

# 阿尔兹海默病研究进展

张 莹<sup>1\*</sup>, 李海平<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>北华大学临床医学院, 吉林 吉林

<sup>2</sup>北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2024年6月23日; 录用日期: 2024年7月16日; 发布日期: 2024年7月25日

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, 简称AD), 一般被视为老年性痴呆的一种, 在老年人群体中十分普遍, 它是一种神经系统退化的疾病, 主要影响65岁及以上的群体。在临床表现上, 这种疾病主要表现为记忆丧失、语言障碍、行动能力下降、识别困难、空间定位能力受损、决策和执行能力下降, 以及性格和行为的显著变化。自从AD被发现以来, 大量的事实研究已经浮出水面, 概述了该疾病的病因、分子机制和潜在的治疗方法, 但尚未发现成功治愈该疾病的方法。这可能归因于AD的发病机制复杂, 缺乏明确的分子机制, 以及诊断资源和治疗的选择有限。本文就近年来关于阿尔兹海默病的病因、发病机制、临床症状及治疗策略作一综述, 为进一步研究阿尔兹海默病提供理论依据。

## 关键词

阿尔兹海默病, 发病机制, 治疗, 研究进展

# Research Progress in Alzheimer's Disease

Ping Zhang<sup>1\*</sup>, Haiping Li<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin Jilin

<sup>2</sup>Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Jul. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Jul. 25<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Alzheimer's disease, abbreviated as AD, is generally regarded as a type of senile dementia and is very common in the elderly population. It is a neurodegenerative disease that mainly affects people aged 65 and above. In clinical manifestations, this disease is mainly characterized by memory loss, language disorders, decreased mobility, recognition difficulties, impaired spatial positioning abil-

\*第一作者。

#通讯作者。

ity, decreased decision-making and execution abilities, as well as significant changes in personality and behavior. Since the discovery of AD, a large amount of factual research has emerged, outlining the etiology, molecular mechanisms, and potential treatment methods of the disease, but no successful cure has been found yet. This may be attributed to the complex pathogenesis of AD, lack of clear molecular mechanisms, and limited diagnostic resources and treatment options. This article provides a review of the etiology, pathogenesis, clinical symptoms, and treatment strategies of Alzheimer's disease in recent years, providing theoretical basis for further research on Alzheimer's disease.

## Keywords

Alzheimer's Disease, Pathogenesis, Treatment, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

全球目前有超过 5000 万痴呆症患者，预计随着人口老龄化的加剧，到 2050 年这一数目将激增至 1.52 亿[1]。阿尔茨海默病的病程通常从无明显症状的临床前阶段开始，逐步发展至症状严重的晚期阶段，但每个患者经历这一过程的时间长度会有所不同。据 2021 年的统计，痴呆症患者的护理者平均承担的自费支出是普通护理者的近两倍[2]。AD 发展到后期不仅会严重影响患者的生活质量，还极大增加了看护人员负担，并且会消耗大量的医疗资源[3][4]。我国人口构成逐渐老龄化，AD 对人群健康的影响日渐显著，成为了一个棘手并亟待解决的健康问题。本文将综合讨论 AD 的病因、发病机制、临床症状及治疗策略的研究进展。

## 2. 病因

AD 的发病被认为是由多种因素共同作用的结果[5]。AD 的发病与多种可控和不可控因素密切相关，涉及社会心理层面(如教育水平、认知活动、社会互动、压力和抑郁状况)、已存在的健康问题(例如高血压、糖尿病、血脂异常、心脏疾病、头部受伤、高同型半胱氨酸血症等)、生活习惯(包括体育锻炼、睡眠和饮食习惯、以及吸烟和饮酒等)、感染和环境因素，以及不可改变的年龄增长和遗传因素，这些因素协同作用，在 AD 的发病机制和病程发展中扮演了关键角色[6]。

## 3. 发病机制

### 3.1. 淀粉样蛋白聚集

$\beta$  淀粉样蛋白( $\text{amyloid-}\beta$ , A $\beta$ )是由淀粉样前体蛋白( $\text{A}\beta$  precursor protein, APP)经  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶水解而形成的 39~43 个氨基酸残基的 A $\beta$  片段[7]。它由多种细胞产生，在血液和脑脊液中循环，且单体 A $\beta$  在大脑中有保护神经元的作用[8]。有研究表明，细胞产生的 A $\beta$  类型主要是 A $\beta$ 40，其次为 A $\beta$ 42。在生理情况下，A $\beta$  蛋白可以被胰岛素酶和脑啡肽酶降解，不会产生发生沉积。当机体 A $\beta$  生成和清除机制发生失衡时，A $\beta$  蛋白就会发生聚集，沉积于大脑中就会产生神经毒性，从而导致记忆损伤和神经元细胞死亡。研究表明，A $\beta$ 42 与 A $\beta$ 40 相比，由于多出两个疏水性的氨基酸，它更容易形成聚集体，因此具有

