·综 述·

阿尔茨海默病的药物治疗及研发进展

刘淑青[1,2]，顾丰华[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种进行性中枢神经退化性疾病，高发于老年人群。近年来，随着老年人口不断增加，AD 患者数量日益增长，其防治迫在眉睫。然而目前临床应用的大多数药物仅能缓解症状，旨在改善病情的药物尚在研发中。该文就现有 AD 治疗药物和研发现状进行综述，以期为临床治疗提供借鉴。

关键词：阿尔茨海默病；药物治疗；新靶点

中图分类号：R971；R741 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）04-0470-06

DOI：10.13683/j.wph.2022.04.019

Drug therapy and research progress of Alzheimer's disease

LIU Shuqing[1,2], GU Fenghua[1,2]*

（*1.State Key Laboratory of & New Drug Pharmaceutical Process, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Shanghai Technical Service Platform for Biological Material Druggability Evaluation, Shanghai 200437,China*）

Abstract: Alzheimer's disease（AD） is a progressive central neurodegenerative disease, which is prevalent in the elderly. In recent years, with the increasing elderly population and the increasing number of AD patients, the prevention and treatment of AD is extremely urgent. However, most of the drugs in clinical use can only alleviate symptoms, and drugs aimed at further improvement are being developed. This article reviewed the current status and research and development of AD drugs, in order to provide reference for clinical treatment..

Key words: Alzheimer's disease; drug treatment; the new target

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）主要表现为认知功能障碍，包括学习、记忆、语言障碍，执行功能及知觉运动技能障碍等症状，多见于 60 岁以上老年人群，为老年痴呆症的常见类型之一。流行病学研究显示，我国 AD 患者人数将在未来大幅度增长，随着人口老龄化发展，预计 2050 年我国高龄人口将达到 4.49 亿，AD 患者将超过 3 000 万[1-2]，届时将对我国的国民健康和经济产生巨大影响。因此，控制 AD 的发生、发展是研究的重点。本文对 AD 的药物治疗现状及可能的新药研发方向进行综述。

收稿日期：2021-06-24；**修回日期**：2022-02-08

作者简介：刘淑青，硕士研究生，研究方向：神经精神药理。

通信作者：顾丰华，副研究员，研究方向：神经精神药理。

1 药物治疗现状

AD 是由多种病因参与形成的、具有多种病理生理特征的复杂疾病。截至目前，仅 5 种药物获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，主要通过调节神经递质用于治疗 AD。此外对于不同致病因素，临床也常用如抗氧化剂及钙离子拮抗剂等缓解病情。

1.1 胆碱能类药物

研究显示，乙酰胆碱作为脑内重要神经递质，与学习和记忆等密切相关[3-4]。乙酰胆碱缺失越多，AD 患者的认知功能障碍程度越严重。基于这一胆碱能学说，目前针对 AD 的治疗方法之一即增加乙酰胆碱含量，改善胆碱能神经功能[5]。FDA 批准

的他克林（tacrine）、多奈哌齐（donepezil）、卡巴拉汀（rivastigmine）及加兰他敏（galanthamine）均为胆碱酯酶抑制剂。其中，他克林由于严重不良反应和较低的生物利用度已被停用。此外，临床上常用胆碱及卵磷脂等补充乙酰胆碱前体，或通过占诺美林（xanomeline）、沙可美林（sabcomeline）等 M 胆碱受体激动药改善胆碱能系统功能。

1.2 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸（*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor，NMDA）受体拮抗剂

NMDA 主要参与神经可塑性和突触传递调节，突触 NMDA 受体激活具有神经保护作用，而突触外 NMDA 受体介导的兴奋性谷氨酸毒性在 β- 淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）诱导的神经细胞死亡中起着重要作用 [6]。与其他 NMDA 受体拮抗剂不同，美金刚（memantine）优先靶向突触外 NMDA 受体信号通路，同时相对保留正常的突触活动，通过非竞争性抑制 NMDA 受体，改善谷氨酸传递，降低 NMDA 受体过度兴奋，恢复突触可塑性，发挥神经保护作用 [7]，是目前临床上唯一被 FDA 批准用于治疗 AD 的 NMDA 受体拮抗剂。研究表明，美金刚单独使用或与胆碱酯酶联合用于治疗 AD 均具有可靠的疗效和安全性 [8]。

