

认知障碍药物研发的新靶点探索

任红阳¹, 祝艺嘉², 赵婉彤³, 孙丹丹³, 王华敏³, 王龄鹤⁴, 柳慧哲^{5*}

¹吉林大学化学学院, 吉林 长春

²长春中医药大学中医学院, 吉林 长春

³长春金赛药业有限责任公司, 吉林 长春

⁴延边大学药学院, 吉林 延吉

⁵通化医药健康职业学院, 吉林 通化

收稿日期: 2026年6月23日; 录用日期: 2026年7月17日; 发布日期: 2026年7月30日

摘要

认知障碍严重影响患者的生活质量并带来社会和经济负担。目前的治疗主要集中在缓解症状和延缓疾病进展, 但疗效有限, 无法根治。随着病理机制研究的深入, 新的治疗靶点如神经保护、免疫治疗、抗神经炎症和基因治疗等成为药物研发的热点。未来, 结合早期诊断、多靶联合治疗、精准医疗和人工智能驱动, 药物研发有望显著改善认知功能衰退, 延缓疾病进程并提高生活质量。

关键词

认知障碍, 神经炎症, 免疫疗法, 神经保护, 基因治疗

Exploration of New Targets in Drug Development for Cognitive Impairment

Hongyang Ren¹, Yijia Zhu², Wantong Zhao³, Dandan Sun³, Huamin Wang³, Linghe Wang⁴,
Huizhe Liu^{5*}

¹College of Chemistry, Jilin University, Changchun Jilin

²College of Traditional Chinese Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun Jilin

³Changchun Jinsai Pharmaceutical Co., Ltd., Changchun Jilin

⁴College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji Jilin

⁵Tonghua Medical and Health Vocational College, Tonghua Jilin

Received: June 23, 2026; accepted: July 17, 2026; published: July 30, 2026

*通讯作者。

文章引用: 任红阳, 祝艺嘉, 赵婉彤, 孙丹丹, 王华敏, 王龄鹤, 柳慧哲. 认知障碍药物研发的新靶点探索[J]. 生物医学, 2026, 16(4): 794-803. DOI: 10.12677/hjbm.2026.164081

Abstract

Cognitive impairment severely impact patients' quality of life and impose significant social and economic burdens. Current treatments mainly focus on alleviating symptoms and delaying disease progression, but their efficacy is limited and cannot cure the condition. With the deepening of research into the pathological mechanisms, new therapeutic targets such as neuroprotection, immunotherapy, anti-neuroinflammation, and gene therapy have become hot topics in drug development. In the future, combining early diagnosis, multi-target combination therapy, precision medicine, and artificial intelligence-driven approaches, drug development is expected to significantly improve cognitive decline, delay disease progression, and enhance quality of life.

Keywords

Cognitive Impairment, Neuroinflammation, Immunotherapy, Neuroprotection, Gene Therapy

Copyright © 2026 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

认知障碍是指由于大脑功能受损，导致个体在记忆、思维、理解、判断等认知领域出现持续性障碍的一类疾病[1]。常见的认知障碍包括阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)、帕金森病相关认知障碍、轻度认知障碍等，尤其以 AD 为最具代表性。这些疾病通常伴随神经退行性病变，逐渐侵蚀患者的生活能力和自我照顾能力[2]。认知障碍对患者及其家庭带来巨大负担，患者往往无法完成日常生活任务，且随着病情进展，依赖性越来越强。家庭成员需要承担长期的照护责任，情感与经济压力加重。此外，认知障碍对社会也造成了显著的经济负担，随着全球老龄化的加剧，相关疾病的发病率不断上升，医疗、照护和社会资源的需求也在增加。

目前，认知障碍的药物治疗主要集中在缓解症状和延缓疾病进展，但现有药物疗效有限，且无法根治[3]。现有治疗多为通过改善神经递质功能或调节神经受体活动的方式，然而这些药物往往只能在早期阶段起作用，且存在副作用和效果不持久的问题。随着对认知障碍病理机制认识的深入，新的靶点探索逐渐成为药物研发的热点。新兴的治疗策略，如神经保护、免疫疗法、抗神经炎症治疗、基因治疗等，为未来药物研发提供了新的机遇[4]。尽管如此，药物研发面临着许多挑战，包括临床试验中的困难、药物穿越血脑屏障的难度以及个体差异带来的影响，仍需通过创新的研究和技术突破来实现有效治疗。

2. 认知障碍的病理机制

2.1. 神经退行性病变

神经退行性病变是认知障碍的核心特征之一，主要表现为神经元的死亡与脑萎缩[5]。在 AD 等疾病中，大脑的某些区域，如海马体和皮质，出现神经元的进行性损伤。神经元死亡会直接影响大脑的正常运作，尤其是对于大脑重要区域的功能[6]。例如，在 AD 中，海马体和皮层区域的神经元丧失是导致记忆力衰退和认知障碍的主要原因。随着神经元的丧失，脑结构发生萎缩，信息传递的效率降低，导致患者出现理解力减弱、记忆丧失、判断力下降等问题。神经元死亡不仅削弱了大脑对外界信息的处理能力，

