

Tau蛋白在阿尔茨海默病中的发病机制及治疗策略进展

郑晴晴, 刘 煜*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月27日

摘 要

阿尔茨海默病(Alzheimer disease; AD)是一种慢性神经退行性疾病, 以脑部变化为特征, 导致记忆力、思维能力、行为和社会技能持续下降, 最终影响患者的自理能力, 主要发病机制由 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein; A β)和Tau蛋白聚集沉积及两者相互作用所导致。Tau蛋白是一种微管相关蛋白, 有助于神经元内部稳定, 但病理性Tau蛋白会引起包括阿尔茨海默病在内的神经系统疾病, 而且发现Tau蛋白与阿尔茨海默病患者认知水平存在正相关性。本文旨在讨论Tau蛋白在AD患者中的发病机制, 以及靶向Tau的阿尔茨海默病的最新治疗策略。

关键词

阿尔茨海默病, Tau蛋白, 发病机制, 治疗策略

Advances in the Pathogenesis and Therapeutic Strategies of Tau Proteins in Alzheimer's Disease

Qingqing Zheng, Yu Liu*

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 27th, 2025

Abstract

Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disorder characterized by brain changes that

*通讯作者。

文章引用: 郑晴晴, 刘煜. Tau蛋白在阿尔茨海默病中的发病机制及治疗策略进展[J]. 药物资讯, 2025, 14(2): 129-138.
DOI: 10.12677/pi.2025.142016

lead to a continuous decline in memory, thinking ability, behavior, and social skills, ultimately affecting the patient's ability to take care of themselves. The main pathogenic mechanisms are caused by the aggregation and deposition of amyloid β -protein, Tau proteins, and the A β and Tau protein aggregation and deposition and their interaction. Tau protein is a microtubule-associated protein that contributes to internal stabilization of neurons. However, pathological Tau protein can cause neurological disorders, including Alzheimer's disease, and it has been found that there is a positive correlation between Tau protein and the cognitive level of Alzheimer's disease patients. This article aims to discuss the pathogenic mechanisms of Tau protein in Alzheimer's disease patients and the latest treatment strategies for Alzheimer's disease targeting Tau.

Keywords

Alzheimer's Disease, Tau Protein, Pathogenesis, Treatment Strategy

Copyright © 2025 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

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD), 一种逐渐恶化的神经退行性疾病, 其特征为记忆丧失、语言沟通障碍、认知功能下降及个性改变[1]。根据 WHO2020 年数据统计, AD 已经成为了全球第 7 大死亡原因, 随着年龄增长, AD 患病率也在增加。中国作为人口老龄化逐渐上升的国家, AD 及其他神经退行性疾病患病率也逐渐上升。2020 年统计数据显示, 我国 60 岁以上人群痴呆症有 1507 万例, 其中 AD 患者 983 万例, 占比 65.2%; 15.5% 患者有轻度认知障碍, 患者人数高达 3877 万例[2]。与此同时, 带来巨大的医疗及护理经费压力。2015 年我国 AD 患者花费 1677.4 亿美元, 预计到 2050 年将高达 18871.8 亿美元[3]。

AD 的发病机制包括 Tau 蛋白异常聚集、 β -淀粉样蛋白(A β)沉积、神经炎症、线粒体功能障碍、突触功能性障碍等[4]。近年来, Tau 蛋白的病理作用逐渐成为 AD 研究的焦点。Tau 蛋白的病理作用主要通过其异常磷酸化、聚集和传播等机制, 导致神经纤维缠结的形成、神经炎症的加剧以及神经元功能的障碍, 从而在多种神经退行性疾病中发挥关键作用。这些病理过程相互交织, 形成了复杂的病理网络, 是当前神经科学研究和治疗的重要靶点。研究表明, Tau 蛋白的过度磷酸化和异常聚集不仅导致神经元微管稳定性破坏, 还通过“朊病毒样”传播模式在脑内扩散, 进一步加剧神经元损伤[5][6]。然而, Tau 蛋白异常修饰的具体机制及其与 A β 的相互作用仍不完全清楚, 这限制了对 AD 发病机理的全面理解。深入研究 Tau 蛋白的病理机制不仅有助于揭示 AD 的发病机理, 也为开发靶向 Tau 的治疗策略提供了理论基础。目前, 针对 Tau 蛋白的药物研发已取得一定进展, 包括 Tau 抑制剂、磷酸化抑制剂和免疫疗法等[7]。然而, 这些治疗策略的临床转化仍面临诸多挑战, 如药物递送效率、血脑屏障穿透性及患者异质性等。

