胞介素-1(Interleukin-1,IL-1)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α ,TNF- α)等与 AD 关系密切^[18],其大多数由活化的小胶质细胞释放。Ferretti MT 等^[19]的研究发现在 A β 沉积前小胶质细胞已经活化,诱导产生一氧化氮合酶,在转基因鼠海马内 CD40 受体数量上调,推测神经炎症是细胞内 A β 堆积的最早反应。Yig'iter R 等^[20]的研究表明红细胞分布宽度(red cell distribution width,RDW)与 AD 的慢性炎症反应有关,在进展期 AD 患者血清中 RDW 水平显著增高,但该研究无法鉴别早期 AD 与伴随着年龄增高而出现的认知功能障碍。Henu R 等^[21]认为炎症因子基因的相互作用可能导致 AD,他们分析了基因 PPARA 与 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10、IL-6 基因的单核苷酸多态性,认为 PPARA 与 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-10 基因的相互作用在 AD 的发病中有重要作用,而 PPARA 与 IL-6 基因相互作用在 AD 的发病中不占重要地位。A β 沉积能使小胶质细胞激活,产生大量炎症因子,而后者也能促进 A β 沉积,但究竟炎症反应是 AD 的原因还是结果,亦或是二者均存在且相互促进,众说纷纭,有待进一

步研究。

2 AD 的药物治疗

2.1 美金刚

美金刚(Memantine)是 N- 甲基 -D- 门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,具有调节谷氨酸活性的作用,用于治疗中晚期 AD。美金刚能改善 AD 患者攻击行为和激越等精神症状^[21],和 ChEI 合用具有神经保护作用^[23],生物利用度可达 100%,食物对其在体内吸收的影响也非常小,且其胃肠道不良反应相对较小,还可用来治疗血管性痴呆以及帕金森病所致的痴呆。最新研究认为每天服用 2000 单位维生素 E 能延缓早期 AD 患者的认知功能下降,而单用美金刚或联合应用维生素 E 和美金刚均无效^[24],推测可能是美金刚干预了维生素 E 的药理作用。

2.2 胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEI)

乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)是人体内的一种神经递质,中枢胆碱能系统与记忆、学习关系密切。乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitors, AChEI)对乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)的可逆性抑制,使 Ach 在突触间积累,达到治疗 AD 的效果。

利凡斯的明(rivastigmine)是一种脑选择性 ChEI,一项多因素随机开放性试验^[25]表明联用利凡斯的明与美金刚可改善 APOE4 等位基因携带的 AD 患者的认知功能效果,且较单用利凡斯的明的效果更好($p < 0.001$),而对 APOE4 等位基因非携带者而言,二者无明显差别,推测美金刚可能参与了 APOE4 等位基因靶点的调控,但其具体机制有待进一步研究。

多奈哌齐(donepezil)也是一种 ChEI,可以部分改变 A β 25~35 诱导的细胞活性,这种现象可以被蛋白激酶 C(PKC)抑制剂所逆转,而多奈哌齐激活的 PKC 可能是一种发挥神经保护作用的机制^[26]。研究表明^[27]多奈哌齐、利凡斯的明和美金刚能抑制 AD 患者痴呆的行为和心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD),而 BPSD 是导致患者住院的重要原因,也是患者家属的主要负担。

2.3 免疫疗法

免疫因素在 AD 病理改变中的作用逐渐被凸显^[28]。免疫疗法主要是减慢和清除 A β 的堆积,分为主动免疫和被动免疫,前者往体内注射人工合成的 A β ,刺激产生抗 A β ,二者结合通过补体清除^[29];后者可分 3 步,首先增加脑内的 A β 抗体量,其次通过抗原抗体反应使 A β 分解,最后将脑内的 A β 复合物清除^[30]。

盐酸芬戈莫德 (FTY720) 是鞘氨醇 -1- 磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)受体调节剂,是一种新型的免疫抑制剂,最先被用于多发性硬化的治疗。近期研究表明 FTY720 能抑制某些基因的过度表达,如与炎症有关的 TNF- α 、IL-1 β ,与细胞凋亡有关的 JNK-I、ERK-II 等,在 AD 小鼠模型中能通过抗炎、免疫抑制降低齿状回颗粒细胞层海马神经元的损伤,且能够修复小鼠的被动回避记忆,能有效治疗 AD^[31]。但 2013 年 8 月 29 日,美国食品药品监督管理局发现首例使用芬戈莫德后出现进行性多灶性白质脑病的病例,该类药物在我国还处于临床试验阶段,其在治疗 AD 中具有广大的前景。