也导致了患者的日常生活和自理能力的显著下降。此类病变的发生与多种因素有关,包括遗传、环境以及分子层面的改变。在 AD 中, APOE $\epsilon 4$ 等基因变异与疾病的易感性密切相关。携带该基因变异的个体更容易在老年时出现认知障碍[7]。此外,某些遗传突变(如 APP、PSEN1、PSEN2 基因突变)可能直接导致 AD 的发生,通常表现为早发型。

2.2. 神经炎症

神经炎症指的是大脑中免疫系统的反应,通常由微胶质细胞、星形胶质细胞和其他免疫细胞介导[8]。在健康的大脑中,神经炎症是维持大脑稳态、修复损伤和对抗病原的重要机制。然而,当这种炎症反应失调或持续存在时,它可能导致神经损伤,促进认知障碍的发生和进展。研究表明,认知障碍患者的大脑中常伴随有慢性低度炎症,尤其是在 AD 患者的大脑中,炎症反应不仅限于损伤区域,还可能涉及到整个神经网络[9]。神经炎症通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞,释放炎症介质,如细胞因子、趋化因子等,这些物质能够加重神经元损伤,促进疾病进展[10][11]。此外,神经炎症与病理性变化(如淀粉样斑块和神经纤维缠结)之间存在交互作用,进一步加剧认知功能的下降。

2.3. 淀粉样斑块与神经纤维缠结

淀粉样斑块和神经纤维缠结是 AD 的两大标志性病理特征。淀粉样斑块由 β -淀粉样蛋白沉积形成,而 β -淀粉样蛋白是一种由更长的淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)经过酶切裂解后产生的小片段。正常情况下, β -淀粉样蛋白(Amyloid β -protein, A β)在大脑中是以溶解的形式存在,并在细胞内外进行代谢。然而,在 AD 患者中,A β 蛋白的清除机制出现障碍,导致其聚集并在大脑中形成淀粉样斑块。这些沉积物会破坏神经细胞之间的通讯,并激活炎症反应,导致神经元死亡[12]。神经纤维缠结则由一种名为 tau 蛋白的异常聚集体形成,在健康的大脑中,tau 蛋白主要位于神经元的轴突中,与微管结合,帮助稳定微管网络。微管是细胞骨架的一部分,负责运输营养物质和信号分子,支持神经元的形态和功能。tau 蛋白通过与微管结合,维持微管的稳定性和结构完整性,这对于神经细胞的正常运作至关重要。但在 AD 等 tau 相关的神经退行性疾病中,tau 蛋白发生异常磷酸化。正常情况下,tau 蛋白的磷酸化状态是受到严格调控的,但在这些疾病中,tau 蛋白的过度磷酸化导致它失去正常的结构和功能。过度磷酸化的 tau 蛋白与微管脱离,导致微管不稳定,并形成不溶性纤维。这些聚集的 tau 蛋白会沿着神经元传播,形成神经纤维缠结,进一步干扰神经元的正常功能[6]。这些病理性改变通过多种机制相互作用,导致认知功能的衰退,并加速疾病进程。

2.4. 神经递质失衡

神经递质的平衡对于大脑的正常功能至关重要,因为它们负责传递神经信号,调节大脑各个区域的活动,支持学习、记忆、情绪和行为等认知功能。在认知障碍中,神经递质的失衡是导致症状出现的关键因素之一[13]。最典型的例子是乙酰胆碱的缺乏。乙酰胆碱是大脑中最重要神经递质之一,特别是在学习和记忆过程中发挥重要作用。AD 患者通常表现为乙酰胆碱水平的显著下降,这直接导致了记忆力下降、学习能力减退和认知功能的损害[14]。此外,谷氨酸作为大脑中的主要兴奋性神经递质,其过度释放及 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体的过度激活也与神经元损伤和认知功能衰退密切相关。谷氨酸的过度释放可能会导致兴奋性毒性,这种现象在神经退行性疾病中尤为明显,特别是在 AD、帕金森病等病理过程中。这种过度的激活不仅引起神经元的损伤,还可能导致神经元死亡[15]。神经递质的失衡不仅影响正常的神经传递,还可能引发一系列其他病理变化,例如神经炎症和氧化应激。神经炎症通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞释放细胞因子和炎症介质,进而加剧神经损伤。氧化应激

则通过自由基的积累, 损害细胞膜、蛋白质及 DNA, 促进细胞衰竭和死亡, 进一步加重认知功能的下降。这些病理变化往往是神经递质失衡的结果, 且相互促进, 形成恶性循环。

