

• 综 述 •

阿尔茨海默病的治疗药物作用机制研究进展

万素馨, 方 伟*

重庆三峡中心医院 药学部, 重庆 404000

摘 要: 阿尔茨海默病的发病机制复杂, 多数学者认为 β -淀粉样蛋白级联反应、Tau 蛋白过度磷酸化是导致该病发生发展的主要原因。目前该病的治疗药物如乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏、石杉碱甲)和非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗剂(美金刚)均以改善症状为主, 尚无能延缓或终止疾病进展的药物。近年来国内外进行了大量以 $A\beta$ 、Tau 蛋白为靶点的治疗药物研究。主要对阿尔茨海默病治疗药物的研究进展进行综述。

关键词: 阿尔茨海默病; 胆碱酯酶抑制剂; 非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体; $A\beta$ 蛋白; Tau 蛋白

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3406-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.070

Research progress on drugs in treatment of Alzheimer's disease

WAN Su-xin, FANG Wei

Department of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

Abstract: The pathogenesis of Alzheimer's disease is complex. Most scholars believe that β -amyloid cascade and Tau protein hyperphosphorylation is the main cause of the development of the disease. The treatment of this disease such as acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine and huperzine) and non-competitive *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists (memantine) are mainly to improve symptoms. There is no drug that can delay or stop the progression of the disease. In recent years, a large number of therapeutic drugs targeting $A\beta$ and Tau proteins have been conducted worldwide. Research progress on drugs in treatment of Alzheimer's disease is reviewed in this paper.

Key words: Alzheimer's disease; cholinesterase inhibitors; NMDA receptor; $A\beta$ protein; Tau protein

阿尔茨海默病是老年痴呆最常见的类型, 占所有痴呆患者的 60%~80%, 且随着年龄增加, 其发病率也明显升高, 65 岁以上老年人患病率为 5%~10%, 85 岁以上高达 20%~50%, 其中女性高于男性^[1-2]。阿尔茨海默病已逐渐成为人类不能忽视的公共卫生问题, 给家庭和社会均造成巨大的经济负担。阿尔茨海默病的发病机制尚不明确, 基因突变、胆碱能缺陷、 $A\beta$ 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、氧化应激、自由基损伤、线粒体缺陷、神经细胞凋亡, 以及感染、中毒、脑外伤、低血糖等被认为参与到阿尔茨海默病的发生及发展中^[3-5]。目前应用于临床治疗阿尔茨海默病的药物如多奈哌齐、美金刚等均是

以改善症状为主, 尚无能延缓或终止疾病进展的药物。因此, 全球各大药物研究机构在治疗阿尔茨海默病药物的研发上投入了巨大的成本, 截止目前, 已有超过 1 600 余项与阿尔茨海默病有关的药物临床试验完成或正在进行中。

阿尔茨海默病的治疗药物按照作用机制主要有 4 类: 胆碱酯酶抑制剂 (AChEIs)、非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂、作用于 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的药物。目前临床应用最多的是前两类, AChEIs 如多奈哌齐、加兰他敏和卡巴拉汀, 非竞争性 NMDA 受体拮抗剂如盐酸美金刚。这 4 个药物均以改善阿尔茨海默病临床症状, 延缓疾病发展为

收稿日期: 2018-10-10

作者简介: 万素馨, 女, 药师, 硕士。E-mail: 315093932@qq.com

*通信作者 方 伟, 女, 副主任药师, 硕士。E-mail: 239491815@qq.com

主,无法逆转或阻止病情的进展^[6]。本文按照作用机制对阿尔茨海默病治疗药物的研究进展进行综述。

1 AChEIs

乙酰胆碱是神经系统中一种重要的神经递质,其与学习和记忆过程相关的受体相互作用,病理学研究发现在疾病过程中乙酰胆碱合成减少、胆碱乙酰转移酶活性降低与认知障碍强烈相关。AChEIs通过可逆地结合乙酰胆碱酯酶(AChE),阻止乙酰胆碱水解,提高脑内乙酰胆碱水平,增强胆碱能传递,还能有效保护神经元。已有研究证实AChEIs能纠正突触前胆碱功能的丧失,有效地暂时延迟阿尔茨海默病患者的功能恶化,改善认知、一般临床印象、日常生活活动和行为症状,达到延缓疾病进展的目的^[7]。