有研究表明静脉内注射免疫球蛋白能防止突触损伤,改善

AD 患者的认知能力,其机制可能是影响了补体过敏毒素 C5a 介导的信号通路^[32],但其价格较贵,且机制仍未被完全阐明,因而未能广泛应用于临床治疗 AD。Monsonego A^[33]等认为免疫疗法治疗 AD 主要是由于 T 淋巴细胞的作用,尤其是 CD4 阳性的 T 淋巴细胞,其通过刺激非病原性的细胞活素促进 A β 的清除和神经元的修复。免疫疗法治疗 AD 越来越多地被人们认可,如果能研制出针对早期 AD 表现出的某种抗原的特异性抗体,那么将 AD 扼杀在摇篮中也将会成为可能。

2.4 脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

BDNF 能促进神经元再生,修复神经系统损伤,补充 BDNF 对治疗 AD 有效。Chengbo Meng 等^[34]认为低水平的激光治疗能够通过上调 BDNF 的表达降低 AD 患者神经树突的凋亡,其主要是通过 cAMP 效应元件结合因子 (cAMP response element binding, CREB)通路和增加细胞骨架蛋白,特别是突触后密度蛋白 95(postsynaptic density 95, PSD-95)来调节。在小鼠体内,芦丁能促进 BDNF 基因的表达,降低 A β 的神经毒性^[35]。在 AD 大鼠模型中,神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)与 BDNF 一样能减轻 A β 的神经毒性,研究认为 NPY 降低小 RNA(microRNA, miRs)的表达,后者与 BDNF 的表达有关,而 NPY 又提高 BDNF 信使 RNA 的表达^[36]。二者似乎矛盾,但总的结果仍是减轻 AD 的病理损伤,将这其中的复杂关系弄清楚,可找到促使内源性 BDNF 有效释放来治疗 AD 的新方法。早期的 BDNF 治疗能降低神经细胞的缺失,提高嗅皮质、海马突触素的免疫反应性,改善认知能力,但其不影响 A β 的数量^[37],表明 A β 数量的减少与 AD 患者认知能力的改善并无直接关系。对 AD 转基因小鼠体的研究^[38]发现 BDNF 基因缺陷能使小鼠的空间学习能力、自发探索活动以及运动的协调平衡性减低,这也证实了 BDNF 对小鼠认知能力的作用。

2.5 其他药物

左乙拉西坦是一种抗癫痫药物,近期研究认为其能够提高 AD 患者的认知功能,抑制记忆认知障碍的患者海马神经元的过度活跃状态^[39]。还有一些乙酰胆碱受体激动剂能促进神经元生成,如沙可美林、米拉美林等,可用于治疗 AD。AD 患者可能出现精神症状,如抑郁、焦虑、睡眠紊乱、激越等,可用一些抗精神病药物对症治疗,但其量应小,而且应缓慢增量,间隔时间要长,防止发生严重不良反应。一些改善脑循环的药物也有治疗 AD 的作用,如银杏叶提取物(金纳多)等,其可以扩张小血管平滑肌,改善脑组织血供。此外,还有激素类药物,如雌激素与 AD 也有一定关系,其有调节线粒体的生物学能、抑制炎症反应、抗氧化、保护神经细胞等作用^[40]。有研究报道^[41]一些化学物质也有胆碱酯酶抑制效应,如黄连素、石杉碱等一类生物碱,香豆素类物质、类黄酮、苯酚、萜烯等物质,但是这些物质能否作为治疗 AD 的药物还有待进一步研究。

3 小结与展望

AD 是一种缓慢进展的不可逆性疾病,给家庭和社会带来了巨大的负担。至今,AD 的发病机制有许多种假说,但其确切的机制尚未被科学诠释。AD 的治疗多处在对症治疗,尚无药物能延缓疾病的进展。虽然许多临床药物试验已经用于治疗 AD

