

阿尔兹海默病靶向治疗研究进展

戴婷婷, 田绍文*

(南华大学医学院生理学教研室, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 阿尔兹海默病(AD)是一种进行性发展的神经系统退行性疾病。目前,AD的发病机制并未完全阐明,临床上亦无有效的治疗药物。近年来,针对AD发生发展的神经病理机制提出了多种学说,如胆碱能系统功能障碍学说、 β 淀粉样蛋白沉淀学说、tau蛋白过度磷酸化学说等。本文综述了基于上述3种学说靶向治疗AD的研究新进展。

关键词: 阿尔兹海默病; 乙酰胆碱酯酶; β 淀粉样蛋白; tau蛋白

中图分类号: R338

文献标识码: A

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年痴呆,是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病;临床上以记忆障碍、失用、失认、失语、执行功能障碍、视空间技能损害及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,病因迄今未明。据发病年龄,AD可分为早发型AD和迟发型AD。AD患者的显著病理特征包括:神经元纤维的异常缠结、神经元胞外高密度的以淀粉样 β (Amyloid β , A β)蛋白为主要成分的老年斑和神经元缺失。AD的发生是基因、环境及行为共同作用的结果,其中最主要因素是年龄,其次是家族病史、脑部创伤、糖尿病、抑郁症、高血脂和血管因素等^[1]。2010年全球约有3千5百万AD患者,预计到2050年全球AD病患将达到11亿五千四百万^[2]。AD不仅严重影响患者个人生活品质,也给家庭社会带来了巨大的精神和经济负担^[3]。临床上,AD治疗主要包括药物、心理干预及看护等方面;然而,目前临床上应用的AD治疗药物(如胆碱酯酶抑制剂或NMDA受体拮抗剂)仅能部分缓解AD症状,不能有效阻止或逆转AD病情的发展。因此,阐明AD的神经病理机制及寻找新型、低毒、有效的治疗药物一直是一个巨大的挑战。近年来,针对AD发生发展的神经病理机制提出了多种学说,如胆碱能系统功能障碍学说、 β 淀粉样蛋白(A β)沉淀学说、tau蛋白过度磷酸化学说等;并基于上述学说提出了以AD发生发展的神经病理

过程修饰为靶向的AD治疗新策略。本文综述了基于上述3种学说靶向治疗AD的研究新进展。

1 胆碱酯酶靶向治疗

脑内胆碱能神经元主要分布于海马、杏仁核、边缘系统的梨状区、纹状体、前脑基底核、脑干网状结构上行激动系统的各个环节。乙酰胆碱是参与学习记忆的主要神经递质之一,胆碱能神经元在维持皮质活动、脑血流量、认知功能、学习记忆相关的活动及大脑皮层的发育过程中起着重要的调节作用^[4]。前脑胆碱能神经元的缺失是AD患者广知的病理学特征;AD患者胆碱能系统功能异常包括:乙酰胆碱转移酶活性降低、胆碱摄取降低、乙酰胆碱合成减少^[5]及胆碱能受体水平改变。胆碱能受体分为两大类:毒蕈碱与烟碱型胆碱能受体。胆碱能受体在大部分海马抑制性神经元的突触前及突触后均有表达,因此突触间隙乙酰胆碱水平的升高具有双向调节作用^[6]。目前用于治疗AD的药物主要是胆碱酯酶抑制剂与美金刚;其中胆碱酯酶抑制剂主要通过抑制胆碱酯酶的活性延迟突触间隙乙酰胆碱水平的降低进而增强胆碱能神经元的突触传递效能。

1978年Perry等^[7]首次研究发现,乙酰胆碱合成的降低与痴呆患者认知功能损伤密切相关。随后研究发现,脑内乙酰胆碱聚集增加可使胆碱能神经元的靶细胞中乙酰胆碱受体的表达增加^[8]和认知功能改善^[9]。塔克林是首个用于AD治疗的胆碱酯酶抑制剂,其脂溶性高,易透过血脑屏障,可改善患者的认知功能,但由于其副作用较大已被停用。多