2010年,美国和加拿大的FDA批准多奈哌齐用于治疗中度至重度的阿尔茨海默病,2017年我国FDA批准了多奈哌齐的新增适应症——重度阿尔茨海默病,此次获批使其成为中国首个涵盖轻度至重度阿尔茨海默病的对症治疗药物^[6]。常用的AChEIs如多奈哌齐、加兰他敏和石杉碱甲,均被批准用于轻度至中度的阿尔茨海默病患者。多奈哌齐是其中唯一可用于所有阶段(轻度、中度和重度)阿尔茨海默病患者的选择性AChEIs。

与其他AChEIs相比,多奈哌齐具有以下优点:半衰期长,可每日给药一次;随着中枢AChE抑制的特异性增加而提高耐受性;食物对其药动学没有显著影响,不受进食影响;与其他药物的相互作用最小;口服吸收相对较好,相对口服生物利用度为100%。虽然口服过程中会出现恶心、腹泻、失眠等不良反应,但均是短暂且轻微的,无须停止用药,一般在两日内可缓解^[6,8]。

有关阿尔茨海默病患者停药标准的研究有限,目前停药的原因多与临终关怀和家属意愿有关。对于严重的终末期阿尔茨海默病患者,停药可加速行为挑战、功能下降、护理者负担增加和生活质量测量值降低。目前临床上主要使用的、具有全球适应性的标准包括START标准和STOPP标准^[9],START标准解决了在给定医疗条件下应考虑的标准,STOPP工具解决了药物不适当的临床情况。总体而言,停用AChEIs要权衡各方面的风险(更多的认知障碍)与利益(避免已知的不良反应)来进行。

2 非竞争性NMDA受体拮抗剂

NMDA受体是兴奋性谷氨酸受体的一种亚型,

是学习记忆中的关键物质。NMDA受体过度兴奋会导致神经元内钙离子超载,使神经元受到损伤,形成老年斑和神经纤维缠结,造成一系列神经元功能障碍,导致认知功能受损,最终形成痴呆等疾病^[10]。以盐酸美金刚为代表的NMDA受体拮抗剂可抑制脑内兴奋性递质谷氨酸盐的活性、增强乙酰胆碱通道、减少神经元细胞内 Ca^{2+} 超载、减轻细胞凋亡等,能有效拮抗NMDA受体过度激活状态,改善学习记忆功能,缓解中晚期阿尔茨海默病患者的症状,体现出较佳的临床疗效。

与高亲和力的NMDA受体拮抗剂相比,盐酸美金刚具有中低亲和力、非竞争性电压相关性的特点,不具有明显的副作用^[11]。可阻断过度开放的NMDA受体,不影响正常的NMDA受体,主要用于中重度的阿尔茨海默病患者。英国国家健康和护理卓越研究所(NICE)指出,不推荐轻度阿尔茨海默病患者应用盐酸美金刚^[12],只有当阿尔茨海默病患者禁忌或不能耐受AChEs时,才推荐使用美金刚。一项国外的临床研究显示,在轻度阿尔茨海默病(MMSE评分为21~26分)的患者中,盐酸美金刚对认知终点以及其他终点都没有疗效;在中重度阿尔茨海默病(MMSE评分为1~20分)的患者中,盐酸多奈哌齐联用盐酸美金刚可改善认知行为并且患者耐受性好^[13]。