更高的神经毒性[9]。

### 3.2. Tau 蛋白磷酸化

Tau 蛋白是一种与细胞骨架中的微管紧密结合的蛋白质，对于构建微管和保持神经元结构的稳定性具有至关重要的作用[10]。目前科学界普遍认为，Tau 蛋白的异常高磷酸化以及其聚集形成神经纤维缠结，是与阿尔茨海默病进展密切相关的关键因素。Tau 蛋白磷酸化水平的增加主要是由于多种激酶的活性增强，包括酪氨酸/丝氨酸/苏氨酸激酶(Tyr/Ser/Thr)、糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )以及细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (CDK5)等[11]。Tau 蛋白能够通过两种不同的机制导致神经元的死亡：其一为异常的 Tau 高度磷酸化可以导致其微管结合减少，使微管不稳定及轴突的完整性丧失；其二为 Tau 的分离导致自由 Tau 增多，自由的 Tau 可以形成错误折叠的蛋白质聚集体[12]。研究显示，在阿尔茨海默病患者的大脑中，磷酸化的 Tau 蛋白含量显著增加，并且患者的认知功能障碍程度与神经元纤维缠结(NFTs)的密集程度呈现出正相关性[13]。

### 3.3. 线粒体功能障碍

线粒体在 AD 的进展中扮演着关键角色。作为细胞内的能量工厂，线粒体的功能障碍对细胞的能量代谢过程有着显著的影响[14]。当线粒体功能受损时，它可能会直接或间接地影响神经元进行氧化磷酸化的能力。随着氧化磷酸化过程的减弱，ATP 的产量会减少，线粒体的生物能量产出下降，这会导致细胞活力降低。此外，线粒体产生的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)是调节小胶质细胞促炎反应的关键因素。抑制线粒体 ROS 的产生对于减轻脂多糖引发的小胶质细胞激活具有显著的抑制效果[15]。

### 3.4. 氧化应激

氧化应激(Oxidative Stress, 简称 OS)是指体内氧化剂和抗氧化剂之间的平衡被打破，导致氧化剂的活性超过了抗氧化剂的能力，使得氧化过程占上风。在这种失衡状态下，中性粒细胞会向炎症区域聚集，释放更多的蛋白酶，同时产生大量的具有氧化性的代谢产物[16]。这些中间产物，即 ROS，包括羟自由基、过氧化氢和一氧化氮等。ROS 的存在可以导致细胞的过度氧化，进一步加剧氧化与抗氧化之间的失衡，最终导致组织损伤[17]。氧化应激被视作是自由基在体内引起的一种有害影响，它是加速衰老过程和诱发多种疾病的关键因素之一，与 AD 的发展有着紧密的联系[16]。在正常生理状态下，自由基对细胞生长有促进作用，但当自由基的生成与清除机制失衡时，它们会在体内累积。一旦自由基的浓度超过一定阈值，就可能引发脂质过氧化和蛋白质结构的改变，对机体造成损害。由于大脑组织对氧气的需求量较大，且神经细胞膜富含易受氧化影响的脂质，加之大脑的抗氧化防御系统相对较弱，因此大脑组织特别容易成为 ROS 攻击的目标，进而遭受损伤[18]。

### 3.5. 神经炎症反应

神经炎症在 AD 的病理过程中发挥着至关重要的作用，并且与 AD 患者大脑中神经元的损伤紧密相连[19] [20]。小胶质细胞是中枢神经系统中的永久性巨噬细胞，对于维持中枢神经系统的稳态和正常运作至关重要[21]。在正常生理条件下，小胶质细胞通常保持在一种静止状态，它们负责监视中枢神经系统的环境，以确保其稳定性[22]。在 AD 的早期，当机体出现衰老、高血压、感染等各种风险因素诱导的慢性低炎症状态时，小胶质细胞会被激活，以清除这些危险信号，从而恢复至静止状态。随着病情的进展，慢性炎症水平加剧，当刺激长期存在时，小胶质细胞会持续激活，并成为炎症因素的长期来源[23] [24]。研究表明，炎症因素还可以激活与蛋白质相关的激酶，促进 Tau 蛋白高磷酸化，从而促进 NFT 的形成，进一步加重脑组织炎症反应[25]。

