

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2024.01.003

阿尔兹海默病的发病机制、早期干预和治疗研究进展

杨李厂

(上海药明康德新药开发有限公司, 上海 200131)

【摘要】阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 病因尤其复杂。随着全球人口老龄化程度的加深, AD 发病率越来越高, 但发病机制尚不明确。特别是近几年来, 新型冠状病毒 (COVID-19) 肆虐全球, 感染病毒后的老年人患 AD 的风险提高了 50% 以上^[1]。**目的** 对 AD 的传统致病假说、致病机理最新研究、上市药物和最新治疗方法等进行系统性总结。**方法** 整理了 AD 的发病机制、各种治疗方法, 包括早期干预和治疗结果的研究成果, 使其研究成果体系化和全面化。**结果与结论** 随着发病机制、影像学研究和临床治疗不断有新的重要发现和成果, 针对 AD 这一全球性难题不断涌现出新思路和新方法, 如 RNAi 治疗方法和 TRIM11 基因治疗方法等。**创新之处** 该文章总结了最新理论和研究方法, 如患者脉络丛的变化、血液诊断、基因治疗和细胞治疗等, 为 AD 研究提供了更多理论参考。

【关键词】阿尔茨海默病; 发病机制; 早期干预; 影像学; 治疗

【中图分类号】R9、R74

【文献标志码】A

文章编号: 1674-1242 (2024) 01-0014-07

Recent Advancements in Pathogenesis, Early Intervention and Treatment of Alzheimer's Disease

YANG Lichang

[WuXi AppTec(Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 200131, China]

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and the etiology is highly complex. As the world's population ages, its incidence is increasing, but the pathogenesis is still unclear. Especially in recent years, COVID-19 has raged around the world, and the infection increases Alzheimer's risk by more than 50% in elderly people^[1]. **Objective** To systematically summarize the traditional pathogenic hypothesis, the latest research on pathogenic mechanism, and the new drugs and therapeutic methods of AD. **Methods** To collate the research results of the pathogenesis, various treatment methods including early intervention and treatment outcome of AD, and make the research results into a systematic and comprehensive. **Results & Conclusions** With the new important findings and achievements in pathogenesis, imaging research and clinical treatment, to address this global problem of AD new ideas and new methods such as RNAi therapy and TRIM11 gene therapy continue to emerge. **Innovation** It summarizes the latest theories and research methods such as the changes of patients' choroid plexus, blood diagnosis, gene therapy and cell therapy, and it provides more theoretical reference for AD research.

【Key words】 Alzheimer's Disease; Pathogenesis; Early Intervention; Imaging; Treatment

收稿日期: 2023-11-14。

作者简介: 杨李厂 (1981—), 男, 江苏省连云港市人, 硕士研究生, 从事药效学研究, 电话 (Tel): 021-3870000, 邮箱 (E-mail): iamyang@163.com。

0 引言

根据国际阿尔茨海默病(AD)协会的数据^[1],每3秒全球就有一位新的AD患者产生,预计到2050年,全球AD患者将增加至1.39亿名。新型冠状病毒感染可能导致AD患病风险递增50%~80%,尤其是在65岁及以上人群中^[2]。截至2019年^[3],我国现存的AD及其他痴呆症患者人数已逾千万。另外,在AD患者中,约90%为65岁后发病,该类型疾病可能与ApoE4基因高度相关。随着 β 淀粉样蛋白假说的临床不断遭遇失败,现在越来越多的人不认可 β 淀粉样蛋白是AD的一个病因,而认为它只是AD的一个病理特征。通过组织病理学剖析,AD的病理特征为细胞内外过度磷酸化的Tau神经原纤维和 β 淀粉样斑块缠结。

出于社会的需要和现有药物的药效等诸多原因,医药工作者和科学家们不断加深加宽研究领域,近年来陆续有新的发现和研究成果。

本研究将结合新的研究进展,对AD热门学说、相关治疗药物及诊治等进行综述,期望为药物研发提供更多的思路,为人类的生物大健康提供一份助力。

1 AD的机制研究与进展

随着年龄的增长,人们的记忆可能会发生一些变化,如出现记忆下降或认知障碍。当记忆开始影响人们的日常活动时,这可能是痴呆症的迹象。痴呆症不是一种疾病,而是一种影响认知功能的大脑疾病的症状,导致这一症状的主要原因是AD。其他导致痴呆症的脑部疾病包括帕金森病、严重的头部损伤和克雅氏病。这些脑部疾病会导致大脑退化,损害认知功能。心脏病和中风等血管疾病也会导致痴呆症的发生。心脏病和中风都会损伤脑血管,从而产生血管性痴呆。血管性痴呆约占所有AD患者病例数量的15%甚至20%。