本文旨在系统阐述 Tau 蛋白的生物学功能及其在 AD 中的病理作用, 探讨最新的研究进展和治疗策略, 总结当前靶向 TAU 蛋白的治疗策略及其临床应用前景。

2. Tau 蛋白结构与功能

2.1. Tau 蛋白结构

Tau 蛋白, 微管相关蛋白, 位于 17 号染色体, 单基因表达, 是一种主要存在于神经元中的蛋白质, 对维持神经元微管稳定性和轴突运输至关重要。Tau 蛋白由 N 端结构域、富含脯氨酸结构域(PRR)、微管

结合结构域(MTBR)和 C 端结构域组成[8]。在成人脑中, Tau 蛋白主要分布在外周神经系统和中枢神经系统。在中枢神经系统中, Tau 蛋白存在不同亚型。通过选择性剪接外显子 2、3 和 10, 可产生 6 种 Tau 蛋白同工型, 即 0N3R、1N3R、2N3R、0N4R、1N4R 和 2N4R [9]。Tau 蛋白在生理条件下呈较高可溶性, 无序, 构象灵活。但有研究表明, 可溶性 Tau 蛋白结构与经典性 Tau 蛋白是不同的, 在分子水平上其与阿尔茨海默病聚集体中的不溶性 Tau 相似, 但似乎是一种不完整的形态[10]。而在多数研究中, 使用不同技术分析表征 Tau 蛋白都未能确定其在 AD 中的形态结构。

2.2. Tau 蛋白功能

神经元是形态较为复杂的细胞, 其结构与功能依赖于细胞骨架的动态重组。而微管、微丝和中间丝组成细胞骨架, 微丝主要抵抗张力, 微管是神经元细胞骨架的重要组成部分, 参与维持神经元形态和轴突运输, 而中间丝则起到固定细胞器位置的作用[11]。Tau 蛋白是神经元中重要的微管相关蛋白, 主要与轴突中微管结合, 促进微管的组装, 防止其解聚, 从而增强微管的稳定性[12]。轴突运输对神经元的存活及功能至关重要, Tau 蛋白通过稳定微管网络, 为轴突运输提供了必要的轨道, 确保细胞器、蛋白质和其他物质在神经元内的有效运输[13]。因此, Tau 蛋白对维持细胞形态和支持物质运输至关重要。

Tau 蛋白在信号传导中也发挥着重要作用, 参与 GSK-3 β [14]、CDK5 [15]、PI3K/AKT [16]等多种信号通路, 通过与其他蛋白质的相互作用, 调节神经元的生长、分化和功能。信号传导与突触功能之间存在着密切的关系, Tau 蛋白在突触中富集, 并在树突中发挥着关键的支架作用, 帮助维持突触的结构和功能。它与酪氨酸激酶 Fyn 相互作用, 通过其磷酸酶激活域(PAD)参与调节突触信号传导[17], 同时参与突触可塑性和信号传递。有研究表明, AD 患者早期的认知障碍主要由突触功能障碍引起, 从而导致神经网络活动紊乱, 这可能是 AD 患者癫痫发生率增加的原因[18]。因此维持突触功能稳定性对 AD 患者具有重要意义。

蛋白翻译后修饰(post-translational modification, PTM)不仅增加了蛋白质的多样性, 还参与细胞信号传导、基因表达调控和蛋白质折叠等重要生物学过程。Tau 蛋白的功能受到多种翻译后修饰的精细调控, 主要包括磷酸化、乙酰化、糖基化、泛素化、甲基化、氧化等。磷酸化是 Tau 蛋白最常见的 PTM, 涉及在特定氨基酸残基(如丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸)上添加磷酸基团。磷酸化修饰会降低 Tau 蛋白与微管的亲和力, 调节微管的动态平衡, 这种机制对健康神经元的正常功能不可或缺[19]。除 Tau 蛋白磷酸化外, 乙酰化可影响 Tau 蛋白的稳定性和聚集倾向, 泛素化可导致 Tau 蛋白被蛋白酶体降解[20] [21]。这些修饰在多种神经退行性疾病中异常增加, 导致 Tau 蛋白的病理聚集和神经元功能障碍。