## 4. 临床表现

AD 的病程可以分为几个阶段：临床前阶段、轻度 AD、中度 AD 和重度 AD。临床前阶段可能持续数年，甚至更长，这一阶段的主要特征是轻微的记忆减退，早期的大脑皮层和海马区的病理变化，日常活动能力尚未受损，且没有出现 AD 的明显临床症状。早期 AD 阶段，患者开始出现多种症状，如注意力不集中，记忆力下降，日常生活中出现困难，情绪发生变化，出现抑郁[26]。中度 AD 患者会经历更明显的记忆力丧失，可能难以辨认亲人和朋友，自控力下降，阅读、写作和语言沟通能力受损。到了重度 AD 阶段，大脑皮质区域普遍受到影响，老年斑和神经原纤维缠结大量累积，导致功能和认知能力的持续下降。患者可能完全无法识别家人，出现长期卧床、吞咽和排尿问题，最终失去自理能力。

## 5. AD 的治疗

### 5.1. AD 的药物治疗

目前，临床治疗 AD 的药物种类较少，主要作用在于缓解症状而非改变疾病进程。目前临幊上批准用于治疗 AD 的药物主要有三类：胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏)和 NMDA 受体拮抗剂(如美金刚)。这些药物主要用于缓解症状，并不能改变 AD 的病理进程。这些药物效果相近，选择时需考虑患者个体差异和医生经验，通过评估记忆、功能或行为反应来衡量疗效[27]。服用这些药物可能带来副作用，如胃肠道问题、乏力和肌肉痉挛，因此在用药前需进行心电图检查，以避免病态窦房结综合征等风险。调查研究显示，上述药物对认知功能的提升效果有限，约三分之一患者无明显改善，五分之一有显著改善，而二分之一可能因副作用而无法耐受[28]。

### 5.2. 基因治疗

基因治疗为 AD 提供了一种潜在的治疗策略，它通过修复或替换有缺陷的基因来治疗疾病。在识别了与 AD 病理相关的基因后，人们开始探索使用重组腺相关病毒(rAAVs)作为载体，将新的遗传物质送入活细胞中，以期望恢复细胞的正常功能。在 Tuszyński 等人的研究中，10 名早期 AD 患者接受了神经生长因子(NGF)的基因治疗。研究结果表明，神经元的阳性反应表现为细胞肥大、轴突芽和功能标志物激活[29]，NGF 诱导的轴突生长在基因转移后可以持续 10 年，并且看起来是安全的。另一项研究中，科学家们利用修饰病毒将 PGC1 $\alpha$  基因送入小鼠的脑细胞，成功延缓了 AD 的发展。经过这种基因治疗的小鼠表现记忆力改善，海马体中没有脑细胞损失，并且在注射四个月后与没有接受治疗的小鼠相比只有很少的淀粉样斑块形成[30]。这表明 PGC1 $\alpha$  基因可能通过减少  $\beta$ -分泌酶的活性来降低淀粉样蛋白- $\beta$ (A $\beta$ )的生成。Rafii 等人于 2018 年报告了一项多中心随机临床试验，研究了在 AD 患者中进行脑内基因递送的可行性。该试验使用 AAV2-NGF 作为基因治疗载体，虽然治疗是可行的并且耐受性良好，但未观察到显著的临床效果[31]，这表明需要进一步研究以实现更精确的基因靶向。2018 年 6 月，麻省理工学院的科学家们取得了一项重要突破，他们发现了一种基因剪切技术，可以将 APOE4 基因转化为 APOE3。APOE4 基因与 AD 的风险增加有关。研究还表明 APOE2 基因可能具有保护作用并降低 AD 风险[32]。这项技术为治疗 AD 提供了新的可能性。总的来说，基因治疗在 AD 治疗领域展现出巨大的潜力，尽管目前还面临一些挑战，如确保治疗的安全性、有效性和精确性。未来的研究需要集中于优化基因治疗策略，以实现对 AD 的有效治疗。