从1906年德国医生命名AD至今,涌现出了许多关于AD发病机制的理论学说,如 β 淀粉样蛋白假说、Tau蛋白异常修饰学说、线粒体级联假说、遗传因素等。其中, β 淀粉样蛋白假说^[4]指假如脑部 β 淀粉样蛋白沉积出现异常,可能会引起Tau蛋白过度磷酸化、神经递质紊乱及氧化应激等一系列

反应,导致神经元受损,继而导致痴呆。这一著名假说是过去研究投入最多的,但是临床未达预期。迄今为止,AD的致病机理仍然无法完全明确,本文将着重对各类相关因素、致病假说和最新研究结果进行探讨。

1.1 遗传因素与AD的相关性

遗传因素在AD的发生发展过程中起着关键作用。家族性AD指家族中有连续两代或两代以上的成员罹患AD,可溯源的家族成员中有3名或更多患者,且发病年龄早于60岁,占AD患者的5%左右。1991年就有研究者声明,早发家族性AD患者的21号染色体上APP(β 前体蛋白)基因17号外显子发生了突变,自此对AD的研究进入了分子遗传学这一崭新的领域。近年来,根据相关研究人员对欧洲血统人群开展的全基因组关联分析,科学家报道了大量与AD发病显著相关的风险基因及其风险变异^[5]。因为AD的复杂性和不同人群遗传背景的差异性,我国AD人群的遗传学研究日渐受到关注。

1.2 载脂蛋白E4与AD的相关性

散发性AD病因多种多样,可能涵盖遗传、环境、代谢、病毒感染等多种因素,而载脂蛋白E4(ApoE- ϵ 4)是目前被大多数人认可的主要易感基因^[6]。

根据相关研究报道^[7],在被诊断患有AD的人群中,高达60%的人携带最少一个等位基因。在70岁初期,载脂蛋白E4对罹患AD的风险发挥了最大的作用;在85岁以后,男女患AD的风险都有所降低。同样,随着疾病阶段的进展,载脂蛋白E4对下降率的加速作用逐渐减弱。针对动物模型,Hunsberger等^[8]认为,当载脂蛋白E4与A β 结合时,将形成ApoE/A β 复合物,改变A β 的清除、聚集和老年斑的形成。

1.3 线粒体级联假说

线粒体级联假说^[9]假设A β 或Tau不能驱动AD的发病,认为线粒体在AD发病机制中起着重要作用,并认为随着年龄的增加,线粒体在促进AD病理发展的过程中起着至关重要的作用。研究显示,毒素诱导的线粒体功能障碍驱动A β 的产生,而且A β 可能是大脑老化的生物标志物。在出现临

床症状之前, A β 可能会积累多年。随着 A β 的累积, 个体可能会在数年内无明显症状, 甚至永远不会出现症状。流行病学和内部表型显示, 母亲比父亲对其后代罹患 AD 的风险作用更大, 这揭示了母系遗传的线粒体 DNA 的作用概率比较大。

1.4 ChP 与 AD 的相关性

根据圣安国际临床研究中心的报道^[10], AD 在脑脊液中引起的变化与受干扰的衰老过程一致, 并伴随着 ChP 中炎症信号和代谢活性蛋白的异常积累。磁共振成像显示, 这些分子异常与 AD 患者 ChP 的显著重塑相对应, 而 ChP 与衰老和认知能力下降有关。解剖和体内研究结果揭示了一系列 ChP 病理, 表明其功能障碍可能和 AD 的发病有关。ChP 的体积随着年龄的增加和老年痴呆症的加深而增大, ChP 体积越大, AD 患者的认知能力就越差, 因此 ChP 体积的增大与年龄和认知能力相关。当然, 目前还需要做更多的工作来确定 ChP 和脑脊液的变化是否会引起 AD, 或者它们是否反映了疾病的状态。