3. Tau 蛋白在 AD 中的发病机制

Tau 蛋白在阿尔茨海默病的发病机制中扮演核心角色, Tau 蛋白的异常修饰、聚集和功能失调导致神经元微管稳定性破坏、轴突运输障碍, 最终引发神经元退行性病变和认知功能下降。

3.1. Tau 蛋白的过度磷酸化

Tau 蛋白具有多种磷酸化位点, 易被磷酸化, 且机体内促使其磷酸化的激酶也非常多。正常状态下, Tau 蛋白磷酸化在体内处于一种动态平衡, 受机体调控。当机体“松懈”时, Tau 蛋白会发生过度磷酸化, 引起机体功能障碍。Tau 蛋白的过度磷酸化已被证明是引起阿尔茨海默病(AD)和其他神经退行性疾病(如额颞叶痴呆和进行性核上性麻痹)的标志性病理特征之一。在病理状态下, 过度磷酸化 Tau 蛋白与微管的亲和力降低, 进而使微管解聚, 破坏微管结构, 导致神经元的结构和功能受损。另外, 过度磷酸化的 Tau 蛋白更容易聚集形成不溶性纤维和神经原纤维缠结(NFTs), 这些聚集物对神经元具有毒性, 导致神经元死亡, 这些缠结被认为是神经毒性的主要来源[22]。早期阶段的 NFTs 是一种可溶性 Tau 蛋白聚集体

(Soluble Tau Assemblies, STAs)。在 Islam 等[23]研究发现 AD 患者中 STA 具有一个核心序列, 该区域 Tau 蛋白磷酸化位点 Serine-262 和 Serine-356 处表现出了独特的聚集特性且在 NFTs 形成早期就可以检测到。在 Merino-Serrais 等[24]研究中选择 3 种针对 Tau 蛋白磷酸化位点的抗体(pTauS214、AT8 和 pTauT231)对表达人类 Tau 蛋白 P301S 突变体(1N4R 亚型)的小鼠与 AD 患者脑组织进行处理分析发现, 与 P301S 小鼠不同, 在 AD 患者脑组织中, 三种抗体均展现了相似标记, 尤其 NFT 被显著标记, 且 pTauS214&AT8 或 AT8&pTauT231 在 AD 中几乎所有神经元中共定位, 而在 P301S 小鼠中这种共定位概率极低, 这表明了 AD 患者中 Tau 蛋白磷酸化可能更复杂和成熟, 且 Tau 蛋白在 PRR 区域的磷酸化(如 T231 和 S214)在 NFTs 形成中具有重要作用。以上两项研究都表明 Tau 蛋白在 AD 中发生了异常磷酸化, 都发现特定磷酸化位点的异常修饰与 NFTs 形成密切相关, 但不同磷酸化位点可能对应不同病理阶段, 揭示了磷酸化是 AD 病理的关键机制之一。

Tau 蛋白的过度磷酸化涉及多个激酶和磷酸酶的活性变化。例如, 细胞周期蛋白依赖性激酶-5 (CDK5) 的过度活化会引起 Tau 蛋白过度磷酸化。CDK5 一般与其他使 Tau 蛋白磷酸化的激酶相互作用, 如通过激活微管亲和调节激酶 4 (MARK4)增强 Tau 蛋白在 Ser262 位点的磷酸化和 Tau 蛋白积累或是通过 CDK5/p25/ERK2 和 CDK5/p25/GSK3 级联通路使 Tau 蛋白过度磷酸化, 加速 AD 的发生[25]。近期研究还发现, 酪氨酸激酶 2(TYK2)可以通过磷酸化 Tau 蛋白中酪氨酸残基(如 Tyr29), 增加 Tau 蛋白的稳定性和聚集倾向, 进而促进病理性 Tau 蛋白的积累[26]。Tau 蛋白磷酸化关键位点主要包括丝氨酸(Ser)和苏氨酸(Thr)。近年来, 单一位点磷酸化多有研究, 但在 AD 患者中 Tau 蛋白磷酸化位点具有多样性。研究表明, 脑脊液中多位点磷酸化 Tau 蛋白在 AD 组高于对照组, 在血浆中磷酸化 Tau217&231 能够区分 AD 组与对照组[27]。综上, 探究 Tau 多种过度磷酸位点及其病理机制更具有研究前景。