1.3 非甾体抗炎药物

炎症是 AD 的危险因素之一。大量研究显示，炎症介质如白介素（interleukin，IL）-1β、IL-6 及肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 等可诱导 β- 分泌酶和 γ- 分泌酶的表达，影响淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）的切割，从而诱导 Aβ 产生 [9]。小胶质细胞及星形胶质细胞等可产生蛋白酶参与 Aβ 水解，但 Aβ 存量超过细胞自身代谢能力、小胶质细胞的持续激活及其释放的毒性因子进一步刺激免疫反应发生，形成恶性循环。同时，补体、TNF-α 等炎症信号可以直接激活神经元蛋白激酶和磷酸酶，如细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）-5、糖原合酶激酶（glycogen synthase kinase，GSK）-3β 和细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK），促进 Tau 蛋白磷酸化 [9-10]。故非甾体抗炎药物可能通过抑制炎症反应，改善 AD 症状，然而在临床研究中，非甾体抗炎药物未能显现出明确疗效 [11-12]。

1.4 自由基清除剂和抗氧化剂类药物

氧化应激在 AD 的发生中起着重要作用，可激活其发病通路，如活化丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）家族成员之一的 p38，诱导 Tau 蛋白磷酸化 [13]。活性氧（reactive oxygen species，ROS）可破坏体内的钙离子平衡，由于 ROS 的增加，促进钙内流，影响钙依赖性的蛋白激酶和钙调蛋白激酶，使其高度激活，从而破坏了磷酸化与去磷酸化平衡 [14]。此外，ROS 还可以激活 GSK-3，并参与 Aβ 所致神经毒性的调节等，从而促进 Tau 蛋白的异常磷酸化 [15]。在 AD 患者的大脑中，氧化产物水平升高，如亚铁血红素氧合酶 -1 蛋白及其信使 RNA 的表达增加，这与神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFT）的形成密切相关 [16]；4- 羟基壬烯醛水平升高与神经元损伤程度呈正比，可诱导 Tau 蛋白构象改变，是 AD 典型组织病理学改变 [13,17]。褪黑素（melatonin）及其代谢物均具有抗氧化活性，特别是褪黑素，是一种强大的自由基清除剂，可通过清除 ROS 及氧化还原活性铜和铁的螯合来降低氧化应激水平 [18]，减少胆碱乙酰转移酶的亚硝基化和（或）氧化，抑制乙酰胆碱酯酶活性，从而改善认知功能障碍 [19]。动物试验表明，补充抗氧化剂可改善东莨菪碱诱导的小鼠记忆功能障碍 [20]。

1.5 雌激素

根据流行病学分析，女性罹患 AD 的风险高于男性，且绝经后女性患病风险更高 [21]。研究表明，绝经前开始接受雌激素替代治疗的女性 AD 发生风险大大降低，提示雌激素可有效预防认知功能障碍及 AD 的发生 [22]，其作用机制可能为降低 Aβ 和谷氨酸毒性 [23]，改善突触可塑性，维持神经营养成分，减少大脑炎症等 [21,24]。开发通过雌激素效应、雌激素代谢酶或雌激素受体表达发挥作用的药物，在治

疗神经退行性疾病方面具有巨大潜力。

1.6 神经生长因子（nerve growth factor，NGF）

NGF 及其前体因子在增长、扩散、维护神经元和其他细胞的存活中起着重要作用[25]，是胆碱能系统生存和维持所必需的，其信号传导受损是导致 AD 发展的重要因素[26]。在海马神经元中，NGF 信号功能障碍可诱导 APP 的 *C*- 末端片段累积、Aβ 在细胞内的聚集及 Aβ 从神经元释放增加[27-28]。而高水平的 Aβ 又开始反馈循环导致 NGF 信号抑制，产生更多的 APP 积累[27]。体内试验证实，给予 NGF 可增加具有 α- 分泌酶特性的解整合素样金属蛋白酶（a disintegrin and a metalloproteinase，ADAM）10，同时减少 β- 分泌酶 1 表达[28]，从而促进 APP 经非淀粉样蛋白生成途径降解，减少 Aβ 累积。临床研究表明，NGF 可改善 AD 患者胆碱能功能，增强神经可塑性[29]。

1.7 钙离子拮抗剂

细胞外 APP 通过其可溶性寡聚形式促进钙离子通过质膜的电压门控钙通道，维持钙稳态失衡[30-31]。研究显示，钙离子水平升高可促进 Aβ 前体蛋白的调节，激活 Aβ 合成，并增加 Tau 蛋白的过度磷酸化[32]。同时胶质细胞功能与钙离子浓度密切相关，钙离子水平升高会促进小胶质细胞激活和星形胶质细胞产生[32-33]。多种临床上使用的钙离子拮抗剂，如维拉帕米（verapamil）等在 AD 动物模型中显示出了较好的神经保护作用[34]；尼莫地平（nimodipine）可改善认知和行为症状，并能降低 AD 发生风险[35]。