1.5 AD 产生的新原因

2023年8月21日, 美国俄勒冈健康与科学大学的科学家在《神经学年鉴》(*Annals of Neurology*)上发表了一项新研究^[11], 该研究首次揭示了一种被称为“铁凋亡”的细胞死亡形式。“铁凋亡”由细胞中铁的积累引起, 在 AD 和血管性痴呆的情况下, 会破坏小胶质细胞, 小胶质细胞是一种参与大脑免疫反应的细胞。研究发现, 退化的小胶质细胞的级联效应似乎是 AD 和血管性痴呆患者认知能力下降的一种机制。减少大脑中小胶质细胞退化的化合物, 可能是未来疾病治疗的新方向。

2 AD 的早期干预与治疗应用研究

2.1 早期干预的意义与策略

AD 的疾病类型呈进行性, 且属于神经类疾病, 迄今为止尚无根治之法。但是, 早期干预在延迟或减缓疾病发展、提高患者生活质量方面发挥着尤为重要的作用。因此, 在策略上, 早期干预就变成了一种有意义的应对方式。

在进行早期干预时, 首先应该考虑结合疾病进行诊断, 以便及早进行干预, 提前干预疾病的发展。

在诊断之余, 护理人员还需要拟订更加专业的疾病干预计划。如今, 基于病理机制的干预是治疗 AD 的一个优先选择项。影响 AD 发病过程的因素有很多, 因此, 排除这些不利影响因素或对其可能产生的病理变化进行提前干预和阻断可能成为治疗的关键。

除了药物治疗措施, 干预策略还应该囊括心理康复、影像辅助、营养支持等方面的治疗手段。例如, 制订积极科学的营养摄取计划、强化身体锻炼、推动参与社交活动等都能够减缓疾病的发展, 改善患者的生活质量。

总体来说, AD 的早期干预是治疗这一疾病的重要方法之一。早期诊断和科学的干预方案都是实现早期治疗的关键。因此, 医学工作者应该加深对 AD 症状的研究和认识, 以更快地实现对这一疾病的治疗和管理。

2.2 早期护理干预的方法与评价

AD 患者常常表现为智力下降, 活动、行为能力丧失甚至人格改变。在长时间的临床护理经验中, 早期的护理干预被广泛应用于 AD 患者的日常护理, 以期达到延缓不良症状、延缓病情发展和改善生活质量的目的。

护理干预的活动^[12,13]主要包括物理护理、心理疏导和药物护理等方面。其中, 物理护理主要包括日常起居照料、营养补充和运动等方面; 心理疏导主要针对 AD 患者的认知和情绪问题, 通过沟通、陪同等方式, 缓解患者的不适感和焦虑情绪; 药物护理则是通过为患者制订特定的药物方案, 如谨遵医嘱, 按照用药时间和剂量进行操作, 达到缓解病情和延缓病情发展的目的。

针对护理干预的评价, 需要借助一些工具来进行定量和客观的评估。例如, 可以使用 Barthel 指数^[14]来评价患者的自我照顾能力; 可以使用简易精神状态量表来评估患者的认知功能^[15]; 可以使用精神症状评分量表来评估患者的不良症状^[16], 如情绪问题等。现代评估工具的使用可以为护理人员提供更多科学的依据, 正确指导护理干预的可行方案, 助力患者更早地掌握病情, 提高对疾病的应对能力。总之, 护理干预在 AD 的治疗中具有不容忽视的作用。通过健康科学的护理干预策略和方案, 可以延

缓病情的发展,改善患者的生活质量,同时给患者带来更多的关爱和关心。

2.3 药物治疗的现状与挑战

迄今为止,药物治疗依然是AD患者的关键治疗方式之一。上市治疗性药物主要包含N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶拮抗剂、B-分泌酶1、Tau蛋白聚集抑制剂及生物碱等^[17]。虽然这些药物都有一定的疗效,但仍然不能完全治愈AD,医学界和学术界对AD的治疗方式一直没有停止探索。

2.3.1 A β 单抗药物

阿杜那单抗是美国渤健公司和日本卫材公司联合开发的用于治疗AD的药物,并于2021年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准。作为首个上市的A β 单抗药物,虽然对阿杜那单抗的临床研究没有得出令人满意的结果^[18],但科学家们依然没有放弃对A β 单抗药物的研究,经过不懈的努力,近年来取得了新的进展。