3.2. Tau 蛋白的异常聚集

Tau 蛋白异常聚集是 AD 患者的一个重要病理特征。病理性 Tau 蛋白可以通过神经突触传导、外泌体释放或直接分泌到细胞外, 被周围正常神经元摄取, 导致正常细胞内 Tau 蛋白发生异常聚集。引起 Tau 蛋白聚集的因素包括蛋白翻译后修饰(磷酸化、乙酰化、泛素化等)、液-液相分离(LLPS) [28]、种子效应与传播[29]等。Tau 蛋白异常聚集关键因素之一是其过度磷酸化。由于磷酸化状态的改变影响了 Tau 蛋白的微管结合能力, 使其从微管上解离。解离后 Tau 蛋白更容易发生聚集, 例如, mTOR 信号通路的激活可以促进 Tau 蛋白的磷酸化和聚集[30]。最新研究发现, 蓝斑部位的去甲肾上腺素代谢产物 3,4-二羟基苯基乙二醇(3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde, DOPEGAL)可以共价修饰 Tau 蛋白的 K353 位点, 促进 Tau 蛋白的聚集和病变的播散[31]。

3.3. Tau 蛋白的传播

近年的研究揭示了 Tau 蛋白的传播机制及其在疾病进展中的作用。天然状态下的 Tau 蛋白几乎没有聚集, 而当其部分折叠成 β 片层, 可引发单体聚集, 形成可溶性聚集体、低聚物、不溶性成对螺旋丝和神经纤维缠结。使其呈现“朊病毒”样聚集特性。越来越多研究表明 Tau 蛋白片段更容易引起 Tau 蛋白聚集, Fowler 等[32]从 AD 患者中分离细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)发现 EVs 存在全长 Tau 蛋白和截断的 Tau 蛋白, 且截断形式占主要, 同时发现在 EVs 中一些 Tau 蛋白已经发生了聚集。在 Tau 蛋白截断被发现其对病理性 Tau 产生和“朊病毒”传播具有关键性作用, 同时被认为是 AD 神经病变的关键驱动力[33]。其传播机制关键过程如下: 细胞间转移, 并在细胞内发生聚集; 突触介导的传播, 引起神经元兴奋、增强其功能连接, 促进 Tau 蛋白聚集; 而病理性 Tau 蛋白可以通过“播种”机制在细胞间传播, 诱导正常 Tau 蛋白的聚集[32] [34]。这种传播机制在 AD 和其他 Tau 蛋白病中起重要作用。

3.4. Tau 蛋白与炎症反应

Tau 蛋白的异常聚集形成神经纤维缠结(NFTs), 这些缠结不仅影响神经元的正常功能, 还激活神经炎症反应。研究表明, Tau 蛋白的异常聚集可以激活小胶质细胞(BV2)和星形胶质细胞, 释放促炎细胞因子, 如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6, 这些细胞因子会进一步加剧 Tau 蛋白的病理进程[35]。根据郭笑迪等[36]通过 Tau 蛋白聚集体处理小胶质细胞、使用半乳糖凝集素-9 (Gal-9)处理小胶质细胞及 ShRNA-Gal-9 抑制小胶质细胞中 Gal-9 基因转录的实验结果显示, Tau 蛋白聚集体通过促进 BV2 表达并释放 Gal-9 蛋白, 而 Gal-9 蛋白可活化 BV2 细胞, 促进促炎细胞因子 TNF- α 的表达, 从而加重神经炎症反应。小胶质细胞在 Tau 蛋白的传播中起关键作用。研究发现髓系细胞触发受体 2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM2)能激活调节小胶质细胞的状态和功能, 而 TREM2 的缺失或功能受损会导致小胶质细胞的吞噬功能减弱, 减少了其对 β -淀粉样蛋白的清除, 从而加剧阿尔茨海默病的病理进展[37]-[39]。同样, TREM2 在小胶质细胞中表达对 Tau 蛋白清除也具有重要作用。Gratuze 等[40]研究发现在小胶质细胞耗竭后, A β 处理促进 Tau 蛋白传播, 而在随后去除小胶质细胞抑制剂后, 小胶质细胞又聚集在病理部位, 且新生小胶质细胞显著提高了 Tau 蛋白传播速度, 同时在 TREM2 基因敲除小鼠中 Tau 蛋白病理也显著增加。在另一项研究发现缺乏 TREM2 的 PS19 小鼠(PS19/TREM2 R47H)与 PS19/TREM2 普通变体小鼠相比, Tau 病变显著减轻, 且前者的小胶质细胞比后者活跃[41]。小胶质细胞可以摄取和降解病理性 Tau 蛋白, 但这种过程并不高效。相反, 持续激活的小胶质细胞会释放具有种子能力的 Tau 蛋白, 加剧 Tau 蛋白病理的传播。在 AD 患者的大脑中, 小胶质细胞的激活和 Tau 蛋白的积累在空间上平行传播, 遵循大脑回路和 Tau 病理阶段[42]。以上结果表明小胶质细胞在 Tau 病变中发挥着重要角色, 但相较于单纯抑制或激活, 调控小胶质细胞更有效。因此理解并调控小胶质细胞在 AD 中的作用机制, 也为治疗 AD 提供新的治疗策略。