患者,但仍然没有确切的证据表明这些药物能够到达 AD 易于侵犯的脑部区域。许多药物还不能透过血脑屏障,还有很多分子机制未被阐明,如在海马和嗅皮质需要有多少的分泌酶抑制剂和抗 A β 抗体水平才能不损伤突触的功能等等。因此,应当避免过早的临床试验,我们要加深对疾病的了解,努力去寻找更多更好的 AD 生物标记物,并进行创新性的研究。前人的研究多从某种病理学改变或某种医学现象出发,仅针对医学基础进行试验性和经验性的研究,得出的结论被部分人认可,许多观点也推陈出新,但尚未形成一套完整的理论体系。鉴于此,今后对于 AD 可以进行跨学科研究,将数理理论运用于解决医学问题,将经验性结果严格赋予量的概念,如计算出 AD 患者体内 A β 病理性构象分子间力的具体数值、不同部位 Cu 浓度的具体比值以及美金刚和胆碱酯酶抑制剂联用治疗 AD 中排除个体差异的情况下达到疗效最好且不良反应最小的二者量的平衡点,以此将 AD 发病机制与药物治疗相结合,将经验科学与理论科学相结合。以上对我们而言是一个巨大挑战,但在世界各地研究工作者们的共同努力下,我们相信将来人类一定能揭开 AD 的神秘面纱,给 AD 患者和家庭带来福音。

参考文献(References)

- [1] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls[J]. *Neuron*, 2013, 79(6): 1094-1108
- [2] Hoshi A, Yamamoto T, Shimizu K, et al. Characteristics of aquaporin expression surrounding senile plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(8): 750-759
- [3] Joanna F, Liebscher S, Bachhuber T, et al. Clustering of plaques contributes to plaque growth in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(2): 179-188
- [4] Hong Xie, Guan J, Jing Xu, et al. Mitochondrial Alterations near Amyloid Plaques in an Alzheimer's Disease Mouse Model [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(43): 17042-17051
- [5] Gandy S, Heppner FL. Microglia as dynamic and essential components of the amyloid hypothesis[J]. *Neuron*, 2013, 78(4): 575-577
- [6] Rebecca A, Muzikansky A, Growdon JH, et al. Differential relationships of reactive astrocytes and microglia to fibrillar amyloid deposits in Alzheimer disease[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(6): 462-471
- [7] Noguchi S, Matsumura M, Dezawa M, et al. Isolation and characterization of patient-derived, toxic, high mass amyloid beta-protein (A β) assemblies from Alzheimer disease brains [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(47): 32895-32905
- [8] Richard J, Amylou C, Marwan N, et al. Longitudinal Growth Modeling of Cognitive Aging and the APOE e4 Effect [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(3): 255-263
- [9] Lehtovirta M, Soininen H, Helisalmi S, et al. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism [J]. *Neurology*, 1996, 46(2): 413-422
- [10] Rhinn H, Fujita R, Abeliovich A, et al. Integrative genomics identifies APOE e4 effectors in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2013, 500(7460): 45-50
- [11] Kobayashi K, Nagata E, Sasaki K, et al. Increase in Secretory Sphingomyelinase Activity and Specific Ceramides in the Aorta of Apolipoprotein E Knockout Mice during Aging [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(7): 1192-1198
- [12] Pedersen JT, Ostergaard J, Rozlosnik N, et al. Cu (II) mediates kinetically distinct, nonamyloidogenic aggregation of amyloid-beta peptides[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26952-26963
- [13] Hane F, Tran G, Leonenko Z, et al. Cu(2+) Affects Amyloid- β (1-42) Aggregation by increasing Peptide-Peptide Binding Forces [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59005
- [14] Schrag M, Mueller C, Oyoyo U, et al. Iron, zinc and copper in Alzheimer's disease brain: A quantitative meta-analysis. Some insight on the influence of citation bias on scientific opinion [J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 94(3): 296-306
- [15] Faller P. Copper in Alzheimer disease: too much, too little, or misplaced?[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(4): 747-748
- [16] Ostapchenko VG, Beraldo FH, Guzman M, et al. Increased prion protein processing and expression of metabotropic glutamate receptor 1 in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Journal of neurochemistry*, 2013, 127: 415-425
- [17] Um JW, Kostylev M, Stagi M, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer A β oligomer bound to cellular prion protein[J]. *Neuron*, 2013, 79: 887-902
- [18] Tang JX, Baranov D, Hammond M, et al. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(4): 727-732
- [19] Ferretti MT, Bruno MA, Klein WL, et al. Intracellular A β -oligomers and early inflammation a model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of aging*, 2012, 33(7): 1329-1342
- [20] Unal A, Yi?iter R, Yesil Y, et al. Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease (AD)?[J]. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2013, 56(1): 50-54
- [21] Henu R, Combarros O, Breteler M, et al. Interactions between PPAR- α and inflammation related cytokine genes on the development of Alzheimer's disease, observed by the Epistasis Project [J]. *International journal of molecular epidemiology and genetics*, 2012, 3(1): 39-47
- [22] Schmidt R, Baumhackl U, Berek K, et al. Memantine for treatment of behavioural disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in outpatient services in Austria [J]. *Neuropsychiatr*, 2010, 24(2): 125-131
- [23] Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease [J]. *Drugs Aging*, 2011, 28(7): 539-546
- [24] Dysken MM, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease [J]. *JAMA*, 2014, 311(1): 33-44
- [25] Han H J, Kim B C, Na HR, et al. Response to Rivastigmine Transdermal Patch or Memantine plus Rivastigmine Patch is affected by Apolipoprotein E Genotype in Alzheimer Patients [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(3-4): 167-173
- [26] 杨红旗, 李学, 徐军, 等. 多奈哌齐对 A β 25~35 诱导神经毒性的保护作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(12): 1209-1213