1.8 肠道菌群调节剂

研究表明，肠道微生物群在 AD 相关发病机制中起到一定作用。肠道微生物群中的细菌可以分泌大量淀粉样物质和脂多糖，这可能有助于调节信号通路及产生与 AD 发病相关的炎症细胞因子[36]，故微生物群失调可引起肠道和血脑屏障通透性增加，并诱发炎症[36-37]。现有研究显示，对于抗生素的应用结果仍存争议，而益生菌和益生元则对认知功能具有一定的改善作用[38]。此外，2019 年绿谷制药的甘露特纳（sodium oligomannate）胶囊获批有条件上市。Ⅲ期临床研究证实，甘露特纳胶囊可作用于肠道菌群，通过改善肠道生态微环境，减少苯丙氨酸和异亮氨酸累积，从而缓解神经炎症，改善认知障碍等 AD 症状[39]。

2 药物研发现状

随着对 AD 病理生理机制研究的深入，目前 AD 治疗新药研发也转向新方向，主要集中于靶向治疗和免疫治疗，希望从源头抑制神经炎性斑块（neuritic plaque，NP）和 NFT 的形成。

2.1 靶向 NP 形成

NP 主要由 Aβ 及其吸引并激活的胶质细胞，以及胶质细胞所释放的炎性因子等异常沉积组成，因此，通过减少 Aβ 生成和促进 Aβ 降解，减少脑内 Aβ 沉淀以达到治疗 AD 的目的。

Aβ 主要由 APP 经淀粉蛋白生成途径产生，抑制该途径或增加非淀粉样蛋白生成途径均可减少 Aβ 积累[40]。目前对靶向 Aβ 生成的药物研发，主要集中于激动 α- 分泌酶、抑制 γ- 分泌酶和 β- 分泌酶。研究显示，ADAM9、ADAM10 及 ADAM17 均具有 α- 分泌酶活性，如 ADAM10 中度过表达，可增加经 α- 分泌酶释放的可溶性结构域可溶性 APPα，减少 Aβ 肽形成及沉积[40-41]，提示 ADAM10 可能是治疗 AD 的有效靶点。β- 分泌酶参与 APP 裂解的限速过程，抑制其活性是治疗 AD 的重要途径之一[42]。在 AD 转基因小鼠模型和 AD 患者中，β- 分泌酶抑制剂可降低脑中 Aβ 水平，减少脑斑块，但缺乏改善认知障碍等方面的证据。礼来、阿斯利康及默沙东等公司研发的 β- 分泌酶抑制剂在Ⅱ期临床研究中表现良好，却止步于Ⅲ期临床[42-43]。此外，应用 γ- 分泌酶抑制剂抑制 APP 分解，可减少 Aβ 生成，但可能会导致严重的不良反应[44]。

脑啡肽酶（Neprilysin，NEP）作为 Aβ 的降解酶，是促进 Aβ 降解的主要靶标。大量研究显示，上调脑内 NEP 水平可促进 Aβ 降解，有效改善 AD 病理改变[45]。此外，针对 Aβ 的免疫疗法，包括通过刺激免疫系统产生天然抗体的主动免疫和通过给予外源

性抗体形成被动免疫。这些抗体可能通过与 Aβ 结合形成复合物，从而被小胶质细胞清除，或与可溶性 Aβ 结合，解除其神经毒性等发挥作用 [46-47]。目前，一些抗淀粉样蛋白抗体已经进入 II 、III期临床研究，但其效用并不理想。

2.2 靶向 NFT 形成

NFT 由 Tau 蛋白异常磷酸化聚集形成，目前主要通过抑制 Tau 蛋白过度磷酸化，抑制已磷酸化的 Tau 蛋白聚集，以及促进已聚集的磷酸化 Tau 蛋白降解这 3 种方式来达到治疗目的。

在正常人体内，Tau 蛋白磷酸化与去磷酸化保持平衡，其平衡主要由 GSK-3、CDK-5 和 MAPK/ERK 调节 [48]，而 AD 患者存在 Tau 蛋白过度磷酸化现象。故 GSK-3、CDK-5 及 MAPK/ERK 等抑制剂是减少 Tau 蛋白异常磷酸化，改善 AD 病理变化的有效途径，并在动物试验中取得了重大突破 [49]。

