

# 基于 $\beta$ 淀粉样蛋白级联学说的 阿尔茨海默病创新药物研发

池卫明

(湖北省中山医院药学部, 武汉 430033)

**[摘要]** 阿尔茨海默病是严重影响老年人健康的中枢神经系统退行性疾病, 目前有许多有关阿尔茨海默病发病机制的学说, 其中  $\beta$  淀粉样蛋白级联学说是最广为接受的学说之一。该文重点介绍  $\beta$  淀粉样蛋白级联学说以及与  $\beta$  淀粉样蛋白级联学说相关的细胞信号转导异常, 综述了基于  $\beta$  淀粉样蛋白级联学说而设计的系列预防和治疗阿尔茨海默病的创新药物研发进展。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 发病机制;  $\beta$  淀粉样蛋白; 信号转导; 药物研发

**[中图分类号]** R741; R971

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2010)02-0190-04

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是较为常见的老年期神经系统变性疾病, 临床表现为进行性认知功能障碍和神经精神异常。临床以大脑皮质获得性高级功能受损, 即痴呆为主要特征, 包括不同程度的记忆力、感觉能力、判断力、思维能力、运动能力等受损, 以及情感反应障碍和性格改变。AD 的病理变化主要发生于前脑基底、海马和大脑皮质, 其主要病理特征为: ①颞叶和海马皮质等部位神经元丢失; ②神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs); ③老年斑 (senile plaques, SPs), 其主要成分为  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid peptide, A $\beta$ ); ④脑血管淀粉样病变<sup>[1]</sup>。由于对 AD 的发病机制认识还不充分, 目前有许多有关 AD 发病机制的学说, 如 A $\beta$  级联学说、Tau 蛋白学说、遗传因素学说、神经细胞膜代谢功能异常学说、慢性炎症学说、氧自由基导致的神经退行性病变学说等<sup>[2]</sup>, 其中 A $\beta$  级联学说和 Tau 蛋白学说是最主要的两种学说。现有 AD 的治疗方法虽涉及多种途径, 但仍缺乏有效的阻止疾病发展、根治疾病的药物和治疗手段。认识 AD 的发病机制, 有助于对 AD 的治疗提供新的思路和方法, 同时可为药物研制提供理论依据和实验支持。

## 1 A $\beta$ 级联学说

A $\beta$  级联学说认为, A $\beta$  异常分泌和产生过多会导致出现其他病理变化, 因而是 AD 发病的核心环节; 减少 A $\beta$  的形成、抑制 A $\beta$  沉积才是预防和治疗 AD 的根本途径<sup>[3]</sup>。 $\beta$ -淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 有两种降解途径: 一是在  $\beta$ -和  $\gamma$ -分泌酶

的共同作用下生成  $\beta$ -淀粉样多肽 A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42。A $\beta$ 42 是一种不溶性多肽, 比 A $\beta$ 40 更易导致淀粉样物质生成, 是构成 A $\beta$  沉积斑的核心蛋白。A $\beta$ 42 必须在 A $\beta$ 40 聚集的情况下才能聚集<sup>[4]</sup>; 其二是在  $\alpha$ -分泌酶作用下, 在 APP 氨基酸序列第 687 位, 即 A $\beta$  第 16 位和第 17 位之间进行裂解, 产生可溶性  $\alpha$ APPs 和 C83 片段多肽。C83 再经  $\gamma$ -分泌酶作用生成 P3 (A $\beta$ 17-40 和 A $\beta$ 17-42)。目前已知  $\alpha$ APPs 具有神经营养作用, 可促进神经细胞发育, 并通过降低胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 起到保护神经细胞作用, 与学习、记忆功能有关。

## 2 与 A $\beta$ 级联学说相关的信号转导异常

研究表明, AD 的病理变化与一些细胞信号转导途径密切相关。因此, 研究神经退行性病变过程中的信号转导过程, 可以更深入地认识 AD 发病机制。

**2.1 环腺苷酸依赖的蛋白激酶 (PKA) 与 A $\beta$  形成** PKA 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 它和长时程突触增强 (LTP) 及长时程突触抑制 (LTD) 有关, 还和海马长期记忆形成有关<sup>[4]</sup>。MAILLET 等<sup>[5]</sup>发现 PKA 通路的缺陷使  $\alpha$ APPs 分泌减少, 导致 APP 异常水解增加, 最终加速 A $\beta$  沉淀产生。推测 PKA 通路的缺陷是导致 AD 病理改变及患者学习记忆力下降的原因之一。