2023年1月初,美国FDA批准了仑卡奈单抗上市,该药用于改善轻度认知障碍。根据美国经典网站的报道^[19],抗淀粉样抗体仑卡奈单抗的顶线结果为阳性,该实验是20多年来西方国家第一个成功完成的AD三期药物研究。2023年6月9日, FDA召集了外周和中枢神经系统药物咨询委员会,讨论301研究是否提供了仑卡奈单抗治疗AD的临床益处的证据^[20],所有委员会成员投票认定研究结果证实了仑卡奈单抗的临床益处。301研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究,纳入了1795名AD患者。治疗开始于患有轻度认知障碍或处于轻度痴呆阶段的患者,并确认存在 β 淀粉样蛋白病理。患者以1:1的比例随机接受安慰剂或仑卡奈单抗,剂量为10mg/kg,每两周一次。与安慰剂相比,仑卡奈单抗在基线至18个月的主要终点(临床痴呆评定量表总分)上显示出具有统计学意义和临床意义的下降。

2023年7月,美国礼来公司在AD协会国际会议上公布了多奈单抗TRAILBLAZER-ALZ 2的三期临床研究(一项随机、双盲、安慰剂对照研究)

的完整结果,结果显示多奈单抗可以延缓早期AD患者的认知功能衰退^[21]。在患有轻度认知障碍的参与者($n=214$)中,多奈单抗在iADRS(AD综合评分量表)上的下降速度减慢了60%,在CDR-SB(临床痴呆评定量表)上的下降速度减慢了46%。对于因AD引起的轻度患者($n=534$),多奈单抗在iADRS上的下降速度减慢了30%,在CDR-SB(临床痴呆评定量表)上的下降速度减慢了38%。在75岁以下的患者中($n=542$),多奈单抗在iADRS和CDR-SB上的下降速度分别减慢了48%和45%;在75岁及以上的参与者中($n=551$),多奈单抗在iADRS和CDR-SB上的下降速度分别减慢了25%和29%。在整个实验过程中,多奈单抗的总体治疗效果持续增大,在18个月时多奈单抗与安慰剂的差异最大。

2.3.2 RNAi 治疗方法

阿里拉姆公司(Alnylam)在2013年的AD协会国际会议上发布了一份报告^[22]。报告显示,在20名患者报告的1期试验的早期和中期数据中,ALN-APP显示出了快速而强劲的靶向作用。与传统小分子药物不同,ALN-APP是一种非单克隆抗体类药物。这是中枢神经系统递送的RNAi方法,是一种新型治疗方法。阿里拉姆公司在早期试验的A部分招募了20名患者,分为3个单剂量队列。到目前为止,单剂量ALN-APP已经被使用,通过分析数据,阿里拉姆公司认为其药物耐受性良好,有轻度到中度的不良反应。阿里拉姆公司的RNAi治疗AD的方法已经达到了目标,迅速减少了与神经退行性疾病患者大脑中一系列问题相关的生物标志物的产生。

2.3.3 TRIM11 基因治疗方法

美国宾夕法尼亚大学的杨小鲁教授团队^[23]通过研究发现,TRIM11在人类AD患者大脑中显著下调,其通过有效抑制Tau蛋白的聚集,在预防AD等Tau蛋白病中发挥重要作用。将TRIM11基因本身作为治疗剂,有可能从根本上解决各种神经退行性Tau蛋白病的根本病因。

2.4 细胞治疗的前景与限制

有研究将神经干细胞移植到rTg(Tau P301L)

4510 小鼠模型的海马 CA1 区^[24]。研究表明,神经干细胞移植可降低细胞的异常 Tau 的聚集,使 Tau 病模型小鼠的短期记忆得到显著改善。与野生型小鼠或经过磷酸盐缓冲盐水处理的小鼠相比,接受神经干细胞移植的小鼠的脑组织中的多种蛋白质(与 Tau 蛋白聚集或错误折叠的调节有关的蛋白质)发生了变化。根据此类研究分析,细胞移植治疗也许可以解决 AD 神经细胞丢失的问题。