### 5.3. 免疫治疗

AD 的免疫治疗主要针对 A $\beta$  斑块，这些斑块是 AD 的主要病理特征之一。目前关于免疫治疗的机制假说包括：可溶性平衡机制，抗体在中枢和外周中和并溶解 A $\beta$  斑块；吞噬机制，基于 A $\beta$  斑块的调理素

作用, 促进小胶质细胞相关的吞噬作用[33]。此外, 还有外周清除机制即将 A $\beta$  从大脑清除到血浆等[34]。免疫治疗策略包括主动免疫和被动免疫。主动免疫通过使用 A $\beta$ -42 刺激 B 细胞、T 细胞和小胶质细胞产生免疫反应。被动免疫涉及单克隆抗体(mAb)的被动给药, 如 bapineuzumab、solanezumab、gantenerumab、crenezumab 和 ponezumab 等, 其中一些正在进行 III 期临床试验[35]。然而, 这些药物大多数有严重的副作用, 如与血管源性水肿(ARIA-E)或微出血和含铁血黄素沉积(ARIA-H)相关的 A $\beta$  相关影像异常(ARIA) [36]。目前正在开发的第二代抗体包括 BAN2401(选择性结合大的可溶性 A $\beta$  原纤维)、SAR255952(主要针对可溶性原纤维和纤维状 A $\beta$ )、Aducanumab(结合 A $\beta$ 3-6 的 N-末端)等。这些抗体主要经过工程改造, 减少了与 Fc $\gamma$  区域的结合活性, 而 Fc $\gamma$  区域主要与一线单克隆抗体的副作用相关[37]。总之, AD 的免疫治疗策略正在不断发展, 旨在通过不同机制减少 A $\beta$  斑块的形成和积累, 尽管存在副作用和挑战, 但为阿尔茨海默病(AD)的治疗提供了希望。

#### 5.4. 益生菌、益生元和运动

肠道微生物群的变化与 AD 的发生发展相关, 肠道微生物通过脑肠代谢轴与大脑相互作用, 影响神经递质和免疫反应[38]。益生元为益生菌的生长提供适宜的环境和营养[39]。乳酸杆菌和双歧杆菌是研究最广泛的两类肠道微生物[40]。在动物模型中, 益生菌如 VSL#3 和短双歧杆菌菌株 A1 能改善记忆障碍、减少神经元炎症和免疫反应[41]。另一项动物实验研究结果表明, 定期运动和益生菌补充可以防止 AD 的进一步发展并减轻症状[42]。关于人类摄入益生菌的研究, 主要包括乳酸杆菌属和双歧杆菌属的益生菌, 以及乳酸乳球菌, 并额外补充摄入维生素 D。结果显示免疫系统被激活。研究表明, 益生菌补充剂应适度, 因为过量可能导致肠道微生物群破坏、免疫系统过度激活和神经炎症[43]。尽管已有初步证据显示益生菌和益生元可能对 AD 有积极影响, 但该领域仍需进一步研究, 以确定它们在抑制 AD 发病机制中的具体作用和效果。

### 6. 展望

痴呆症是一种以功能和认知能力下降为特征的综合征。关于 AD 的发病机制, 人们提出了各种假设, 但无法解释全貌。就目前的研究而言, AD 的具体原因仍然不明, 因此目前还没有能够完全治愈或逆转病情的治疗方法, 尽管有些疗法可能暂时缓解一些症状。药物研发的失败为我们提供了宝贵的经验。目前, AD 的临床治疗进展缓慢, 尚未取得突破性进展。已知的 AD 发病因素, 如淀粉样蛋白异常沉积、Tau 蛋白过度磷酸化形成神经缠结、线粒体功能障碍、氧化应激和神经炎性反应等, 相互影响, 共同促进神经毒性的发生。AD 的发病机制非常复杂, 未来需要全球科学家从分子、细胞和神经回路等多个层面深入研究 AD 的发病机制, 为未来的临床药物研发提供科学指导。

### 参考文献

- [1] Porsteinsson, A.P., Isaacson, R.S., Knox, S., Sabbagh, M.N. and Rubino, I. (2021) Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 371-386. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>
- [2] (2023) 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **19**, 1598-1695.
- [3] 王荫华, 纪勇. 世界阿尔茨海默病发展现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(7): 507-511.
- [4] 黄丽, 徐英. 阿尔兹海默病患者经济负担的研究进展[J]. 成都医学院学报, 2021, 16(6): 805-808.
- [5] Breijeh, Z. and Karaman, R. (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, **25**, Article No. 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- [6] Zhang, X.X., Tian, Y., Wang, Z.T., et al. (2021) The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 313-321.