Tau 蛋白的异常聚集也可以通过多种炎症信号通路激活神经炎症反应。例如, cGAS-STING 通路在 Tau 蛋白病理中被激活, 导致小胶质细胞释放促炎细胞因子。研究发现, 在表达人微管相关蛋白 Tau 的 P301S 小鼠模型中, 小胶质细胞的 STING 表达显著增加, 且 TBK1 蛋白磷酸化水平升高, 而在敲除了 cGAS 后, 由 Tau 蛋白诱发的炎症因子水平升高, TBK1 蛋白磷酸化水平下降, 这些变化在 AD 患者的海马组织中也被观察到[43]。

Tau 蛋白的异常聚集与神经炎症反应之间存在复杂的相互作用。这些相互作用不仅加剧了病理性 Tau 蛋白的传播, 还进一步促进了神经炎症反应, 形成恶性循环。因此, 探索这些机制仍然是未来研究的一个重要方向, 而开发针对 Tau 蛋白异常聚集和神经炎症的联合治疗策略, 为 AD 和其他神经退行性疾病的治疗提供新的希望。

3.5. Tau 蛋白与 β -淀粉样蛋白的相互作用

β -淀粉样蛋白(amyloid β -proteins, A β)被作为阿尔茨海默病早期的标志物, 对 A β 机制研究, 发现其病理变化会触发 Tau 蛋白的异常聚集和传播。 β -淀粉样蛋白出现在临床症状早期, 而 Tau 蛋白聚集通常出现在 60 岁后, 但两者出现的先后顺序仍不清楚[44]。德国慕尼黑大学的研究团队选择阿尔茨海默病神经影像学倡议数据库中的 209 名参与者, 并对其患者 A β -PET、静息态功能磁共振成像和纵向 Tau-PET 检测数据进行了分析, 发现 A β 沉积增强了 Tau 病理起始核心区域(下颞叶)与 Tau 病理易感脑区(后脑区)之间的功能连接。且这种功能连接增强在 AD 发生的早期就已经出现, 全脑范围内存在[45]。而功能连接增强表明 Tau 将以较快速度连接至更强脑区, 加快 Tau 蛋白聚集。可见 A β 通过增强脑部各区域功能连接, 加速了 Tau 蛋白迅速转移并沉积, 从而加重 Tau 病理。因此功能连接增强可作为早期诊断、监测疾病的