2.5 果糖研究可能应用于 AD 治疗

人类生存的一个重要条件是有足够的食物、水和氧气。根据美国科罗拉多大学科学家们 2023 年的研究报道^[25],发现了一种在食物稀缺时期人类生存的反应机制——觅食反应,当食物匮乏时,人类就要去觅食,这一生存本能是由大脑中果糖的产生推动的。与葡萄糖代谢不同,果糖代谢是即时能量需求的来源,它会促进机体对食物和水的摄入,减少静息代谢,刺激脂肪和糖原积累,并诱导胰岛素抵抗,作为减少代谢和保持大脑葡萄糖供应的一种手段。假设果糖代谢在 AD 的发展中发挥重要作用,就可能解释许多早期特征,包括脑葡萄糖代谢低下、线粒体功能障碍和神经炎症。实验认为果糖代谢可以通过多种方式发挥作用,包括高糖、高血糖碳水化合物和高盐的饮食。AD 可能是对基于进化的生存反应不适应的结果,并且当长时间参与时,原本有助于提高生存概率的果糖代谢这一机制会急剧变得有害。虽然果糖代谢及其代谢物尿酸在 AD 中的作用还需要更多的研究,但建议减少果糖暴露或阻断果糖代谢的饮食和药理学实验,以确定在预防、管理或治疗这种疾病方面是否有潜在的益处。

2.6 40Hz 声光疗法

过去几年,光学干预也是 AD 治疗领域的研究热点。这一思路通过非侵入性手段作用于神经系统,被认为是一种有望改善 AD 症状的治疗方法。

2019 年 3 月,蔡立慧(Li-Huei Tsai)带领的研究团队^[26]利用小鼠模型做了一项研究。他们在多个小鼠模型中发现,用视觉刺激诱导 γ 振荡可以减少淀粉样斑块和磷酸化的 Tau 蛋白。Tau P301S 和 CK-p25 小鼠从神经退行性病变的早期阶段开始,每天接受 40Hz 振动触觉刺激,可有效改善多个脑

区神经元和突触的功能,进而改变认知表现。基于这项重大的无创性研究成果,蔡立慧教授和其他人共同创立了 Cognito Therapeutics 公司,主要致力于使用这种非侵入性 AD 疗法进行临床试验,以实现该疗法对人体的有效性与安全性。截至目前,部分临床试验已经完成,然而,突破性的药效信息还没有最新报告,可能还需要进行大量的研究工作。

3 AD 研究的现状与未来

AD 是一种常见的老年性疾病,其发病率随着人口的日益老龄化每年呈现逐步上升的趋势。其病程比较缓慢,病情变化也较为隐匿,诊断的难度和复杂度都比较大。

随着现代生物和医学检测能力与领域的不断拓展,利用磁共振弥散张量成像技术^[27]、多光子荧光显微成像技术^[28]、正电子发射断层扫描技术^[29]、基因筛查^[30]和血液诊断(如罗氏的 Elecsys 淀粉样蛋白血液诊断产品 EAPP)等手段,可以及时对 AD 进行诊断。对比各种诊断方法,磁共振弥散张量成像技术是确诊 AD 的磁共振成像研究领域的新型技术,可用来发现白质神经纤维束的微小改变,在早期可甄别 AD 的微结构变化,从而对 AD 患者进行早期识别、病情评估和预测。正电子发射断层扫描技术能够定量地测量各种代谢和功能变化,如葡萄糖代谢、神经递质释放和受体分布等,其高灵敏度和高分辨率的优势已被广泛证实。罗氏的 EAPP 是一种基于血液生物标志物的 AD 诊断产品,可以在临床中更早地发现 AD。该产品于 2022 年第三季度获得美国 FDA 的认证,并于 2023 年和礼来公司达成实质性合作。

近百年来,关于 AD 的机制学说已有不少,对 AD 的治疗做了方向性指引,同时,科学的边界不断延伸至风险基因、线粒体和 ChP 等研究领域,新旧领域都在开花结果。这些新的研究技术和应用为人类探究 AD 的发病机制提供了更多的思路和途径。相信随着现代医学和生物工程技术^[31]的不断革新与应用,未来医学工作者们将可以更好地治疗 AD。