- [7] 刘伟, 孙彦.  $\beta$ -淀粉样蛋白的聚集及其调控[J]. 化工学报, 2022, 73(6): 2381-2396.
- [8] Madhu, P. and Mukhopadhyay, S. (2021) Distinct Types of Amyloid- $\beta$  Oligomers Displaying Diverse Neurotoxicity Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Journal of Cellular Biochemistry*, **122**, 1594-1608. <https://doi.org/10.1002/jcb.30141>
- [9] Jeremic, D., Jiménez-Díaz, L. and Navarro-López, J.D. (2021) Past, Present and Future of Therapeutic Strategies against Amyloid- $\beta$  Peptides in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Ageing Research Reviews*, **72**, Article ID: 101496. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101496>
- [10] Farias, G., Cornejo, A., Jimenez, J., Guzman, L. and B. Maccioni, R. (2011) Mechanisms of Tau Self-Aggregation and Neurotoxicity. *Current Alzheimer Research*, **8**, 608-614. <https://doi.org/10.2174/156720511796717258>
- [11] Johnson, G.V.W. and Stoothoff, W.H. (2004) Tau Phosphorylation in Neuronal Cell Function and Dysfunction. *Journal of Cell Science*, **117**, 5721-5729. <https://doi.org/10.1242/jcs.01558>
- [12] 王金春, 刘慧影, 曹云鹏. Tau 蛋白与阿尔茨海默病[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2775-2781.
- [13] Gao, Y., Tan, L., Yu, J. and Tan, L. (2018) Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Current Alzheimer Research*, **15**, 283-300. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170417111859>
- [14] 陈付艳, 谭乔芮. 线粒体在阿尔兹海默症发病机制中的作用研究进展[J]. 医药前沿, 2019, 9(28): 5-7.
- [15] Desler, C., Lillenes, M.S., Tønjum, T. and Rasmussen, L.J. (2019) The Role of Mitochondrial Dysfunction in the Progression of Alzheimer's Disease. *Current Medicinal Chemistry*, **25**, 5578-5587. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170616110111>
- [16] 刘兴博. 阿尔茨海默病与氧化应激的研究进展[J]. 母婴世界, 2018(23): 339.
- [17] Bai, R., Guo, J., Ye, X., Xie, Y. and Xie, T. (2022) Oxidative Stress: The Core Pathogenesis and Mechanism of Alzheimer's Disease. *Ageing Research Reviews*, **77**, Article ID: 101619. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>
- [18] Chen, Z. and Zhong, C. (2014) Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Neuroscience Bulletin*, **30**, 271-281. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
- [19] Jaber, V.R., Zhao, Y., Sharfman, N.M., Li, W. and Lukiw, W.J. (2019) Addressing Alzheimer's Disease (AD) Neuropathology Using Anti-Microrna (AM) Strategies. *Molecular Neurobiology*, **56**, 8101-8108. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1632-0>
- [20] Wilcock, D.M. (2013) Neuroinflammatory Phenotypes and Their Roles in Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases*, **13**, 183-185. <https://doi.org/10.1159/000354228>
- [21] Wang, S. and Colonna, M. (2019) Microglia in Alzheimer's Disease: A Target for Immunotherapy. *Journal of Leukocyte Biology*, **106**, 219-227. <https://doi.org/10.1002/jlb.mr0818-319r>
- [22] Sarlus, H. and Heneka, M.T. (2017) Microglia in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 3240-3249. <https://doi.org/10.1172/jci90606>
- [23] 宋博雅. 阿尔兹海默症发病机制的研究进展[J]. 西安文理学院学报(自然科学版), 2020, 23(4): 77-79, 92.
- [24] Wang, M., Zhang, H., Liang, J., Huang, J. and Chen, N. (2023) Exercise Suppresses Neuroinflammation for Alleviating Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02753-6>
- [25] Fakhoury, M. (2018) Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: Implications for Therapy. *Current Neuropharmacology*, **16**, 508-518. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170720095240>
- [26] Kalmankar, N.V., Hari, H., Sowdhamini, R. and Venkatesan, R. (2021) Disulfide-Rich Cyclic Peptides from *Clitoria ternatea* Protect against  $\beta$ -Amyloid Toxicity and Oxidative Stress in Transgenic *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Medicinal Chemistry*, **64**, 7422-7433. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00033>
- [27] Birks, J.S. and Harvey, R.J. (2018) Donepezil for Dementia Due to Alzheimer's Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001190.pub3>
- [28] Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D.D., Lambertucci, C., Volpini, R. and Amenta, F. (2021) Efficacy of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology*, **190**, Article ID: 108352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108352>
- [29] Tuszyński, M.H., Yang, J.H., Barba, D., U, H., Bakay, R.A.E., Pay, M.M., et al. (2015) Nerve Growth Factor Gene Therapy: Activation of Neuronal Responses in Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, **72**, 1139-1147. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1807>
- [30] Katsouri, L., Lim, Y.M., Blodner, K., Eleftheriadou, I., Lombardero, L., Birch, A.M., et al. (2016) PPAR $\gamma$ -Coactivator-1 $\alpha$  Gene Transfer Reduces Neuronal Loss and Amyloid- $\beta$  Generation by Reducing  $\beta$ -Secretase in an Alzheimer's Disease Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, 12292-12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606171113>