- Yang Hong-qi, Li Xue, Xu Jun, et al. Protective effect of donepezil on A β 25~35 induced neurotoxicity [J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2012, 11(12): 1209-1213
- [27] Cumbo E, Ligorì LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open label trial[J]. J Alzheimers Dis, 2013
- [28] Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease-a brief review of the basic science and clinical literature. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(1): a006346
- [29] Sakai K, Yamada M. A β immunotherapy for Alzheimer's disease[J]. Brain Nerve, 2013, 65(4): 461-468
- [30] Robert R, Wark KL. Engineered antibody approaches for Alzheimer's disease immunotherapy [J]. Arch Biochem Biophys, 2012, 526(2): 132-138
- [31] Hemmati F, Dargahi L, Nasoohi S, et al. Neurorestorative effect of FTY720 in a rat model of Alzheimer's disease: Comparison with Memantine[J]. Behav Brain Res, 2013, 252: 415-421
- [32] Knabe L, Vempati P, Begum S, et al. IVIG immunotherapy protects against synaptic dysfunction in Alzheimer's disease through complement anaphylatoxin C5a-mediated AMPA-CREB-C/EBP signaling pathway[J]. Mol Immunol, 2013, 56(4): 619-629
- [33] Monsonego A, Nemirovsky A, Harpaz I. CD4 T cells in immunity and immunotherapy of Alzheimer's disease [J]. Immunology, 2013, 139(4): 438-446
- [34] Chengbo Meng, Zhiyong He, Da Xing. Low-level laser therapy rescues dendrite atrophy via upregulating BDNF expression: Implication for Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2013, 33(33): 13505-13517
- [35] Moghbelinejada S, Nassiri-Asla M, Farivar TN. Rutin activates the MAPK pathway and BDNF Gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats[J]. Toxicol Lett, 2014, 224(1): 108-113
- [36] Croce N, Gelfo F, Ciotti MT, et al. NPY modulates miR-30a-5p and BDNF in opposite direction in an in vitro model of Alzheimer disease: a possible role in neuroprotection [J]? Mol Cell Biochem, 2013, 376(1-2): 189-195
- [37] Nagahara AH, Mateling M, Kovacs I, et al. Early BDNF Treatment Ameliorates Cell Loss in the Entorhinal Cortex of APP Transgenic Mice[J]. J Neurosci, 2013, 33(39): 15596-15602
- [38] Rantamäki T, Kemppainen S, Autio H, et al. The Impact of Bdnf Gene Deficiency to the Memory Impairment and Brain Pathology of APP^{swe}/PS1^{dE9} Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68722
- [39] Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment[J]. Neuron, 2012, 74(3): 467-474
- [40] Brinton RD, Yao J. Estrogen regulation of mitochondrial bioenergetics: implications for prevention of Alzheimer's disease[J]. Adv Pharmacol, 2012, 64: 327-371
- [41] Pinho BR, Ferreres F, Valentão P, et al. Nature as a source of metabolites with cholinesterase inhibitory activity: an approach to Alzheimer's disease treatment [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(12): 1681-1700

(上接第 1970 页)

- [28] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl Med, 2015, 373(17): 1627-1639
- [29] Borghaei H, Brahmer J, Horn L, et al. P2.35: Nivolumab vs Docetaxel in Advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-Y Update and Exploratory Cytokine Profile Analysis: Track: Immunotherapy [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(10S): S237-S238
- [30] Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy [J]. Oncologist, 2016, 21(5): 634-642
- [31] Huang Z, Li H, Fan Y. Clinical Research Progress of Anti PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibody in the Treatment of Lung Cancer [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2015, 18(11): 706-713
- [32] Barnfield PC, Ellis PM. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: New Developments for Tumours Not Harboring Targetable Oncogenic Driver Mutations [J]. Drugs, 2016, 76(14): 1321-1336
- [33] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028