参考文献

[1] WILLEY. 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's*

- & Dementia**, 2023, 19(4):1598-1695.
- [2] WANG L, DAVIS P B, VOLKOW N D, *et al.* Association of COVID-19 with new-onset Alzheimer's disease[J]. **Journal of Alzheimer's Disease**, 2022, 89(2):411-414.
- [3] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. **诊断学理论与实践**, 2021, 20(4): 317-335.
REN Rujing, YIN Peng, WANG Zhihui, *et al.* The China Alzheimer report 2021[J]. **Journal of Diagnostics Concepts & Practice**, 2021, 20(4): 317-335.
- [4] ZHANG Y, CHEN H Q, LI R, *et al.* Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future[J]. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 2023, 8(1):1-26.
- [5] FAHRI KUCUKALI, IRIS JANSEN, LUCA KLEINEIDAM, *et al.* New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias [J]. **Nature Genetics**, 2022, 54(4): 412-436.
- [6] MONTAGNE A, NIKOLAKOPOULOU A M, HUUSKONEN M T, *et al.* APOE4 accelerates advanced-stage vascular and neurodegenerative disorder in old Alzheimer's mice via cyclophilin a independently of amyloid- β [J]. **Nat Aging**, 2021, 1(6):506-520.
- [7] RIEDEL B C, THOMPSON P M, BRINTON R D. Age, APOE and sex: triad of risk of Alzheimer's disease [J]. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, 2016, 160: 134-147.
- [8] HUNSBERGER H C, PINKY P D, SMITH W, *et al.* The role of APOE4 in Alzheimer's disease: strategies for future therapeutic interventions [J]. **Neuronal Signal**, 2019, 3(2):1-15.
- [9] ASHLEIGH T, SWERDLOW R H, BEAL M F. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. **Alzheimer's Dement**, 2023, 19(1):333-342.
- [10] ČARNA M, ONYANGO I G, KATINATINA S, *et al.* Pathogenesis of Alzheimer's disease: involvement of the choroid plexus [J]. **Alzheimer's Dement**, 2023, 19(8):3537-3554.
- [11] ROBINSON E. New cause of Alzheimer's, vascular dementia | Science Daily [EB/OL]. (2023-09-05)[2024-03-01]. <https://www.sciencedaily.com/releases/2023/09/230905155717.htm>.
- [12] 许静, 蔡华娟. 阿尔茨海默病患者护理干预的研究进展 [J]. **护理学**, 2021, 10(5): 465-470.
XU Jing, CAI Huajuan. Research progress of nursing intervention for patients with Alzheimer's disease [J]. **Nursing Science**, 2021, 10(5), 465-470.
- [13] 洪思思, 肖丽娜, 杨淑芬. 阿尔兹海默症的护理研究进展 [J]. **世界最新医学信息文摘**, 2021, 21(6): 142-144.
HONG Sisi, XIAO Lina, YANG Shufen. Research progress in the nursing of Alzheimer's disease [J]. **World Latest Medicine Informa-**
- tion**, 2021, 21(6):142-144.
- [14] 丁琳, 陈素虹, 吴家岚, 等. Barthel 指数在长期护理机构老年痴呆患者中的适用性分析 [J]. **中华护理杂志**, 2019, 54(7): 1012-1016.
DING Lin, CHEN Suhong, WU Jialan, *et al.* Applicability of Barthel index in long-term care facility of institutionalized patients with dementia [J]. **Chinese Journal of Nursing**, 2019, 54(7):1012-1016.
- [15] 魏霞霞, 郝志梅, 陈玲, 等. 简版 CSI-D 与 MMSE 在我国中老年人痴呆筛查中的应用效果比较研究 [J]. **中国全科医学**, 2022, 25(31): 3866-3871.
WEI Xiaxia, HAO Zhimei, CHEN Ling, *et al.* Comparison of the brief CSI-D and MMSE scales in screening for dementia in middle-aged and elderly Chinese people [J]. **Chinese General Practice**, 2022, 25(31): 3866-3871.
- [16] 辛功恺, 丛欣, 袁磊, 等. 失智症老年人综合评估工具的研究进展 [J]. **中国全科医学**, 2023, 26(33): 4103-4109.
XIN Gongkai, CONG Xin, YUAN Lei, *et al.* Research progress on comprehensive assessment tools for the elderly with dementia [J]. **Chinese General Practice**, 2023, 26(33): 4103-4109.
- [17] 邓青芳, 马风伟. 阿尔兹海默病的发病机制及药物治疗研究进展 [J]. **贵州师范大学学报(自然科学版)**, 2020, 38(1): 104-111.
DENG Qingfang, MA Fengwei. Research progress on pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease [J]. **Journal of Guizhou Normal University (Natural Sciences)**, 2020, 38(1):104-111.
- [18] KULLER L H, LOPEZ O L. ENGAGE and EMERGE: truth and consequences? [J]. **Alzheimer's Dementia**, 2021, 17(4): 692-695.
- [19] FAGAN T, STROBEL G. 2022, a year in review[EB/OL].(2022-10-27)[2024-03-01]. <https://www.alzforum.org/news/research-news>.
- [20] GRANT A. FDA converts novel Alzheimer's disease treatment to traditional approval [EB/OL].(2023-07-06)[2024-03-01]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>.
- [21] WALL J K, FLETCHER J. Results from Lilly's landmark phase 3 trial of donanemab presented at Alzheimer's association conference and published in JAMA [EB/OL].(2023-07-17)[2024-03-01]. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/results-lillys-landmark-phase-3-trial-donanemab-presented>.
- [22] Alnylam's RNAi approach to Alzheimer's reaches biomarker target [EB/OL]. (2023-07-27)[2024-03-01]. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/alnylams-rnai-approach-alzheimers-reaches-biomarker-target>.
- [23] ZHANG Z Y, DILSHAN S Harischandra, WANG R F, *et al.* TRIM11 protects against tauopathies and is down-regulated in Alzheimer's disease [J]. **Science**, 2023, 381(6656). DOI:10.1126/science.add6696.