研究表明，Tau 蛋白中赖氨酸基团的乙酰化可促进其聚合。因此，乙酰化酶也是抑制异常磷酸化 Tau 蛋白累积的重要靶标，使用乙酰化酶抑制剂可显著减少 AD 模型动物体内 Tau 蛋白磷酸化和聚集 [50]。此外，体内外研究显示，*O*-*N*- 乙酰葡糖胺糖基化修饰增加，可降低 Tau 蛋白磷酸化水平 [51]，使用 *O*-*N*- 乙酰葡糖胺水解酶抑制剂可减少 *O*-*N*- 乙酰葡糖胺糖基化水解，抑制 Tau 蛋白磷酸化和聚集 [52-53]。

动物试验显示，靶向 Tau 蛋白的免疫疗法可减少 Tau 蛋白，具有改善运动或认知障碍的可能性 [54]，主要通过特异性靶向 Tau 蛋白磷酸化位点和抗原表位，依赖细胞的内吞作用，通过溶酶体介导的自噬作用降解 Tau 蛋白抗体复合物 [55]。目前，多数抗 Tau 蛋白药物仍处于临床研究的早期阶段 [56]。

3 结语

多年来，AD 复杂的发病机制和发病因素之间的相互作用始终困扰着药物研发者。目前 AD 临床应用的药物大多只针对某一发病因素或机制，难以有效改善 AD 病理改变，逆转 AD 病情进展。尽管新靶点药物尚未成功研发，但前期研究已证实部分靶点在治疗 AD 方面的潜力。随着对 AD 的深入研究，未来药物的研发应指向更精准的靶点和方向，以期从源头延缓病情发展。

参考文献：

[1] Tezel G, Timur SS, Bozkurt İ, *et al*. A snapshot on the current status of Alzheimer's disease, treatment perspectives, *in-vitro* and *in-vivo* research studies and future opportunities[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2019, 67(10): 1030-1041.

[2] 王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等. 2020—2050年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(1): 289-298.

[3] Ramachandran AK, Das S, Joseph A, *et al*. Neurodegenerative pathways in Alzheimer's disease: a review[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(5): 679-692.

[4] Decker AL, Duncan K. Acetylcholine and the complex interdependence of memory and attention[J]. Curr Opin Behav Sci, 2020, 32(1): 21-28.

[5] Ghosh S, Jana K, Ganguly B. Revealing the mechanistic pathway of cholinergic inhibition of Alzheimer's disease by donepezil: a metadynamics simulation study[J]. Phys Chem Chem Phys, 2019, 21(25): 13578-13589.

[6] Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(4): 1041-1048.

[7] Bordji K, Becerril-Ortega J, Buisson A. Synapses, NMDA receptor activity and neuronal Aβ production in Alzheimer's disease[J]. Rev Neurosci, 2011, 22(3): 285-294.

[8] Kishi T. Matsunaga S, Oya K, *et al*. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60(2): 401-425.

[9] Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, *et al*. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 276.

[10] Maphis N, Xu G, Kokiko-Cochran ON, *et al*. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain[J]. Brain, 2015, 138(Pt 6): 1738-1755.

[11] Villarejo-Galende A, González-Sánchez M, Blanco-Palmero VA, *et al*. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as candidates for the prevention or treatment of Alzheimer's disease: do they still have a role?[J]. Curr Alzheimer Res, 2020, 17(11): 1013-

1022.

[12] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease[J]. Clin Biochem, 2019, 72: 87-89.

[13] Cioffi F, Adam RHI, Broersen K. Molecular mechanisms and genetics of oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72(4): 981-1017.

[14] Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 57(4): 1105-1121.

[15] Ahmad W, Ijaz B, Shabbiri K. Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/RNS generation[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 76.

[16] Schipper HM, Song W, Tavitian A, *et al*. The sinister face of heme oxygenase-1 in brain aging and disease[J]. Prog Neurobiol, 2019, 172: 40-70.

[17] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, *et al*. Oxidative stress and the amyloid β peptide in Alzheimer's disease[J]. Redox Biol, 2018, 14: 450-464.

[18] Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, *et al*. Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(9): 2491-2513.

[19] Daulatzai MA. Pharmacotherpy and Alzheimer's Disease: the M-drugs (melatonin, minocycline, modafinil, and memantine) approach[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(16): 2411-2430.

[20] Yoo JM, Lee BD, Sok DE, *et al*. Neuroprotective action of *N*-acetyl serotonin in oxidative stress-induced apoptosis through the activation of both TrkB/CREB/BDNF pathway and Akt/Nrf2/Antioxidant enzyme in neuronal cells[J]. Redox Biol, 2017, 11: 592-599.

[21] Uddin MS, Rahma MM, Jakaria M, *et al*. Estrogen signaling in Alzheimer's disease: molecular insights and therapeutic targets for Alzheimer's dementia[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(6): 2654-2670.