高选择性的NMDA受体拮抗剂如NR2B亚类选择性拮抗剂有可能成为更安全、有效的神经元保护剂。已发现高选择性地作用于NR2B的有机化合物艾芬地尔及其衍生物Ro25-6981和CP101-606,对含NR2B的NMDA受体具有高亲和力、非竞争性的抑制作用。艾芬地尔抑制NR2B的主要机制是与NMDA受体多胺作用位点相互作用,可发挥类似氯胺酮的抗抑郁作用,亦常应用于抗惊厥、镇痛及抗帕金森病等的动物实验研究中^[14]。CP101-606主要结合于前脑,可减少谷氨酸过量引起的损伤,有效保护神经元。CP101-606对帕金森病、出血性中风、中重度脑外伤有一定的保护作用,且患者耐受性良好,未见明显的副作用^[15]。

3 作用于A β 蛋白的药物

A β 蛋白是由淀粉样前体蛋白(APP)体内代谢生成的39~43个氨基酸残基的蛋白质。APP在 β 和 γ 分泌酶的作用下生成A β 40/42,A β 42易于形成具有阿尔茨海默病特征的致密纤维状神经炎块斑。A β 蛋白生成和清除的失衡导致A β 蛋白逐步沉积,

进而启动一个涉及淀粉样蛋白沉积、炎症、氧化应激、神经元的损伤和凋亡等的级联反应。 $A\beta$ 的低聚和纤维形式引起长期增强损伤和突触功能障碍，并加速神经原纤维缠结的形成，最终导致突触衰竭和神经元死亡^[16]。

3.1 抑制 $A\beta$ 蛋白合成

β -分泌酶 (BACE1) 是 $A\beta$ 蛋白合成的关键酶之一，大量研究证明阻断 BACE1 酶活性的药物能有效地治疗阿尔茨海默病。verubecestat、lanabecestat 和 E-2609 等均是在 I 期临床试验中证实能降低血浆或脑脊液中 $A\beta$ 蛋白水平的 BACE 抑制剂^[17-19]。其中 verubecestat 因被证实在轻中度阿尔茨海默病患者中疗效欠佳，默沙东公司已于 2017 年宣布停止其 III 期临床研究。lanabecestat 是一种用于治疗早期阿尔茨海默病的长效口服 BACE1 抑制剂，而且能有效地通过血脑屏障。在动物实验中，lanabecestat 饲喂过的豚鼠血浆、脑组织及脑脊液中的 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 水平呈时间及药物浓度相关性下降。I 期临床试验中给予 72 名健康志愿者 1~750 mg 单次递增剂量的 lanabecestat；第二阶段的 I 期临床试验以 31 名健康老年受试者为试验对象，给予多次递增剂量 (15~50 mg/次，1 次/d 或 70 mg/次，1 次/周，持续 2 周)；在 IIa 期临床试验中，16 名阿尔茨海默病患者接受 15~50 mg/次，1 次/d，持续 13 d。这些随机对照试验表明，在测试的剂量范围内，受试者对 lanabecestat 具有良好的耐受性，且其脑脊液中的 $A\beta$ 较为持久地减少^[20]。

以 γ -分泌酶为靶向的药物是另一种预防 $A\beta$ 形成的策略，而早期开发的 γ -分泌酶抑制剂 (GSI) 如 LY450139 存在严重的不良反应，不仅损害 Notch 信号传导，还会导致皮肤肿瘤及肠上皮细胞分化等^[21]，如今已被弃用。 γ -分泌酶调节剂 (GSMs) 是第 2 代 γ -分泌酶靶向药物，通过改变酶的蛋白水解活性来改善它们的安全性，使其与 $A\beta$ 发生相互作用而不影响 Notch 蛋白水解^[22]。avagacestat、E2212 均为此类药物^[23-24]，但遗憾的是，它们在临床试验中并没有表现出理想的效果。在一项持续 12 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验中，209 名轻中度阿尔茨海默病患者随机接受安慰剂或不同剂量 (25、50、100、125 mg/d) avagacestat 治疗以评价 avagacestat 的安全性、耐受性、药动学及药效学。结果显示，25、50 mg/d 的剂量下，avagacestat 具有较好的耐受性且停药率更低，然而脑脊液中 $A\beta$ 变