2.5. 其他机制

除了上述主要的病理机制, 认知障碍的发生还与血脑屏障的变化、氧化应激等因素密切相关。血脑屏障是大脑与外界环境之间的保护屏障, 能够有效防止有害物质进入大脑。然而, 在认知障碍的过程中, 血脑屏障的通透性可能发生改变, 使得有害物质、如炎症因子、毒素或病理性蛋白(如 $A\beta$ 等)能够穿透血脑屏障进入大脑, 进一步加剧神经元的损伤[16]。这一变化不仅加重了神经损伤, 还可能促进神经炎症的发生, 导致病理过程的加剧。氧化应激是指体内自由基的积累, 这些自由基能够对细胞膜、蛋白质、DNA 等细胞成分造成损伤。氧化应激已被广泛认为是认知障碍发生中的一个重要因素, 特别是在 AD 和其他神经退行性疾病中。自由基的积累不仅会导致细胞功能衰竭, 还会加速神经元的死亡, 进一步破坏大脑的结构和功能[17]。长期的氧化应激还会干扰神经递质的传递, 增加神经细胞的易损性, 导致认知功能的显著下降。此外, 糖尿病被认为是认知障碍的重要风险因素之一, 尤其是 AD 在一些文献中被称为“3 型糖尿病”。这意味着 AD 的病理机制可能与大脑胰岛素抵抗、糖脂代谢异常等密切相关。研究表明, 糖尿病患者在大脑中可能存在胰岛素信号传导受阻, 影响了神经元的能量代谢、突触功能以及神经保护能力[18][19]。随着时间的推移, 血糖控制不良可能导致大脑内的代谢紊乱, 促进神经退行性变化, 加速认知障碍的发生。术后和化疗引起的认知障碍是癌症治疗和手术后的常见问题, 通常表现为记忆力减退、注意力不集中和执行功能障碍[20][21]。术后认知障碍多见于老年患者, 可能由麻醉药物、手术创伤及全身炎症反应引起; 而化疗相关认知障碍则与化疗药物的神经毒性、炎症反应和氧化应激密切相关。这些因素相互作用, 逐渐导致大脑结构和功能的严重损害, 最终影响认知能力的正常发挥。认识这些病理机制的相互关系, 为未来的治疗策略提供了新的研究方向, 尤其是在改善血脑屏障功能、减少氧化应激和糖代谢异常方面。

3. 现有治疗药物

3.1. 乙酰胆碱酯酶抑制剂

乙酰胆碱酯酶抑制剂(Acetylcholinesterase inhibitor, AChEIs)是一类用于治疗 AD 等认知障碍的药物, 主要通过增强乙酰胆碱的神经递质作用来改善认知功能。乙酰胆碱在大脑中负责促进神经元之间的通讯, 尤其在记忆和学习过程中起着至关重要的作用。在 AD 患者中, 乙酰胆碱的水平显著下降, 这与认知能力的减退密切相关。因此, 通过抑制乙酰胆碱酯酶, 减少乙酰胆碱的分解, 乙酰胆碱酯酶抑制剂还能够延长乙酰胆碱在突触间隙中的作用时间, 从而改善神经传递, 缓解认知障碍症状。

3.1.1. 多奈哌齐

多奈哌齐是最常用的乙酰胆碱酯酶抑制剂之一, 常用于治疗轻度至中度 AD [22]。它能够选择性地抑制大脑中的乙酰胆碱酯酶, 增加乙酰胆碱的浓度, 从而改善神经传递。多奈哌齐通过增强乙酰胆碱在突触间隙的作用, 改善学习、记忆和注意力等认知功能。它的优势在于具有较少的副作用, 并且能够在不同程度的病情下使用。

3.1.2. 加兰他敏

加兰他敏是一种非竞争性的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 它不仅能够抑制乙酰胆碱酯酶的活性, 还能通过增强乙酰胆碱受体的敏感性, 进一步促进神经传递[14]。加兰他敏的作用机制与多奈哌齐相似, 但它还具有一定的神经保护作用, 能够通过增加神经元对乙酰胆碱的反应性, 改善认知功能。加兰他敏常用于治

疗轻度至中度 AD，且通常具有较好的耐受性。

尽管乙酰胆碱酯酶抑制剂能够在一定程度上改善认知障碍，延缓 AD 的进展，但它们并不能根治疾病。药物的疗效通常是暂时的，且随着病情的进展，疗效逐渐减弱。此外，乙酰胆碱酯酶抑制剂的副作用包括恶心、呕吐、腹泻等消化系统不适，以及心动过缓、头晕等症状[23]。因此，患者在使用这些药物时需要定期监测其疗效和副作用。