奈哌齐是第二类用于 AD 治疗的胆碱酯酶抑制剂,其选择性作用高,周围不良反应低,且耐受性及安全性较高。近年来一些新的胆碱酯酶抑制剂已陆续进入 AD 治疗临床试验阶段。其中,Memogain 是一种可通过鼻内给药的加兰他敏的前体药物;且研究发现,Memogain 具有很好中枢神经系统利用率和治疗效果^[10]。石杉碱是从苔藓类植物中分离的一种天然生物碱,通过调节 APP 代谢及神经保护调控胆碱酯酶的抑制活性^[11];临床 I 期及 II 期试验结果均表明此药安全性较高。重症 AD 患者每天服用两次,每次剂量为 400 μg ,患者认知功能可明显改善^[12]。最近的临床 I 期试验表明,石杉碱的前体药物 ZT-1 亦具有极好的安全性及抗耐药性^[13],但 ZT-1 对 AD 的治疗效果仍有待进一步的临床研究。此外,胆碱酯酶抑制剂与美金刚的联合治疗结果表明,胆碱酯酶抑制剂与美金刚的联合治疗比其单独用药表现出更好的抗耐受性及更高的安全性^[14]。

2 A β 靶向治疗

跨膜蛋白 APP 经过分泌酶的分解产生 A β ,A β 主要有两类即 A β 42 与 A β 40。A β 42 是构成淀粉样斑块的核心蛋白。分解 APP 的分泌酶包括 α 分泌酶、 β 分泌酶和 γ 分泌酶。但经 α 分泌酶水解产生的 A β 不完整,不能形成 A β 沉淀。APP 分解产生 A β 过程需依赖 β 分泌酶的激活,经 β 分泌酶水解产生的多肽在 γ 分泌酶的作用下水解生成 A β 。 β 分泌酶抑制剂可降低 A β 的生成与聚集。A β 沉积是 AD 的主要病理学标志之一,A β 转化为致病因子的机制还未完全阐明。生理条件下 A β 在小纤维-寡聚体-单体间存在动态平衡;当 A β 的生成速度超过清除速度时,导致 A β 堆积增多进而产生神经毒性。此外,不同形式的可溶性 A β 寡聚体亦可导致 AD 病理进程,其机制尚未阐明^[15]。研究发现,A β 低聚物可抑制海马的长时程增强效应^[16],且可溶性 A β 可损害学习记忆、减少突触数量^[17]。目前,A β 靶向治疗涉及 A β 代谢的多个环节^[18]。

2.1 减少 A β 的生成 目前用于临床研究的 β 分泌酶抑制剂主要有三种。第一种是 MK-8931, I 期临床实验结果表明 MK-8931 能显著性降低 AD 患者脑内 A β 的聚集^[19];随后 I b 期临床实验结果进一步证实了 MK-8931 的作用^[20]。第二种是 LY2886721, I 期临床实验结果表明 LY2886721 可

降低 AD 患者脑内 A β 的聚集^[21],但 II 期临床试验结果表明 LY2886721 并不能有效改善 AD 重症患者的症状及 A β 的聚集^[22]。第三种是 E2609, I 期临床实验结果表明其可降低 AD 患者脑内 A β 的聚集^[23],目前对 E2609 的 II 期临床实验正在进行。以 γ 分泌酶为靶向的抑制剂主要包括司马西特、ELND006 及 Avagacestat。司马西特可降低 AD 患者脑脊液及血浆 A β 水平,但 III 期临床实验表明司马西特可损伤认知功能,已停止研究^[24]。ELND006 由于其对肝脏的副作用较大,已停止研究^[25]。Avagacestat 在细胞及动物实验中可显著抑制 A β 的生成;II 期临床实验发现 avagacestat 不仅具有较好的安全性也能显著降低脑脊液 A β 水平^[26]。以 γ 分泌酶为靶向的药物的作用机制还未完全阐明,最近一项研究发现,使用 γ 分泌酶抑制剂临床实验失败的部分原因可能是其作用时间较短,停药 24 h 后 A β 水平升高^[27]。由于 γ 分泌酶抑制剂临床实验结果的不甚理想,目前以抑制淀粉样前体蛋白产生为靶向的新疗法正在研究中,如通过调节 APP 的翻译和清除,从而减少淀粉样蛋白的生成^[28]。