化较安慰剂组却没有显著差异^[25]。

3.2 抑制 $A\beta$ 蛋白聚集

研究表明， $A\beta$ 与锌离子和铜离子的相互作用促进了其聚集及神经毒性，因而应用金属螯合剂干扰 $A\beta$ 与金属离子的相互作用减少毒性 $A\beta$ 蛋白的聚集被作为治疗阿尔茨海默病的一种策略。金属蛋白质衰减化合物 (MPACs) 是一类对金属离子具有中等亲和力并且能够穿过血脑屏障的金属螯合剂^[26]。PBT2 是 MPACs 的代表药物，其 II 期临床试验招募了共 78 名 55 岁以上的阿尔茨海默病患者，随机给予 50、250 mg PBT2 或安慰剂治疗，治疗 12 周后检测患者脑脊液中的 $A\beta$ 浓度，并采用老年痴呆量表 (阿尔茨海默病 AS-cog)、简易精神状态检查 (MMSE) 等量表评估阿尔茨海默病患者认知功能变化情况，结果提示 PBT2 能降低脑脊液中 $A\beta_{42}$ 的浓度，并能改善认知功能，有望成为治疗阿尔茨海默病的有效新药^[27]。

3.3 抗 $A\beta$ 抗体

抗 $A\beta$ 抗体能进入脑内与 β 淀粉样斑结合，激活 $A\beta$ 沉积物周围的小胶质细胞吞噬 $A\beta$ 沉积，从而降低 $A\beta$ 的神经毒性，缓解阿尔茨海默病的症状。巴匹珠单抗是首个用于治疗阿尔茨海默病的单克隆抗体，能降低轻中度阿尔茨海默病患者脑脊液中皮层纤维 $A\beta$ 水平和磷酸化 tau 蛋白水平^[28]。近年来越来越多针对 $A\beta$ 蛋白的单克隆抗体药物如 solanezumab、gantenerumab、crenezumab、ponezumab 等，也已进入临床试验阶段，有望为阿尔茨海默病的治疗找到新的出路。

4 作用于 Tau 蛋白的药物

Tau 是一种高度可溶的，天然未折叠的微管相关蛋白，主要集中在轴突中并与微管结合，以稳定微管结构。阿尔茨海默病患者脑中存在高水平的神经元内过度磷酸化的 tau 包涵体，这些包涵体不能与微管结合，从而破坏轴索流。在病理状态下，tau 从微管上脱离，经过修饰、寡聚和聚集形成神经纤维缠结，进而导致神经元进行性丢失和认知衰退^[29]。目前，大多数针对 tau 蛋白的药物仍处于临床前试验阶段，只有少数药物已达到临床试验。

4.1 抑制 Tau 蛋白磷酸化

tideglusib (NP-031112, NP-12) 是目前唯一用于治疗阿尔茨海默病和进行性核上性麻痹的 II 期临床试验中的糖原合酶激酶 3 β (GSK-3 β) 抑制剂，GSK-3 β 是调节 tau 磷酸化的关键酶，tideglusib

可以减少 tau 蛋白磷酸化,且在体外实验中被证实可防止人神经母细胞瘤细胞和小鼠原代神经元的凋亡^[30-31]。然而在 II 期临床试验中, tideglusib 虽能延缓阿尔茨海默病患者脑容量的减少,但临床收效甚微^[32-33]。