3.2. NMDA 受体拮抗剂

NMDA 受体拮抗剂是一类用于治疗认知障碍、特别是 AD 的药物，其作用机制主要通过调节神经递质谷氨酸在神经元间的传递[24]。NMDA 受体是大脑中一种重要的兴奋性受体，参与了学习、记忆等认知功能的调节。谷氨酸是脑内最主要的兴奋性神经递质，正常情况下，通过 NMDA 受体传递信号以调控神经元之间的通讯。然而，谷氨酸的过度释放或 NMDA 受体的过度激活会导致神经元的损伤，特别是在神经退行性疾病中，过量的谷氨酸可能会导致兴奋性毒性，引发细胞死亡和脑部损伤。NMDA 受体拮抗剂的作用原理是通过抑制 NMDA 受体的过度激活，减少谷氨酸的作用，从而保护神经元免受兴奋性毒性的损害。最常见的 NMDA 受体拮抗剂是美金刚，它在治疗 AD 等认知障碍中得到了广泛应用。

美金刚

美金刚是目前最常用的 NMDA 受体拮抗剂，主要用于治疗中度至重度 AD [25]。美金刚通过阻止 NMDA 受体的过度激活来减轻兴奋性毒性，它与 NMDA 受体的结合是非竞争性的，即它在受体被过度激活时发挥作用，而在正常神经传递时不会干扰谷氨酸的正常作用。美金刚有助于改善患者的认知功能、行为症状以及日常生活能力[26]。

与乙酰胆碱酯酶抑制剂不同，NMDA 受体拮抗剂主要用于缓解认知障碍的症状，而不是通过增强神经递质的作用。美金刚已被证明能够改善 AD 患者的认知能力、行为症状及生活自理能力，特别是在中度至重度阶段的患者中效果较为显著。然而，NMDA 受体拮抗剂的疗效并非根治性的，且效果通常是暂时的。临床研究显示，美金刚的作用通常能延缓症状恶化，但无法完全逆转病程。美金刚的副作用较少，但仍包括头痛、头晕、便秘、嗜睡等不良反应。由于药物作用机制的特殊性，患者在使用时需要密切监测，特别是对于有心脏病或肾功能障碍的患者，需谨慎使用[23]。

3.3. 靶向 A β 的单克隆抗体阿杜卡奴单抗

阿杜卡奴单抗(商品名 Aduhelm)是一种针对 AD 的单克隆抗体，靶向淀粉样 β 蛋白(A β)的聚集形式，尤其是淀粉样斑块。它通过结合 A β 的聚集体，促进微胶质细胞的清除作用，从而减少大脑中 A β 的沉积。2021 年，阿杜卡奴单抗获得 FDA 加速审批，用于轻度认知障碍或轻度痴呆期的 AD 患者[27]。虽然该药物能够有效减少 A β 斑块，但其对认知功能的改善效果存在争议，部分试验未显示出显著的临床获益。此外，阿杜卡奴单抗在临床使用中存在一定的风险，如淀粉样相关影像异常(ARIA)，包括脑水肿和微出血，因此使用时需要定期监测。尽管如此，阿杜卡奴单抗的批准标志着“疾病修饰治疗”的重要进展，为未来 AD 的治疗提供了新的思路 and 方向。

4. 新靶点的探索与创新治疗策略

认知障碍的药物研发面临多方面的挑战。首先，认知障碍的病因复杂且多样，涉及神经退行性病变、神经炎症、遗传因素等多重机制，导致治疗靶点难以明确，限制了药物开发的精准性。其次，临床试验面临设计复杂、招募困难和长期疗效评估等问题，尤其是在老年群体中，患者数量有限且存在高失访率，这使得临床试验的结果难以全面反映药物的效果与安全性。此外，许多药物面临血脑屏障的穿透问题，

导致其无法有效到达大脑所需的治疗区域,从而限制了疗效。个体差异也是一个重要挑战,不同患者的基因、生活方式、疾病进展等因素会影响药物的反应和疗效,因此个性化治疗的需求日益增大。最后,药物的副作用及长期使用的安全性问题也是药物研发中的主要难题,尤其是在老年患者中,药物的副作用可能导致严重的健康风险,需要在治疗过程中进行严格监控。新靶点的探索与创新治疗策略是认知障碍药物研发中的关键方向,旨在寻找新的治疗靶标并开发更加有效、针对性的治疗方法。随着对认知障碍病理机制的深入理解,传统的药物治疗方法已经逐渐无法满足临床需求,因此新的靶点和创新策略应运而生。

4.1. 免疫治疗

免疫治疗是近年来认知障碍治疗中备受关注的领域。特别是在 AD 的研究中,针对淀粉样斑块的抗体疗法取得了初步进展。例如, Aducanumab 作为一种抗淀粉样蛋白抗体,能够通过靶向并清除大脑中的淀粉样斑块,减缓病程[27]。尼洛替尼通过调节 P38/STAT3 信号通路来调节脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的认知障碍和神经炎症反应[28]。针对 217 位点磷酸化人 tau 蛋白的单克隆抗体(mAb2A7),经鼻内给药可有效递送入脑,减少 tau 蛋白聚集而不影响可溶性 tau 蛋白[6]。这类免疫治疗策略通过调节免疫系统,防止淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结,从而改善神经功能。虽然疗效存在争议,但为未来治疗提供了新的思路。