**2.2 磷脂依赖的蛋白激酶 C (PKC) 与 A $\beta$  形成** PKC 参与与记忆功能相关的细胞变化。实验证明, PKC 可以增加人星形胶质细胞培养基中  $\alpha$ APPs 分泌, 即减少 APP 异常水解, 减少 A $\beta$  生成和沉积<sup>[6]</sup>。GOLDIN 等<sup>[7]</sup>在大鼠海马神经元培养基中加入细胞外信号调节激酶 (ERK) 拮抗药 PD98059, 发现其可阻断 ERK 受体磷酸化和树突形成, 加入选择性 PKC 激动药后可使 ERK 受体磷酸化激活并促使树突形成, 从而证明 PKC 对于维持树突可塑性具有一定作用。

**2.3 丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 与 A $\beta$  形成**

**[收稿日期]** 2009-03-23

**[作者简介]** 池卫明 (1973-), 男, 湖北随州人, 主管药师, 学士, 从事医院药学工作。电话: 027-83745771, E-mail: chiweiming0402@163.com。

MAPK 是细胞凋亡的一条重要信号转导途径,真核细胞中共有 4 条 MPKA 通路,即 ERK 通路、c-jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路、P38 通路和 ERK5 通路。其中 ERK 通路主要促进细胞存活,而 c-jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路、P38 通路可促进细胞凋亡。研究发现,MAPK 信号转导系统与 AD 早期 A $\beta$  形成及 Tau 蛋白异常磷酸化有关,同时还参与这些异常病理因素所致的神经元凋亡,进而导致 AD 发生发展。SAVAGE 等<sup>[8]</sup>对不同年龄的两种不同转基因鼠进行实验,利用特异性活化抗体检测 MAPK 激酶通路的变化,结果发现 7 个月龄和 12 个月龄转基因鼠大脑皮质 JNK 和 P38 通路被显著激活,而 ERK 通路未被激活,同时 MAPK-4 (JNK 的上游激动药) 也被明显激活,而 JNK 下游效应器 c-jun 却未被诱导激活。该实验结果证明,在转基因大鼠脑中,应激性反应 MPKA 途径可被激活,并且这一激活过程参与了年龄依赖的 A $\beta$  沉积和 Tau 蛋白磷酸化。

### 3 预防和治疗 AD 药物的研究发展方向

根据对 AD 发病机制的认识,基于 A $\beta$  级联学说人们设计了一系列措施以抑制 A $\beta$  产生、纤维化、沉积和炎症反应,从而达到预防和治疗 AD 目的。以下是最有希望的几个治疗和预防 AD 的方向。

**3.1 抑制  $\beta$  和  $\gamma$  蛋白分泌酶或激活  $\alpha$  蛋白分泌酶,减少 A $\beta$  产生** 设计  $\beta$  和  $\gamma$  蛋白分泌酶抑制药或者  $\alpha$  蛋白分泌酶激动药以减少 A $\beta$  的产生,是治疗和预防 AD 最直接的方法之一。以此为依据,寻找能和酶活性位点结合并能通过血脑屏障的小分子化合物,是近年来 AD 研究的热点之一。目前已发现了数种  $\gamma$  蛋白分泌酶抑制药<sup>[9]</sup>,但这些抑制药普遍存在特异性不高的缺点,在抑制  $\gamma$  蛋白酶活性时也影响  $\gamma$  蛋白酶作用于其他底物的代谢途径。因此,这些抑制药的研究目前仍处于临床前试验阶段<sup>[10]</sup>。如何避免不良反应,只特异性地抑制或激活与 APP 代谢有关的通路,是这方面研究的最大挑战。目前,一类属于解聚素和金属蛋白酶 (ADAM) 家族成员的分子 ADAM10、ADAM17、ADAM9 为  $\alpha$ -分泌酶的候选成员。ADAM 作用于 APP 时,其氨基酸序列的切割位点与  $\alpha$ -分泌酶一致<sup>[11]</sup>。据报道,一种银杏叶提取物 (EGb761) 能够通过激动  $\alpha$ -分泌酶引起 APP 代谢,从而引起  $\alpha$ APPs 释放,起到保护细胞作用<sup>[12]</sup>。