- [24] ZHANG H A, YUAN C X, LIU K F, *et al.* Neural stem cell transplantation alleviates functional cognitive deficits in a mouse model of tauopathy [J]. **Neural Regeneration Research**, 2022, 17(1):152-162.
- [25] RICHARD J J, DEAN R T, DALE B, *et al.* Could Alzheimer's disease be a maladaptation of an evolutionary survival pathway mediated by intracerebral fructose and uric acid metabolism? [J]. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 2023, 117(3):455-466.
- [26] ADAIKKAN C, MIDDLETON S J, MACRO A, *et al.* Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection[J]. **Neuron**, 2019, 102(5):929-943.
- [27] 任哲, 韩立婷, 巩姝彤, 等. 磁共振弥散张量成像的阿尔茨海默病脑白质特征 [J]. **复旦学报医学版**, 2022, 49 (6) : 869-876.
- REN Zhe, HAN Liting, GONG Shutong, *et al.* Brain white matter characteristics of magnetic resonance diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease[J]. **Fudan University Journal of Medical Sciences**, 2022, 49(6):869-876.
- [28] 黄燕霞, 周非凡, 周婷, 等. 多光子显微成像技术在脑部疾病研究中的应用 [J]. **生物化学与生物物理进展**, 2019, 46 (10) : 952-965.
- HUANG Yanxia, ZHOU Feifan, ZHOU Ting, *et al.* Application of multiphoton microscopic imaging in the research on brain disease [J]. **Progress in Biochemistry and Biophysics**, 2019, 46 (10):952-965.
- [29] 崔娅, 黄慧, 张淼, 等. 基于多模态影像的难治性颞叶癫痫分型研究 [J]. **生物医学工程学进展**, 2022, 43 (4) : 188-198.
- CUI Ya, HUANG Hui, ZHANG Miao, *et al.* Research on subtypes of refractory temporal lobe epilepsy based on multi-model images [J]. **Progress in Biomedical Engineering**, 2022, 43(4):188-198.
- [30] 肖磊. 阿尔兹海默症基因诊断技术的探索开发 [D]. 泉州: 华侨大学, 2019.
- XIAO Lei. Development of Alzheimer's disease gene diagnosis technology [D]. Quanzhou: Huaqiao University, 2019.
- [31] 谢蒙蒙, 周越, 叶坚. 关于生物医学工程研究生培养改革的思考与探索 [J]. **生物医学工程学进展**, 2022, 43 (4) : 246-250.
- XIE Mengmeng, ZHOU Yue, YE Jian. Thinking and exploration on the reform of graduate cultivation in biomedical engineering [J]. **Progress in Biomedical Engineering**, 2022, 43(4):246-250.