4.2. 神经保护疗法

神经保护疗法旨在保护神经元免受进一步的损伤,促进其存活和修复。研究发现,一些分子,如神经营养因子如 BDNF、NGF、5-HT 和抗氧化剂,有助于保护神经元免受氧化应激和炎症的损害[13][29]。Metrn1 是一种神经营养因子,能够促进神经元的生长、迁移和存活,并支持神经功能。Metrn1 在衰老过程中调节认知功能和海马 BDNF 水平。作为一种神经营养因子和内源性蛋白, Metrn1 有望成为治疗或缓解衰老相关认知功能障碍的新候选靶点[30]。这些治疗策略通过增强神经细胞的生存能力和功能,延缓认知功能的下降。此外,研究还在探索如何通过小分子药物或基因治疗来激活神经保护途径,从而为认知障碍提供新的治疗方案。例如,梓醇通过抑制 NF- κ B 调节神经炎症和上调 TrkB 介导的 BDNF 分泌,挽救 LPS 诱导的小鼠认知障碍[31]。右美托咪定通过诱导 A1 星形胶质细胞向 A2 星形胶质细胞极化,激活 BDNF/TrkB/CREB 信号通路,促进海马神经发生,从而减轻新生儿 HIBD 的神经元损伤和认知障碍[32]。

4.3. 抗神经炎症治疗

神经炎症被认为是认知障碍的重要病理机制之一。长期的炎症反应可能加剧神经元的损伤,因此,抗炎疗法成为了一种潜在的治疗策略。通过抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活,减少神经递质和细胞因子的释放,有望减轻神经损伤[33]。甜菜碱通过 m6A-YTHDF2 依赖的方式,减弱 NLRP3 介导的小胶质细胞焦亡,减少乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞介素-18(IL-18)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的释放,减轻小胶质细胞对神经元的损伤,从而减轻同型半胱氨酸引起的认知障碍[34]。一些药物和治疗方法,如抗 IL-6 抗体、COX-2 抑制剂,正在被研究作为减轻神经炎症的潜在手段[35]。

4.4. 基因治疗与 RNA 干扰技术

基因治疗和 RNA 干扰技术为认知障碍的治疗带来了创新的可能性。通过使用基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9),可以直接修复导致认知障碍的基因突变,或通过沉默特定基因的表达来改善疾病症状[36]。敲低和抑制 GPR17 可抑制 A β 生成,降低 NF- κ B p65 表达,增加 CREB 磷酸化和 BDNF 表达,抑制促炎细胞因子积累,抑制胶质细胞(小胶质细胞和星形胶质细胞)活化,增加 Bcl-2、PSD-95 和 SYN 表达,降

低 Bax 表达,并减少 LPS 处理小鼠海马中 caspase-3 活性和 TUNEL 阳性细胞数量,减轻脂多糖诱导的小鼠认知障碍[37]。CRISPR/Cas9 介导的 CysLT1R 基因敲除可逆转 APP/PS1 小鼠的突触功能障碍、淀粉样变性和认知障碍[38]。通过 CRISPR/Cas9 系统下调 HT22 细胞中硫氧还蛋白相互作用蛋白的水平可以有效减弱 β -淀粉样蛋白诱导的蛋白质半胱氨酸氧化修饰[39]。体内研究表明,敲低 S100A8 可减轻慢性睡眠剥夺诱导的小鼠认知障碍。通过体内和体外模型的进一步机制研究,沉默 S100A8 可激活 PI3K/AKT 通路,从而减少慢性睡眠剥夺诱导的小胶质细胞异常自噬和凋亡。PI3K/AKT 通路抑制剂 LY294002 可逆转小胶质细胞的异常自噬和凋亡[40]。此外, RNA 干扰技术可以通过抑制病理性蛋白质的合成,减少淀粉样蛋白等有害物质的积累,为治疗提供新的途径。

4.5. 干细胞治疗

干细胞疗法作为一种再生医学技术,近年来也进入了认知障碍的研究领域。通过使用神经干细胞,研究人员希望能够修复或替换受损的神经元,恢复大脑的正常功能[41]。移植干细胞能够修复 AD 样动物模型的认知障碍,并改善其行为表现。这一成果通过多种实验测试得到了验证,包括 Morris 水迷宫、Y 迷宫交替测试、十字迷宫辨别回避任务、社交识别测试和旷场行为评估[42]-[44]。虽然这一领域的临床研究仍在初期阶段,但干细胞治疗具有巨大的潜力,特别是在修复神经退行性损伤方面。