2.2 减少 A β 的聚集 目前用于拮抗 A β 聚集的主要药物包括:高牛磺酸、ELND005、褪黑素、凝胶溶素和 D737。高牛磺酸是结合于 A β 单体的一种葡萄糖胺聚糖,可降低 A β 寡聚化与聚合^[29];II 期临床实验表明高牛磺酸可改善重症 AD 患者的认知功能^[30]。ELND005 具有抗寡聚化作用,在转基因模型 AD 小鼠中 ELND005 可降低难溶性 A β 的水平及改善认知功能^[31];目前正进行 ELND005 的临床实验研究。褪黑素可拮抗 A β 的聚集,研究发现在 A β 过表达的转基因小鼠中褪黑素可降低老年斑的聚集^[32]。凝胶溶素是一种微丝结合蛋白,是微丝组装与去组装的关键调控因子,凝胶溶素与 A β 结合可抑制 A β 的纤维化、降低纤维化 A β 及加速其清除,研究发现 AD 患者血浆凝胶溶素水平显著降低,因此凝胶溶素可作为 AD 治疗的另一个潜在药物^[33]。D737 是最近发现的一种抗 A β 聚集药,D737 可显著提高转基因模型 AD 果蝇的寿命及活动度^[34]。此外,一些具有抗 A β 聚集的肽类化合物也正在研究中^[11]。

2.3 加速 A β 的降解 降解 A β 的酶包括胞浆素、脑啡肽酶、胰岛素降解酶、内皮素转化酶、血管紧张素酶及金属蛋白酶 9^[35]。A β 降解酶水平的降低可能会导致 AD 患者脑内 A β 聚集^[36]。生长抑素通过激活脑啡肽酶加速降解 A β ,随着年龄的增加,脑

内生长抑素的表达降低^[37],因此生长抑素及其类似物可能是 AD 治疗的一个潜在靶点。

2.4 $\text{A}\beta$ 疫苗免疫疗法 接种 $\text{A}\beta$ 疫苗后产生抗 $\text{A}\beta$ 抗体,抗 $\text{A}\beta$ 抗体进入脑内与 β 淀粉样斑结合,从而激活 $\text{A}\beta$ 沉积物周围的小胶质细胞吞噬 $\text{A}\beta$ 沉积,降低 $\text{A}\beta$ 的神经毒性,缓解 AD 的症状。1999 年,Elan 公司对转基因模型 AD 小鼠用 $\text{A}\beta_{1-42}$ 进行主动免疫取得成功^[38],随后关于 $\text{A}\beta$ 疫苗的研究逐渐展开。AN1792 是首次用于人类的 $\text{A}\beta$ 疫苗,尽管在转基因模型 AD 小鼠中 AN1792 可降低 $\text{A}\beta$ 的沉积、改善认知功能,但在临床试验中 AN1792 可导致 6% 的受试者感染脑膜炎,因此该药已停用^[39]。Bapineuzumab 是一种针对人类的 $\text{A}\beta$ 单克隆抗体,该药是首个用于 AD 治疗的免疫治疗药;根据神经病理学检测结果,Bapineuzumab 可降低 $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$ 比率^[40]。Gantenerumab 是另一种单克隆抗体,可降低转基因模型 AD 小鼠脑内 $\text{A}\beta$ 聚集^[41],目前正在进行 III 期临床实验。近来 Doris 研究表明, $\text{A}\beta_{42}$ 的 DNA 疫苗对 AD 有一定疗效^[42]。此外,一些新的针对 $\text{A}\beta$ 的疫苗正在研究之中,如 GSK933776A、NI-101、PF-05236812、RN6G、SAR-228810 及 BAN-2401 等^[43]。