[22] Scheyer O, Rahman A, Hristov H, *et al*. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2018, 5(4): 225-230.

[23] Viña J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-β peptide[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(Suppl 2): S527-S533.

[24] Bagit A, Hayward GC, MacPherson REK. Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 321(1): E164-E168.

[25] Ding XW, Li R, Geetha T, *et al*. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: physiology and therapeutic potential[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(10): 165858.

[26] Mufso EJ, Counts SE, Ginsberg SD, *et al*. Nerve growth factor pathobiology during the progression of Alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 533.

[27] Canu N, Amadoro G, Triaca V, *et al*. The intersection of NGF/TrkA signaling and amyloid precursor protein processing in Alzheimer's disease neuropathology[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): 1319.

[28] Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, *et al*. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease[J]. Aging Dis, 2015, 6(5): 331-341.

[29] Mitra S, Behbahani H, Eriksdotter M. Innovative therapy for Alzheimer's disease-with focus on biodelivery of NGF[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 38.

[30] Verkhratsky A. Astroglial calcium signaling in aging and Alzheimer's disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2019, 11(7): a035188.

[31] Sushma, Mondal AC. Role of GPCR signaling and calcium dysregulation in Alzheimer's disease[J]. Mol Cell Neurosci, 2019, 101: 103414.

[32] Thuraisingham RA. Pathogenesis of Alzheimer's disease examined using a modified Puri-Li model that incorporates calcium ion homeostasis[J]. J Mol Neurosci, 2018, 65(2): 119-126.

[33] Verkhratsky A, Rodríguez-Arellano JJ, Parpura V, *et al*. Astroglial calcium signalling in Alzheimer's disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 483(4): 1005-1012.

[34] Popović N, Morales-Delgado N, Mena DV, *et al*. Verapamil and Alzheimer's disease: past, present, and future[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 562.

[35] Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden[J]. Bio Med Central Cardiovascular Disorders, 2016, 16(1): 208.

[36] Jiang C, Li G, Huang P, *et al*. The gut microbiota and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58(1): 1-15.

[37] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, *et al*. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013.

[38] Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, *et al*. Antibiotics, gut

microbiota, and Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 108.

[39] Wang X, Sun G, Feng T, *et al*. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. Cell Res, 2019, 29(10): 787-803.

[40] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, *et al*. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5541-5554.

[41] Yuan XZ, Sun S, Tan CC, *et al*. The role of ADAM10 in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58(2): 303-322.

[42] 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.

[43] Sun BL, Li WW, Zhu C, *et al*. Clinical research on Alzheimer's disease: progress and perspectives[J]. Neurosci Bull, 2018, 34(6): 1111-1118.

[44] Ghosh S, Durgvanshi S, Agarwal S, *et al*. Current status of drug targets and emerging therapeutic strategies in the management of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(9): 883-903.

[45] Nalivaeva NN, Zhuravin IA, Turner AJ. Neprilysin expression and functions in development, ageing and disease[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 192: 111363.

[46] van Dyck CH. Anti-amyloid-β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(4): 311-319.

[47] Chong FP, Ng KY, Koh RY, *et al*. Tau proteins and tauopathies in Alzheimer's disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(5): 965-980.

[48] Laurent C, Buée L, Blum D. Tau and neuroinflammation: what impact for Alzheimer's disease and tauo pathies?[J]. Biomed J, 2018, 41(1): 21-33.

[49] Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2020, 1867(5): 118664.

[50] Fan SJ, Huang FI, Liou JP. The novel histone de acetylase 6 inhibitor, MPT0G211, ameliorates tau phosphorylation and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 655.

[51] Wani WY, Chatham JC, Darley-Usmar V, *et al*. *O*-GlcNAcylation and neurodegeneration[J]. Brain Res Bull, 2017, 133: 80-87.

[52] Hart GW. Nutrient regulation of signaling and transcription[J]. J Biol Chem, 2019, 294(7): 2211-2231.

[53] Ma X, Li H, He Y, *et al*. The emerging link between *O*-GlcNAcylation and neurological disorders[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(20): 3667-3686.

[54] Ng PY, Chang IS, Koh RY. Recent advances in tau-directed immunotherapy against Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical and clinical development[J]. Meta Brain Dis, 2020, 35(7): 1049-1066.

[55] Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 887: 173554.

[56] Novak P, Zilka N, Zilkova M. AADvac1, an active immunotherapy for Alzheimer's disease and non Alzheimer tauopathies: an overview of preclinical and clinical development[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2019, 6(1): 63-69.

（编辑：王　佳）