4.6. 小分子药物与精准医疗

小分子药物作为治疗认知障碍的新兴疗法,能够通过靶向特定的分子和通路,提供更加精确的治疗。研究人员正在开发针对神经递质调控、受体激活、蛋白质聚集等方面的小分子药物。毒蕈碱受体激动剂沙诺美林在 AD 和精神分裂症的 II 期临床试验中改善了认知功能[45]。瑞米唑仑是一种新型苯二氮卓类药物,在 LPS 诱导的认知障碍小鼠模型中,瑞米唑仑可能通过调节转位蛋白介导,转位蛋白抑制小胶质细胞活化并促进小胶质细胞从促炎性 M1 表型向抗炎性 M2 表型极化,表现出神经保护和抗神经炎症作用[46]。此外,精准医疗的发展使得治疗更加个性化,通过分析患者的基因组、环境因素和病理特征,量身定制治疗方案,提高治疗的效果。

5. 未来展望

截至 2024 年,认知障碍药物临床管线中已有 164 项试验、127 种药物,涵盖多种靶点与机制。我们看到药物研发正朝向多元卓越方向迈进:不仅继续深耕认知障碍中的传统靶点(如 A β 和 tau 蛋白),也更多地向“神经保护”、“抗神经炎症”、“提升突触可塑性”、“血脑屏障穿透优化”、“再生医学/干细胞”与“精准医疗 + 人工智能驱动”这些突破口发展。在长期治疗与治愈的希望上,虽然目前尚无法实现完全根治,但未来有望通过早期诊断、早期介入、多靶联合治疗,使患者认知功能衰退显著延缓、生活质量大幅改善,从而将“延缓进程”转化为“控制进程”。在临床转化层面,新药研发成果的落地仍然面临挑战:如何将实验室中有效的机制转化为真实临床益处、如何应对个体异质性、如何确保安全性、如何提升血脑屏障穿透效率、如何实现经济可及性。认知障碍药物研发面临病因复杂、临床转化难、成本高但同时也迎来了前所未有的机遇。从挑战中寻找创新,从机遇中孕育突破,呼吁科研界、产业界及政策层面加大投入、加强协作,以期在未来真正改善患者命运、造福社会。

参考文献

- [1] Pérez Palmer, N., Trejo Ortega, B. and Joshi, P. (2022) Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 45, 639-661. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.010>
- [2] Jongsiriyanyong, S. and Limpawattana, P. (2018) Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article.