3 tau 蛋白靶向疗法

微管由微管蛋白及微管相关蛋白构成,tau 蛋白是含量最多的微管相关蛋白,tau 蛋白具有多个磷酸化位点,tau 蛋白与微管结合依赖于其磷酸化状态,磷酸化的 tau 蛋白与微管的结合力降低,从而影响微管的稳定。AD 患者其 tau 蛋白过度磷酸化聚集成螺旋细丝,与微管的结合力降低,导致神经元骨架的降解。

3.1 降低 tau 蛋白磷酸化 糖原合成激酶 3 (GSK3) 是参与 tau 蛋白磷酸化过程的关键酶。有研究报道长期使用咖啡因的人 AD 发生率降低;最近一项研究表明咖啡因可抑制 GSK3 β 活性,在转基因模型 AD 小鼠中咖啡因可降低 $\text{A}\beta$ 的产生、改善痴呆小鼠认知功能^[44]。Tideglusib 是 GSK3 β 的不可逆抑制剂,目前关于其对 AD 疗效的研究正在进行^[45]。胰岛素对 AD 具有保护作用,临床研究发现鼻内注射胰岛素可降低 GSK3 β 的活性,从而减少 tau 蛋白磷酸化^[46];目前关于胰岛素在 AD 中的作用及其机制正在深入研究。

3.2 阻止 tau 蛋白寡聚化 阻止 tau 蛋白间的相互作用和神经元缠结纤维聚积的化合物可用于 AD

的治疗。阿司咪唑和兰索拉唑对 tau 蛋白有较高结合力,从而直接减少 tau 蛋白之间的相互作用^[47]。染料亚甲蓝可阻止 tau 蛋白间的相互作用^[48]、抑制淀粉样蛋白的聚集、提高电子传递、降低氧化应激、防止线粒体损伤、调节自体吞噬^[48]、抑制 AChE^[49] 及热休克蛋白 70 (hsp70) 的活性^[50]。目前,无色甲基蓝化合物 LMTX 正在进行 III 期临床实验。

3.3 加速已聚集 tau 蛋白的降解 该策略是通过降解已聚集的 tau 蛋白而减少其毒性。研究表明参与变性蛋白折叠的伴侣蛋白 hsp90 能够阻止 tau 蛋白的降解^[51],因此 hsp90 特异性抑制剂具有降解聚集 Tau 蛋白的能力。目前已知的 hsp90 特异性抑制剂很多^[52],其中一些正用于临床研究,如姜黄素可抑制 hsp90 的活性^[53];在 tau 蛋白转基因小鼠中注射姜黄素可降低 tau 蛋白的折叠、促进已折叠蛋白的解聚^[54]。

3.4 Tau 蛋白免疫疗法 具有不同药理作用的抗原混合物皆可降低 tau 蛋白的病变,且其副作用较小。tau 蛋白转基因大鼠中注射抗 tau 蛋白磷酸化的单克隆抗体能够激活其免疫活性,且活动度损伤更少、tau 蛋白的磷酸化及难溶性 tau 蛋白水平降低。目前,抗 tau 蛋白低聚物的单克隆抗体在动物实验中已取得成功^[55]。

综上所述,胆碱酯酶、 $\text{A}\beta$ 及 tau 蛋白是 AD 治疗的重要靶点。目前尽管针对上述靶点的研究取得了一定的进展,但距离真正临床应用仍然有很长的路要走。在今后的研究中,一方面需要对已知的靶点及相关药物筛选做进一步深入研究;另一方面,AD 神经病理学机制的研究进展可能会为 AD 的靶向治疗提供新的方向。

参考文献:

- [1] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study [J]. BMJ, 2001, 322 (7300): 1447-1451.
- [2] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis [J]. Alzheimers Dement, 2013, 9: 63-75.
- [3] Mullane K, Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis-but what lies beyond [J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85 (3): 289-305.
- [4] Schliebs R, Arendt T. The significance of the cholinergic