**3.2 抑制 A $\beta$  低聚化和加快 A $\beta$  清除** 抑制 A $\beta$  低聚化,促进小胶质细胞对 A $\beta$  的清除以减少脑内 A $\beta$  数量,具有延缓 AD 病理进展的潜在治疗价值。脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 被认为是作用于此环节的重要靶

点之一。IWATA 等<sup>[13]</sup>发现:①NEP 可同时降解可溶性低聚物形式和单体形式的 A $\beta$ ,对细胞内外的 A $\beta$  均有作用,尤其是对分泌后的 A $\beta$  降解更有重要意义;②灭活 NEP 可升高小鼠脑中内源性 A $\beta$  水平,且比破坏其他  $\beta$  降解酶更明显升高 A $\beta$ ;③NEP 在人脑中的分布与 A $\beta$  沉积呈负相关。在 AD 病变区域,NEP 的水平随年龄增大而下降;④生长激素抑制素 (somatostatin, SST) 可通过升高 NEP 水平而选择性引起 A $\beta$ 42 降解,即上调 NEP 水平对于防治 AD 有重要意义。SAITO 等<sup>[14]</sup>筛选出神经肽 SST 能显著升高 NEP 水平。SST 上调能使 NEP 水平随之上调,达到降解 A $\beta$  尤其是 A $\beta$ 42 的目的,以维持 AD 患者的学习和记忆功能。

调节 A $\beta$  所引起的某些免疫反应,应用疫苗加快清除 A $\beta$ 。1999 年,Elan 公司成功应用 A $\beta$  疫苗对 PDAPP 小鼠进行主动免疫<sup>[15]</sup>。但在随后的人体试验中,由于严重的中枢神经系统炎症反应,这一研究被迫停止。因此,如何制备无炎症等不良反应的 A $\beta$  疫苗,是这个方向急需解决的问题。

**3.3 针对 A $\beta$  引起的炎症反应而设计的抗炎药** 在 AD 患者大脑中,往往存在补体、细胞因子等物质增高的现象,说明 AD 发病过程涉及慢性炎症反应<sup>[16]</sup>。因而,针对 AD 特有炎症反应的抗炎药具有降低这种炎症反应所造成的病理损伤作用。目前,某些抗炎药,如非甾体类抗炎药已被发现具有抑制 A $\beta$  引起的炎症反应的作用,并且已有部分药物进入临床试验阶段<sup>[17]</sup>。

**3.4 胆碱酯酶抑制药 (CHEIS)** A $\beta$  通过各种二级机制发挥其神经毒性作用,这些机制包括:细胞膜氧化损伤和脂质环氧化、炎症、Tau 蛋白高度磷酸化和谷氨酸兴奋性毒性反应增强。神经保护疗法以这些机制为目标,致力于减少与 A $\beta$  生成和聚积相关的细胞损伤。乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制药治疗 AD 着眼于维持退化的胆碱能神经元功能,不能减轻神经元退化,也不能逆转疾病过程。AChE 抑制药是目前唯一对 AD 有明显疗效的药物,适用于轻、中度 AD 病例。主要包括多奈哌齐 (donepezil)、利凡斯的明 (rivastigmine)、他克林 (tacrine) 和从植物中提取的生物碱加兰他敏 (galanthamine)、石杉碱甲等。AChE 抑制药的疗效取决于其药理和药代学性质,包括对脑内胆碱酯酶的选择性、透过血脑屏障的能力、酶抑制的程度和持久性。短期 (6 个月) 有较好的临床疗效,长期临床疗效并不理想。这类药物由于作用于外周胆碱酯酶,可引起较多不良反应。因此,如何提高活性和选择性等应是未来研究的重点。