- American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **33**, 500-507.
<https://doi.org/10.1177/1533317518791401>
- [3] Javitt, D.C. (2023) Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **63**, 119-141. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-093250>
 - [4] Degirmenci, Y., Angelopoulou, E., Georgakopoulou, V.E. and Bougea, A. (2023) Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina*, **59**, Article 1756. <https://doi.org/10.3390/medicina59101756>
 - [5] Bianchi, V.E., Herrera, P.F. and Laura, R. (2021) Effect of Nutrition on Neurodegenerative Diseases. A Systematic Review. *Nutritional Neuroscience*, **24**, 810-834. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2019.1681088>
 - [6] Zhang, D., Zhang, W., Ming, C., Gao, X., Yuan, H., Lin, X., *et al.* (2024) P-Tau217 Correlates with Neurodegeneration in Alzheimer's Disease, and Targeting P-Tau217 with Immunotherapy Ameliorates Murine Tauopathy. *Neuron*, **112**, 1676-1693.e12. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.02.017>
 - [7] Raulin, A.C., Doss, S.V., Trottier, Z.A., *et al.* (2022) ApoE in Alzheimer's Disease: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Molecular Neurodegeneration*, **17**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00574-4>
 - [8] Rump, K. and Adamzik, M. (2022) Epigenetic Mechanisms of Postoperative Cognitive Impairment Induced by Anesthesia and Neuroinflammation. *Cells*, **11**, Article 2954. <https://doi.org/10.3390/cells11192954>
 - [9] Wang, Y., Lin, Y., Wang, L., *et al.* (2020) TREM2 Ameliorates Neuroinflammatory Response and Cognitive Impairment via PI3K/AKT/FoxO3a Signaling Pathway in Alzheimer's Disease Mice. *Aging*, **12**, 20862-20879. <https://doi.org/10.18632/aging.104104>
 - [10] Wei, X., Zhang, F., Cheng, D., Wang, Z., Xing, N., Yuan, J., *et al.* (2024) Free Heme Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment by Microglial Activation via the TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01387-8>
 - [11] Jin, X., Liu, M.Y., Zhang, D.F., *et al.* (2019) Baicalin Mitigates Cognitive Impairment and Protects Neurons from Microglia - Mediated Neuroinflammation via Suppressing NLRP3 Inflammasomes and TLR4/NF - κ B Signaling Pathway. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **25**, 575-590. <https://doi.org/10.1111/cns.13086>
 - [12] Pink, A., Krell - Roesch, J., Syrjanen, J.A., Vassilaki, M., Lowe, V.J., Vemuri, P., *et al.* (2022) A Longitudinal Investigation of $A\beta$, Anxiety, Depression, and Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer's & Dementia*, **18**, 1824-1831. <https://doi.org/10.1002/alz.12504>
 - [13] 张国玲, 汪迪, 赵洁, 周玲. 舒肝解郁胶囊联合丙戊酸钠治疗双相情感障碍的效果及其对患者认知功能、神经递质的影响[J]. 大医生, 2025, 10(19): 13-15.
 - [14] Lim, A.W.Y., Schneider, L. and Loy, C. (2024) Galantamine for Dementia Due to Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2024**, CD001747. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001747.pub4>
 - [15] Lin, C.H., Huang, Y.J., Lin, C.J., *et al.* (2014) NMDA Neurotransmission Dysfunction in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design*, **20**, 5169-5179. <https://doi.org/10.2174/1381612819666140110115603>
 - [16] Greene, C., Connolly, R., Brennan, D., Laffan, A., O'Keefe, E., Zaporozhan, L., *et al.* (2024) Blood-Brain Barrier Disruption and Sustained Systemic Inflammation in Individuals with Long COVID-Associated Cognitive Impairment. *Nature Neuroscience*, **27**, 421-432. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01576-9>
 - [17] Ishikawa, K., Yamamoto, S., Hattori, S., Nishimura, N., Matsumoto, H., Miyakawa, T., *et al.* (2021) Neuronal Degeneration and Cognitive Impairment Can Be Prevented via the Normalization of Mitochondrial Dynamics. *Pharmacological Research*, **163**, Article 105246. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105246>
 - [18] 林茵如, 陈弼沧, 吴秋英, 杨源杰. T2DM 认知障碍国内外研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2025, 28(3): 185-187+191.
 - [19] 陈雕, 陈永鑫, 王贵婷, 等. 糖脂代谢紊乱对糖尿病小鼠认知功能的影响及其机制[J]. 贵州医科大学学报, 2025, 50(10): 1466-1473.
 - [20] Kinsley, K. and Pritchett, W. (2023) Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. *The Clinical Journal of Oncology Nursing*, **27**, 205-208.
 - [21] Belrose, J.C. and Noppens, R.R. (2019) Anesthesiology and Cognitive Impairment: A Narrative Review of Current Clinical Literature. *BMC Anesthesiology*, **19**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0903-7>
 - [22] Zhang, N. and Gordon, M.L. (2018) Clinical Efficacy and Safety of Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease in Chinese Patients. *Clinical Interventions in Aging*, **13**, 1963-1970. <https://doi.org/10.2147/cia.s159920>
 - [23] DeBattista, C. and Schatzberg, A.F. (2024) The Black Book of Psychotropic Dosing and Monitoring. *Psychopharmacology Bulletin*, **54**, 8-59. <https://doi.org/10.64719/pb.4493>