- system in the brain during aging and in Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*,2006,113(11):1625-1644.
- [5] Slotkin TA, Seidler FJ, Crain BJ, et al. Regulatory changes in presynaptic cholinergic function assessed in rapid autopsy material from patients with Alzheimer disease; implications for etiology and therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1990,87(7):2452-2455.
- [6] Drever BD, Riedel G, Platt B. The cholinergic system and hippocampal plasticity [J]. *Behav Brain Res*,2011,221(2):505-514.
- [7] Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia [J]. *Br Med J*,1978,2(6150):1457-1459.
- [8] Barnes CA, Meltzer J, Houston F, et al. Chronic treatment of old rats with donepezil or galantamine; effects on memory, hippocampal plasticity and nicotinic receptors [J]. *Neuroscience*,2000,99(1):17-23.
- [9] Dijk SN, Francis PT, Stratmann GC, et al. Cholinomimetics increase glutamate outflow via an action on the corticostriatal pathway; implications for Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*,1995,65(5):2165-2169.
- [10] Maelicke A, Hoeffle-Maas A, Ludwig J, et al. Memogain is a galantamine pro-drug having dramatically reduced adverse effects and enhanced efficacy [J]. *J Mol Neurosci*,2010,40(1-2):135-137.
- [11] Luo Y, Vali S, Sun S, et al. Abeta42-binding peptoids as amyloid aggregation inhibitors and detection ligands [J]. *ACS Chem Neurosci*,2013,4(6):952-962.
- [12] Rafii MS, Walsh S, Little JT, et al. A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease [J]. *Neurology*,2011,76(16):1389-1394.
- [13] Jia JY, Zhao QH, Liu Y, et al. Phase I study on the pharmacokinetics and tolerance of ZT-1, a prodrug of huperzine A, for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*,2013,34(7):976-982.
- [14] Fan LY, Chiu MJ. Combitherapy and current concepts as well as future strategies for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*,2014,10:439-451.
- [15] Jan A, Adolfsson O, Allaman I, et al. Abeta42 neurotoxicity is mediated by ongoing nucleated polymerization process rather than by discrete Abeta42 species [J]. *J Biol Chem*,2011,286(10):8585-8596.
- [16] Lublin AL, Gandy S. Amyloid-beta oligomers; possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's disease [J]. *Mt Sinai J Med*,2010,10:43-49.
- [17] Lesne S, Koh MT, Kotilinek L, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory [J]. *Nature*,2006,440(7082):352-357.
- [18] Schenk D, Basi GS, Pangalos MN. Treatment strategies targeting amyloid beta-protein [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*,2012,2(9):a6387.
- [19] Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy [J]. *Biol Psychiatry*,2008,63(12):1118-1126.
- [20] Nader K, Hardt O. A single standard for memory; the case for reconsolidation [J]. *Nat Rev Neurosci*,2009,10(3):224-234.
- [21] Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, et al. Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor [J]. *J Neurosci*,2002,22(10):C221.
- [22] Chhatwal JP, Stanek-Rattiner L, Davis M, et al. Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction [J]. *Nat Neurosci*,2006,9(7):870-872.
- [23] Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, et al. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors [J]. *FASEB J*,2008,22(1):246-260.
- [24] Imbimbo BP, Panza F, Frisardi V, et al. Therapeutic intervention for Alzheimer's disease with gamma-secretase inhibitors; still a viable option [J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2011,20(3):325-341.
- [25] Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on ELND006; another gamma-secretase inhibitor fails in the clinic [J]. *ACS Chem Neurosci*,2011,2(6):279-280.
- [26] Dockens R, Wang JS, Castaneda L, et al. A placebo-controlled, multiple ascending dose study to evaluate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of avagacestat (BMS-708163) in healthy young and elderly subjects [J]. *Clin Pharmacokinet*,2012,51(10):681-693.
- [27] Niva C, Parkinson J, Olsson F, et al. Has inhibition of Abeta production adequately been tested as therapeutic approach in mild AD A model-based meta-analysis of gamma-secretase inhibitor data [J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2013,69(6):1247-1260.
- [28] Bandyopadhyay S, Rogers JT. Alzheimer's disease therapeutics targeted to the control of amyloid precursor protein translation: Maintenance of brain iron homeostasis [J]. *Biochem Pharmacol*,2014,88(4):486-494.
- [29] Wright TM. Tramiprosate [J]. *Drugs Today (Barc)*,2006,42(5):291-298.
- [30] Saumier D, Duong A, Haine D, et al. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease; ADAS-cog subscale results from the Alphase Study [J]. *J Nutr Health Aging*,