- [31] Rafii, M.S., Tuszyński, M.H., Thomas, R.G., Barba, D., Brewer, J.B., Rissman, R.A., et al. (2018) Adeno-Associated Viral Vector (Serotype 2)-Nerve Growth Factor for Patients with Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **75**, 834-841. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0233>
- [32] Loera-Valencia, R., Piras, A., Ismail, M.A.M., Manchanda, S., Eyjolfsdottir, H., Saido, T.C., et al. (2018) Targeting Alzheimer's Disease with Gene and Cell Therapies. *Journal of Internal Medicine*, **284**, 2-36. <https://doi.org/10.1111/joim.12759>
- [33] DeMattos, R.B., Lu, J., Tang, Y., Racke, M.M., DeLong, C.A., Tzaferis, J.A., et al. (2012) A Plaque-Specific Antibody Clears Existing  $\beta$ -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease Mice. *Neuron*, **76**, 908-920. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.029>
- [34] Panza, F., Lozupone, M., Seripa, D. and Imbimbo, B.P. (2019) Amyloid- $\beta$  Immunotherapy for Alzheimer Disease: Is It Now a Long Shot? *Annals of Neurology*, **85**, 303-315. <https://doi.org/10.1002/ana.25410>
- [35] Schenk, D. (2002) Amyloid- $\beta$  Immunotherapy for Alzheimer's Disease: The End of the Beginning. *Nature Reviews Neuroscience*, **3**, 824-828. <https://doi.org/10.1038/nrn938>
- [36] van Dyck, C.H. (2018) Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biological Psychiatry*, **83**, 311-319. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.010>
- [37] Schneider, L. (2020) A Resurrection of Aducanumab for Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, **19**, 111-112. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30480-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30480-6)
- [38] Loh, J.S., Mak, W.Q., Tan, L.K.S., Ng, C.X., Chan, H.H., Yeow, S.H., et al. (2024) Microbiota-Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Applications in Neurodegenerative Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01743-1>
- [39] Naomi, R., Embong, H., Othman, F., Ghazi, H.F., Maruthe, N. and Bahari, H. (2021) Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, **14**, Article No. 20. <https://doi.org/10.3390/nu14010020>
- [40] Wong, C.B., Kobayashi, Y., et al. (2018) Probiotics for Preventing Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. In: Evrensel, A. and Ünsalver, B.Ö., Eds., *Gut Microbiota-Brain Axis*, IntechOpen, 85-104.
- [41] Distrutti, E., O'Reilly, J., McDonald, C., Cipriani, S., Renga, B., Lynch, M.A., et al. (2014) Modulation of Intestinal Microbiota by the Probiotic VSL#3 Resets Brain Gene Expression and Ameliorates the Age-Related Deficit in LTP. *PLOS ONE*, **9**, e106503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106503>
- [42] Abraham, D., Feher, J., Scuderi, G.L., Szabo, D., Dobolyi, A., Csvernak, M., et al. (2019) Exercise and Probiotics Attenuate the Development of Alzheimer's Disease in Transgenic Mice: Role of Microbiome. *Experimental Gerontology*, **115**, 122-131. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.12.005>
- [43] Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D. and Gostner, J.M. (2018) Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia—An Explorative Intervention Study. *Current Alzheimer Research*, **15**, 1106-1113. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>