### 3.5 7N-甲基-D-门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗药

NMDA 介导的谷氨酸兴奋性中毒在 A $\beta$  引起的神经元死亡中起重要作用。谷氨酸盐是脑中兴奋性递质,过度兴奋会导致神经元损害,称之为兴奋性中毒,最终会导致神经元内钙过度沉积。谷氨酸盐刺激大量突触后受体,包括在记忆丧失、痴呆、AD 病程中都有重要意义的 NMDA 受体<sup>[18]</sup>。最初的 NMDA 受体阻断药中,大多因与 NMDA 受体有较高亲和力导致较强的神经系统不良反应,如瑞马西胺 (remacemide)、阿替加奈 (aptiganel) 等。美金刚 (memantine) 是第一个可治疗中、重度 AD<sup>[19]</sup>,且不良反应较小的 NMDA 受体阻断药。不过该药只改善疾病的症状,不能逆转神经变性过程。

**3.6 调节胆固醇代谢的药物** 许多研究发现胆固醇和 A $\beta$  代谢密切相关,长期使用降脂药,如抑制胆固醇合成的药物,具有降低 AD 发病风险的作用<sup>[20]</sup>。在培养的神经元中发现,降脂药具有保护神经元兴奋性毒性作用<sup>[21]</sup>。由于降脂药在临床应用广泛,因此这是目前最有希望进入 AD 临床治疗的一类药物。

## 4 结语

目前关于 AD 病因、病理及分子生物学基础研究以及新药研发均很活跃。与其他新药研发相似,治疗 AD 的新药研发也涉及以下环节:①有关 AD 的病理基础及发病机制的系统研究是此类新药研发的基础和先导;②如何寻找到整个系统中的有效作用靶点;③如何提高药物选择性,以尽量减少不良反应。另外,对于 AD 早期诊断水平的提高将有利于控制疾病的发展。相信随着对 AD 发病机制的深入了解和药物有效靶点的寻找,将会发现更多疗效可靠、安全耐受的 AD 治疗新药。

[DOI] 10.3870/ydyb.2010.02.018

### [参考文献]

- [1] HYMAN B T. New neuropathological criteria for Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 1998,55(9):1174-1176.
- [2] SELKOE D J. *Biology of  $\beta$ -amyloid precursor protein and the mechanism of Alzheimer Disease* [M]. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS (2nd Eds), *Alzheimer Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:293-310.
- [3] HARDY J, SELKOE D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002,297:353-356.
- [4] NGUYEN P V, WOO N H. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by cyclic AMP-dependent protein kinases [J]. *Prog Neurobiol*, 2003,71(6):401-437.
- [5] MAILLET M, ROBERT S J, CACQUEVEL M, et al. Crosstalk between Rap1 and Rac results secretion of sAPP alpha [J]. *Nat Cell Bio*, 2003,5(7):633-639.
- [6] KIM C, JANG C H, BANG J H, et al. Amyloid precursor protein processing is separated regulated by protein kinase C and tyrosine kinase in human astrocytes [J]. *Neurosci Lett*, 2002,324(3):185-188.
- [7] GOLDIN M, EGAL M. Protein kinase C and regulated by protein kinase C and tyrosine kinase in human astrocytes [J]. *Neurosci Lett*, 2002,324(3):185-188.
- [8] SAVAGE M J, LIN Y G, CIALLELLA J R, et al. Activation of c-Jun N-terminal kinase and p38 in an Alzheimer's disease model is associated with amyloid depression [J]. *J Neurosci*, 2002,22(9):3376-3385.
- [9] YAN X X, LI T, ROMINGER M C, et al. Binding sites of  $\gamma$ -secretase inhibitors in rodent brain: distribution, postnatal development, and effect of deafferentation [J]. *J Neurosci*, 2004,24:2942-2952.
- [10] DEWACHTER I, VAN-LEUVEN F. Secretases as targets for the treatment of Alzheimer's disease: the prospects [J]. *Lancet Neurol*, 2002,1:409-416.
- [11] 徐宝钢,吴逊.淀粉样前体蛋白在阿尔茨海默病分子生物学和临床医学中的研究进展 [J]. *中国医学科学院学报*, 2004,26(2):201-209.
- [12] COLCIAGHI F, BORRONI B, ZIMMERMANN M, et al. Amyloid precursor protein metabolism is regulated toward  $\alpha$ -secretase pathway by Ginkgo biloba extracts [J]. *Neurobiol Dis*, 2004,16(2):454-460.
- [13] IWATA N, HIGUCHI M, SAIDO T C. Metabolism of amyloid- $\beta$  peptide and Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2005,108(2):129-148.
- [14] SAITO T, IWATA N, TSUBUKI S, et al. Somatostatin regulates brain amyloid  $\beta$  peptide A $\beta$ 42 through modulation of proteolytic degradation [J]. *Nat Med*, 2005,11(4):434-439.
- [15] SCHENK D, BARBOUR R, DUNN W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [J]. *Nature*, 1999,400(6740):173-177.
- [16] MCGEER P L, MCGEER E G. Local neuro inflammation and the progression of Alzheimer's disease [J]. *Neurovirol*, 2002,8:529-538.
- [17] JANTZEN P T, CONNOR K E, DICARLO G, et al. Microglial activation and  $\beta$ -amyloid deposit reduction caused by a nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug in amyloid precursor protein plus presenilin transgenic mice [J]. *J Neurosci*, 2002,22:2246-2254.