4.2 微管稳定剂

紫杉醇可以通过促进微管蛋白二聚体的组合并阻止其解聚而达到稳定微管的作用,因此被设想用于阻止微管破坏从而达到治疗阿尔茨海默病的目的,但因其毒副作用大而未能应用于临床。TPI 287 是一种合成的紫杉烷衍生物,其修饰结果允许药物有效通过血脑屏障,目前该药物应用于轻度至中度阿尔茨海默病患者的 I 期临床试验正在进行中,通过共有 33 名受试者参与的随机对照试验,拟评估 TPI287 治疗阿尔茨海默病的安全性及耐受性,试验预计 2019 年完成^[34-35]。

4.3 抑制 Tau 蛋白聚集

亚甲蓝(MT)是第 1 代 tau 蛋白聚集抑制剂,在 II 期临床试验中表现出对认知功能改善有着良好的效果,但因副作用发生频繁而限制其进一步研究^[36]。TRx0237(LMTM)是第 2 代 tau 蛋白聚集抑制剂,在药动学方面比 MT 更有优势,遗憾的是,在 2016 年完成的 III 期试验结果显示 LMTM 在轻度至中度阿尔茨海默病患者的治疗中并没有附加的治疗收益^[37]。

4.4 增强 Tau 蛋白清除

AADvaci、ACI-35 等药物试图通过主动免疫疗法促进过度磷酸化的 tau 蛋白清除以达到治疗阿尔茨海默病的目的^[38-39]。AADvaci 是一种以病理性 tau 蛋白为靶标的活性肽疫苗,能抑制神经原纤维病理学进展并减缓或阻止阿尔茨海默病的进程。AADvaci 在人体的 I 期临床试验已评估了其在轻度至中度阿尔茨海默病患者的安全性和免疫原性^[40]。

5 结语

鉴于阿尔茨海默病的发生及发展机制存在多种假说,开发治疗阿尔茨海默病的药物也形成了不同的方向,大致的治疗靶点包括胆碱酯酶、NMDA 受体、A β 蛋白、tau 蛋白 4 类。目前已经准许进入临床应用的 AChEs 和 NMDA 受体拮抗剂以改善症状为主,而真正能阻止疾病进展或彻底治愈阿尔茨海默病的药物尚未问世。因此,要攻克这个疾病,需要对其神经病理学进行更加深入的研究以明确其发生发展过程;同时,目前正在进行的大量药物临床试验也给阿尔茨海默病的治疗带来了曙光。

参考文献

- [1] Chan K Y, Wang W, Wu J J, *et al.* Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023.
- [2] Weuve J, Hebert L E, Scherr P A, *et al.* Prevalence of Alzheimer disease in US states [J]. *Epidemiology*, 2015, 26(1): e4-e6.
- [3] Omar S H. Biophenols pharmacology against the amyloidogenic activity in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 396-413.
- [4] Scheltens P, Blennow K, Breteler M M, *et al.* Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 505-517.
- [5] Yan R, Vassar R. Targeting the beta secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 319-329.
- [6] Adlimoghaddam A, Neuendorff M, Roy B, *et al.* A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 876-888.
- [7] 李志云. 多奈哌齐治疗老年痴呆症的疗效及安全性分析 [J]. *中国社区医师*, 2016, 25(32): 97-98.
- [8] 王子滔. 盐酸多奈哌齐治疗老年痴呆的可行性研究 [J]. *中国保健营养*, 2017, 31(27): 120.
- [9] Hill-Taylor B, Walsh K A, Stewart S, *et al.* Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(2): 158-169.
- [10] Zhang Y, Li P, Feng J, *et al.* Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(7): 1039-1047.
- [11] 倪磊, 路金花. 盐酸美金刚治疗老年帕金森痴呆(PDD)对疗效、认知功能的影响 [J]. *航空航天医学杂志*, 2018, 1(29): 17-19.
- [12] Kmietowicz Z. Patients with mild Alzheimer's disease should have access to drugs, says draft NICE guidance [J]. *BMJ*, 2010, 341: c5562.
- [13] Schneider L S, Dagerman K S, Higgins J P, *et al.* Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(8): 991-998.
- [14] Poleszak E, Wosko S, Serefko A, *et al.* Effects of ifenprodil on the antidepressant-like activity of NMDA ligands in the forced swim test in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 46: 29-35.
- [15] Stasiuk W, Szopa A, Serefko A, *et al.* Influence of the selective antagonist of the NR2B subunit of the NMDA receptor, traxoprodil, on the antidepressant-like activity of desipramine, paroxetine, milnacipran, and bupropion in