生物标志物。

除以上作用外, $A\beta$ 与 Tau 蛋白还具有一定协同作用。根据 Gallego-Rudolf 等[46]研究发现 $A\beta$ 水平升高的大脑区域表现出大脑活动亢进, 大脑快频活动的增加和慢频活动的减少。而同时存在 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的区域低活跃性, 病理水平越高, 大脑活动越缓慢, 其注意力和记忆力下降的程度也更高。另一项研究发现, $A\beta$ 和 Tau 蛋白在不同脑区的病理积累对神经回路的影响存在差异: 在海马体中, Tau 病理通过破坏神经网络, 与 $A\beta$ 协同作用, 破坏海马功能和记忆表达。在杏仁核中, $A\beta$ 病理与焦虑和情绪障碍相关, 而早期 Tau 蛋白可抵消 $A\beta$ 对杏仁核突触传递和可塑性的损害, 但随着病情进展, 该神经回路可能出现功能障碍[47]。 $A\beta$ 与 Tau 蛋白在 AD 中协同作用是一个较为复杂的病理过程, 涉及到神经元过度兴奋、功能连接增强及大脑活动改变, 且这种协同作用在不同脑区具有特异性。这也揭示了 AD 病理是一种动态网络级联失调的结果, 而非单一病理所导致。 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的相互作用机制为 AD 药物研发提供了新的靶点。因此针对 $A\beta$ 和 Tau 蛋白相互作用的关键分子或通路进行药物干预, 也可能成为未来 AD 治疗的新策略。

4. 靶向 Tau 蛋白的 AD 最新治疗策略

4.1. 单克隆抗体疗法

单克隆抗体具有较高特异性, 能够精准识别和结合病理性 Tau 蛋白的特定表位。但近年来, Tau 单抗药物研发大多数并未进入到二期/三期临床实验, 因此筛选出具有较好疗效单抗药物仍有巨大挑战和机遇。最新且通过美国 FDA 快速通道药物 Posdinemab 展现了良好发展前景。

Posdinemab (JNJ-63733657), 人源化单抗, 靶向表位在 Tau 蛋白中间区域特定超磷酸化。作用机制是靶向病理性 Tau 蛋白和抑制 Tau 蛋白聚集扩散。在临床前研究中发现, Posdinemab 的 I 期临床试验结果在健康受试者和早期 AD 患者中显示出良好的安全性和耐受性, 目前正在进行 IIb 期临床试验 AuTonomy 研究(NCT04619420), 在 2025 年 1 月 8 日, Posdinemab 获得美国 FDA 快速通道资格, 用于治疗早期阿尔茨海默病患者[48]。

抗 Tau 蛋白单抗一直以来都是研究治疗 AD 的热点, 但由于针对该蛋白结构功能研究不够完善, 且它在 AD 患者中所展现形态结构未被完全解析, 同时在体外表达 Tau 蛋白结构与 AD 患者中构型差异, 以上都为抗 Tau 单抗筛选带来了巨大困难与挑战。而 Posdinemab 获 FDA 快速通道资格给阿尔茨海默病患者带来了新的希望。

4.2. 小分子抑制剂

相较于抗体类药物, 小分子抑制剂分子量较小, 结构简单, 易于改造和修饰、免疫原性低、膜通透性强、可口服给药, 具有多重靶点等优点。

IsoLiPro (尼布林), 小分子泛素特异性蛋白酶 11 (USP11) 抑制剂, 通过抑制 USP11 的表达, 增加 Tau 蛋白的泛素化水平, 促进其降解, 从而改善阿尔茨海默病(AD)的病理特征。在多种转基因 AD 动物模型中, IsoLiPro 显著降低了大脑中的总 Tau 蛋白和磷酸化 Tau 蛋白水平, 同时改善了胶质细胞激活、神经炎症反应和神经突触可塑性。预计将在 2024 年底或 2025 年初在中国开展临床试验[49]。

4.3. 新型靶向治疗策略

病理性 Tau 蛋白在 AD 中结构多变, 为其临床带来了巨大挑战。基因疗法能够精准靶向 Tau 基因位点, 有望从根本上解决 Tau 蛋白的病理问题。

剑桥大学的研究团队开发了一种基于三基序蛋白 21 (tripartite motif protein 21, TRIM21) 的新型基因

靶向治疗策略, 能够选择性地清除与阿尔茨海默病相关的 Tau 蛋白聚集体, 而不影响正常的 Tau 蛋白。他们将 Tau 蛋白结合的纳米抗体与 TRIM21 的 RING 结构域融合。当 Tau 蛋白形成聚集体时, TRIM21 的 RING 结构域与 Tau 蛋白的一个拷贝结合, 作为“诱饵”被聚集体纳入。一旦多个 RING-诱饵被添加到聚集体中, RING 结构域被激活, 导致整个聚集体被破坏[50] [51]。