- [18] CUMMINGS J L. Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 56-67.
- [19] REISBERG B, DOODY R, STOEFFLER A, *et al.* Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(14): 1333-1341.
- [20] WOLOZIN B, KELLMAN W, RUOSSEAU P, *et al.* Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57: 1439-1443.
- [21] ZACCO A, TOGO J, SPENCE K, *et al.* 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity[J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 11104-11111.

## 2010 年度全国医药学术论文交流会 暨临床药学与药学服务研究进展培训班征文通知

随着我国医药卫生体制改革方案的公布与逐步推进,临床药学与药学服务将面临新的发展机遇和挑战。如何在新形势下做好临床药学与药学服务工作,药师如何在新的医药卫生体制下发挥更大的作用,成为行业内普遍关注的问题。此外,近年来合理用药与安全用药成为人们普遍关注的问题。为进一步提高合理用药水平,保障医疗安全和临床用药安全,经中国药理学会和《医药导报》编辑部研究,决定于2010年8月中旬在宁夏银川召开全国医药学术交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班。会议主题为:**基本药物与合理用药政策在新医改方案中的实践与展望**。会议由中国药理学会主持,《医药导报》编辑部承办。届时将邀请国内著名专家、学者作专题报告,并进行学术交流和研讨。现将征文内容及有关事项通知如下。

### 1 征文内容

①基本药物与合理用药政策在新医改方案中的实践与展望;②在新医药卫生体制改革形势下医院药学工作应注意的问题与探讨;③药师与安全用药(药品不良反应信息搜集与药源性疾病的研究,药物警戒与合理用药,药师与用药纠纷);④抗感染药物的临床合理使用及其耐药性监测分析;⑤抗感染药物不良反应

与药学干预;⑥新医药卫生体制改革形势下临床药师培养模式和工作探讨;⑦处方点评在合理用药中的实践与意义;⑧药物经济学的重要性及当前研究热点;⑨药师在新医疗卫生体制改革中的职责与任务;⑩其他医药学热点问题。

### 2 征文要求

未公开发表的论文均可作为本次征文稿件,来稿全文在4 000字以内(撰写格式请参照《医药导报》2009年第1期投稿须知或《医药导报》网站投稿须知),综述不超过5 000字。论文请通过《医药导报》网站投稿,请在论文首页右上角注明“会议征文”。与会代表提交的论文均将作为大会交流材料,若经大会学术组研究同意,优秀论文可作大会报告,请报告者预先制作Powerpoint课件并按时与会。征文经有关专家审阅通过后,均可在《医药导报》(中国药理学会主办,国家科技部中国科技论文统计源期刊)正刊或增刊上发表。征文截止时间:2010年6月1日。

《医药导报》编辑部地址:武汉市解放大道1095号同济医院《医药导报》编辑部,邮编:430030,电话:027-83643083,83666619(传真),E-mail:yydbzz@163.com,网址:www.yydb.cn或www.yydbzz.com。

中国药理学会 《医药导报》编辑部