- mice [J]. *J Neural Transm* (Vienna), 2017, 124(3): 387-396.
- [16] O'Brien R J, Wong P C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 185-204.
- [17] Kennedy M E, Stamford A W, Chen X, *et al.* The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS beta-amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(363): 363ra150.
- [18] Eketjall S, Janson J, Kaspersson K, *et al.* AZD3293: a novel, orally active BACE1 inhibitor with high potency and permeability and markedly slow off-rate kinetics [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(4): 1109-1123.
- [19] Lai R, Albala B, Kaplow J M, *et al.* First-in-human study of E2609, a novel BACE1 inhibitor, demonstrates prolonged reductions in plasma beta-amyloid levels after single dosing [J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(4 Suppl): 96.
- [20] Cebers G, Lejeune T, Attalla B, *et al.* Reversible and species-specific depigmentation effects of AZD3293, a BACE inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease, are related to BACE2 inhibition and confined to epidermis and hair [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2016, 3(4): 202-218.
- [21] Doody R S, Raman R, Farlow M, *et al.* A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 341-350.
- [22] Bursavich M G, Harrison B A, Blain J F. Gamma secretase modulators: new Alzheimer's drugs on the horizon? [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(16): 7389-7409.
- [23] Nakano-Ito K, Fujikawa Y, Hihara T, *et al.* E2012-induced cataract and its predictive biomarkers [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 137(1): 249-258.
- [24] Coric V, Salloway S, Van Dyck C H, *et al.* Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(11): 1324-1333.
- [25] Coric V, Van Dyck C H, Salloway S, *et al.* Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(11): 1430-1440.
- [26] Sampson E L, Jenagaratnam L, Mcshane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2): CD005380.
- [27] Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, *et al.* Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(9): 779-786.
- [28] Vandenberghe R, Rinne J O, Boada M, *et al.* Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 18.
- [29] Bloom G S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 505-508.
- [30] Mathuram T L, Ravikumar V, Reece L M, *et al.* Tideglusib induces apoptosis in human neuroblastoma IMR32 cells, provoking sub-G0/G1 accumulation and ROS generation [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 46: 194-205.
- [31] Wang H, Huang S, Yan K, *et al.* Tideglusib, a chemical inhibitor of GSK3 β , attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(10): 2076-2085.
- [32] Lovestone S, Boada M, Dubois B, *et al.* A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(1): 75-88.
- [33] Mathuram T L, Reece L M, Cherian K M. GSK-3 inhibitors: a double-edged sword? - an update on tideglusib [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2018, 68(8): 436-443.
- [34] Mcquade J L, Posada L P, Lecagoonporn S, *et al.* A phase I study of TPI 287 in combination with temozolomide for patients with metastatic melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2016, 26(6): 604-608.
- [35] Zumar C T, Usabalieva A, King P D, *et al.* The CNS penetrating taxane TPI 287 and the AURKA inhibitor alisertib induce synergistic apoptosis in glioblastoma cells [J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(3): 481-492.
- [36] Wischik C M, Staff R T, Wischik D J, *et al.* Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 705-720.
- [37] Gauthier S, Feldman H H, Schneider L S, *et al.* Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10062): 2873-2884.
- [38] Godyn J, Jonczyk J, Panek D, *et al.* Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(1): 127-138.
- [39] Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, *et al.* Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(9): 1119-1134.
- [40] Novak P, Schmidt R, Kontsekkova E, *et al.* Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(2): 123-134.