- 2009,13(9):808-812.
- [31] Goosens KA, Maren S. Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats [J]. *Learn Mem*, 2001, 8(3):148-155.
 - [32] Olcese JM, Cao C, Mori T, et al. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease [J]. *J Pineal Res*, 2009, 47(1):82-96.
 - [33] Guntert A, Campbell J, Saleem M, et al. Plasma gelsolin is decreased and correlates with rate of decline in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(2):585-596.
 - [34] Mckoy AF, Chen J, Schupbach T, et al. A novel inhibitor of amyloid beta (A β) peptide aggregation: from high throughput screening to efficacy in an animal model of Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(46):38992-39000.
 - [35] Nalivaeva NN, Beckett C, Belyaev ND, et al. Are amyloid-degrading enzymes viable therapeutic targets in Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(Suppl 1):167-185.
 - [36] Yasojima K, Mcgeer EG, Mcgeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain [J]. *Brain Res*, 2001, 919(1):115-121.
 - [37] Gahete MD, Rubio A, Duran-Prado M, et al. Expression of Somatostatin, cortistatin, and their receptors, as well as dopamine receptors, but not of neprilysin, are reduced in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(2):465-475.
 - [38] 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.
 - [39] Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization [J]. *Neurology*, 2003, 61(1):46-54.
 - [40] Roher AE, Cribbs DH, Kim RC, et al. Bapineuzumab alters A β composition: implications for the amyloid cascade hypothesis and anti-amyloid immunotherapy [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59735.
 - [41] Bohrmann B, Baumann K, Benz J, et al. Gantenerumab: a novel human anti-A β antibody demonstrates sustained cerebral amyloid-beta binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid-beta [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(1):49-69.
 - [42] Alvarez RP, Biggs A, Chen G, et al. Contextual fear conditioning in humans: cortical-hippocampal and amygdala contributions [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(24):6211-6219.
 - [43] Galimberti D, Ghezzi L, Scarpini E. Immunotherapy against amyloid pathology in Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 333(1-2):50-54.
 - [44] Arendash GW, Mori T, Cao C, et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17(3):661-680.
 - [45] Dominguez JM, Fuertes A, Orozco L, et al. Evidence for irreversible inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by tideglusib [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(2):893-904.
 - [46] Yang Y, Ma D, Wang Y, et al. Intranasal insulin ameliorates tau hyperphosphorylation in a rat model of type 2 diabetes [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(2):329-338.
 - [47] Rojo LE, Alzate-Morales J, Saavedra IN, et al. Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(2):573-589.
 - [48] Congdon EE, Wu JW, Myeku N, et al. Methylthioninium chloride (methylene blue) induces autophagy and attenuates tauopathy in vitro and in vivo [J]. *Autophagy*, 2012, 8(4):609-622.
 - [49] Pfaffendorf M, Bruning TA, Batnik HD, et al. The interaction between methylene blue and the cholinergic system [J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 122(1):95-98.
 - [50] Jinwal UK, Miyata Y, Koren JR, et al. Chemical manipulation of hsp70 ATPase activity regulates tau stability [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(39):12079-12088.
 - [51] Dickey CA, Kamal A, Lundgren K, et al. The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3):648-658.
 - [52] Zhao H, Michaelis ML, Blagg BS. Hsp90 modulation for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2012, 64:1-25.
 - [53] Giommarelli C, Zucco V, Favini E, et al. The enhancement of antiproliferative and proapoptotic activity of HDAC inhibitors by curcumin is mediated by Hsp90 inhibition [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(6):995-1004.
 - [54] Ma QL, Zuo X, Yang F, et al. Curcumin suppresses soluble tau dimers and corrects molecular chaperone, synaptic, and behavioral deficits in aged human tau transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(6):4056-4065.
 - [55] Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Jackson GR, et al. Tau oligomers as potential targets for immunotherapy for Alzheimer's disease and tauopathies [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8(6):659-665.