- [24] Morgan, A., Li, Y., Thompson, N.R., Milinovich, A., Abbateamarco, J.R., Cohen, J.A., *et al.* (2024) Longitudinal Disability, Cognitive Impairment, and Mood Symptoms in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neurology*, **102**, e208019. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000208019>
- [25] Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., *et al.* (2012) Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **366**, 893-903. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1106668>
- [26] Brown, P.D., Pugh, S., Laack, N.N., Wefel, J.S., Khuntia, D., Meyers, C., *et al.* (2013) Memantine for the Prevention of Cognitive Dysfunction in Patients Receiving Whole-Brain Radiotherapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neuro-Oncology*, **15**, 1429-1437. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not114>
- [27] Alexander, G.C., Emerson, S. and Kesselheim, A.S. (2021) Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *Journal of the American Medical Association*, **325**, 1717-1718. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854>
- [28] Kim, J., Lee, H., Park, J., Cha, B. and Hoe, H. (2022) Nilotinib Modulates LPS-Induced Cognitive Impairment and Neuroinflammatory Responses by Regulating P38/STAT3 Signaling. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02549-0>
- [29] Ma, J., Wang, R., Chen, Y., Wang, Z. and Dong, Y. (2023) 5-HT Attenuates Chronic Stress-Induced Cognitive Impairment in Mice through Intestinal Flora Disruption. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02693-1>
- [30] Hong, C., Wang, Z., Zheng, S., Hu, W., Wang, S., Zhao, Y., *et al.* (2022) Metrn1 Regulates Cognitive Dysfunction and Hippocampal BDNF Levels in D-Galactose-Induced Aging Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 741-751. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01009-y>
- [31] Hu, W., Zou, L., Yu, N., Wu, Z., Yang, W., Wu, T., *et al.* (2024) Catalpol Rescues LPS-Induced Cognitive Impairment via Inhibition of NF- κ B-Regulated Neuroinflammation and Up-Regulation of TrkB-Mediated BDNF Secretion in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **319**, Article 117345. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117345>
- [32] Chen, X., Chen, A., Wei, J., Huang, Y., Deng, J., Chen, P., *et al.* (2023) Dexmedetomidine Alleviates Cognitive Impairment by Promoting Hippocampal Neurogenesis via BDNF/TrkB/CREB Signaling Pathway in Hypoxic-Ischemic Neonatal Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14486. <https://doi.org/10.1111/cns.14486>
- [33] Kong, X., Lyu, W., Lin, X., Lin, C., Feng, H., Xu, L., *et al.* (2024) Itaconate Alleviates Anesthesia/Surgery-Induced Cognitive Impairment by Activating a Nrf2-Dependent Anti-Neuroinflammation and Neurogenesis via Gut-Brain Axis. *Journal of Neuroinflammation*, **21**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03103-w>
- [34] Yang, Z.J., Huang, S.Y., Zhong, K.Y., *et al.* (2024) Betaine Alleviates Cognitive Impairment Induced by Homocysteine through Attenuating NLRP3-Mediated Microglial Pyroptosis in an m(6)A-YTHDF2-Dependent Manner. *Redox Biology*, **69**, Article 103026. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103026>
- [35] Zhao, Z., Zhang, J., Wu, Y., Xie, M., Tao, S., Lv, Q., *et al.* (2024) Plasma IL-6 Levels and Their Association with Brain Health and Dementia Risk: A Population-Based Cohort Study. *Brain, Behavior, and Immunity*, **120**, 430-438. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.06.014>
- [36] Soni, N., Kar, I., Narendrasinh, J.D., Shah, S.K., Konathala, L., Mohamed, N., *et al.* (2024) Role and Application of CRISPR-Cas9 in the Management of Alzheimer's Disease. *Annals of Medicine & Surgery*, **86**, 1517-1521. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000001692>
- [37] Liang, Y., Kang, X., Zhang, H., Xu, H. and Wu, X. (2023) Knockdown and Inhibition of Hippocampal GPR17 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment in Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 271. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02958-9>
- [38] Chen, F., Fang, S., Du, Y., Ghosh, A., Reed, M.N., Long, Y., *et al.* (2021) CRISPR/Cas9-Mediated CysLT1R Deletion Reverses Synaptic Failure, Amyloidosis and Cognitive Impairment in APP/PS1 Mice. *Aging*, **13**, 6634-6661. <https://doi.org/10.18632/aging.202501>
- [39] Wang, Y., Wang, Y., Bharti, V., Zhou, H., Hoi, V., Tan, H., *et al.* (2019) Upregulation of Thioredoxin-Interacting Protein in Brain of Amyloid- β Protein Precursor/Presenilin 1 Transgenic Mice and Amyloid- β Treated Neuronal Cells. *Journal of Alzheimer's Disease*, **72**, 139-150. <https://doi.org/10.3233/jad-190223>
- [40] Xiong, Y., Liang, W., Wang, X., Zhu, H., Yi, P., Wei, G., *et al.* (2024) S100A8 Knockdown Activates the PI3K/AKT Signaling Pathway to Inhibit Microglial Autophagy and Improve Cognitive Impairment Mediated by Chronic Sleep Deprivation. *International Immunopharmacology*, **143**, Article 113375. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113375>
- [41] Liu, Z. and Cheung, H.H. (2020) Stem Cell-Based Therapies for Parkinson Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8060. <https://doi.org/10.3390/ijms21218060>
- [42] Wang, X., Ma, S., Yang, B., Huang, T., Meng, N., Xu, L., *et al.* (2018) Resveratrol Promotes hUC-MSCs Engraftment and Neural Repair in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Behavioural Brain Research*, **339**, 297-304.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.032>
- [43] Liu, Z., Wang, C., Wang, X. and Xu, S. (2015) Therapeutic Effects of Transplantation of As-MiR-937-Expressing Mesenchymal Stem Cells in Murine Model of Alzheimer's Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **37**, 321-330. <https://doi.org/10.1159/000430356>
- [44] Nasiri, E., Alizadeh, A., Roushandeh, A.M., Gazor, R., Hashemi-Firouzi, N. and Golipoor, Z. (2019) Melatonin-Pre-treated Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Efficeintly Improved Learning, Memory, and Cognition in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *Metabolic Brain Disease*, **34**, 1131-1143. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00421-4>
- [45] Sauder, C., Allen, L.A., Baker, E., Miller, A.C., Paul, S.M. and Brannan, S.K. (2022) Effectiveness of KarXT (Xanomeline-Tropium) for Cognitive Impairment in Schizophrenia: Post Hoc Analyses from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study. *Translational Psychiatry*, **12**, Article No. 491. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02254-9>
- [46] Zhou, L., Shi, H., Xiao, M., Liu, W., Wang, L., Zhou, S., *et al.* (2025) Remimazolam Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation and Cognitive Dysfunction. *Behavioural Brain Research*, **476**, Article 115268. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115268>