基于 TRIM21 的疗法为精准清除病理性 Tau 蛋白提供了新的希望。但其技术实现仍面临巨大困难如载体递送系统的限制、技术选择性的挑战以及临床转化。未来的研究将进一步探索这些机制和疗法的临床应用潜力。

4.4. AAV 介导的基因疗法

腺相关病毒(Adeno-Associated Virus, AAV)介导基因疗法因其高效、低免疫原性、长期表达以及能够穿透血脑屏障等优势, 已成为治疗多种遗传性疾病和神经退行性疾病的有力工具。Hu 等[52]选择腺相关病毒作为载体, 探究表达人类突变的淀粉样前体蛋白(APP)和早老素 1(PS1)双转基因模型(APP/PS1)小鼠过表达热休克蛋白 70 相互作用蛋白的 C 末端(CHIP)后, 对小鼠神经元的作用, 发现 CHIP 过表达 APP/PS1 小鼠中 Tau 及 Tau 磷酸化蛋白水平显著下降, 认知水平显著提升。这一研究展现了腺相关病毒载体介导基因疗法在神经退行性疾病的巨大潜力, 同时也为阿尔茨海默症提供了新的思路。但 AAV 载体生产成本较高、容量有限, 而且在某些因素影响下, AAV 介导基因表达会因时间推移而减弱。

4.5. 自噬调节剂

Tau 蛋白磷酸化及异常会引起蛋白降解途径的异常, 如自噬。Jia 等[53]发现使用谷氨酰胺处理 MAPT/Tau P301S 转基因小鼠原代皮层神经元后, 恢复了细胞线粒体能量代谢功能, 自噬体数量也显著增加, 且由谷氨酰胺诱导的自噬增强和 Tau 蛋白清除是依赖线粒体中磷脂酰乙醇胺生物合成途径; 同样在 MAPT/Tau P301S 转基因小鼠中也发现给予小鼠谷氨酰胺处理后, 其体内 Tau 蛋白的异常聚集显著减少, 小鼠的认知功能障碍得到了改善。近年来, 研究也发现多种药物和化合物也可以通过调节自噬来改善 Tau 蛋白的清除, 例如大麻二酚(CBD)激活自噬作用, 促进 Tau 蛋白清除[54]。

5. 总结与展望

Tau 蛋白在正常人体中发挥着重要作用, 如维持神经元结构稳定, 调节细胞内物质运输等。而在病理条件下, Tau 蛋白的异常修饰及聚集则会引起阿尔茨海默病等神经退行性疾病发生。Tau 蛋白在 AD 中的发病机制涉及多个环节, 包括过度磷酸化、异常聚集、传播、微管稳定性破坏、突触功能障碍、炎症反应以及与 A β 的相互作用。这些病理过程共同导致神经元退行性病变和认知功能下降, 靶向 Tau 蛋白的药物研发成为治疗神经退行性疾病的重要方向。在此之前, 深刻研究和理解 Tau 病变结构功能及发病机制尤为重要, 但以目前实验技术手段并未完全获得 Tau 病变在 AD 患者中天然状态结构。因此, 对病理性 Tau 的研究任重而道远。目前, 多种药物(如聚集抑制剂、磷酸化抑制剂、免疫疗法、基因疗法等)已进入临床试验阶段, 尽管面临挑战, 但随着技术进步, 这些药物有望为患者带来新的治疗选择。

除了研究靶向 Tau 蛋白的药物外, AD 患者早期诊断及预防也尤为重要。目前对 AD 患者早期诊断方法包括生物标记物检测、影像学检查等, 随着技术不断提高, 血液检查试剂盒开发准确度及灵敏度提升, 其有望成为检测 AD 的主流。最新研究中发现所有血浆生物标志物中, AD 组中磷酸化 Tau217 (p-tau217)水平显著高于其他组, 且 p-tau217 在预测 A β -PET 阳性要优于 p-tau181、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、A β 42/40 和神经纤维链(NfL), 而在 A β -PET 阳性病例中, p-tau217 水平及临床数据对低/中等 Tau 负荷也具有最高的预测能力[55]。在 Warmenhoven 等[56]研究中通过质谱法和免疫分析法对 A β -PET、Tau-PET 进行分析发现这两种方法都能有效检测到 A β -PET 和 Tau-PET 异常, 但质谱法检测血浆磷酸化 Tau 蛋白

(p-tau217)与非磷酸化 Tau 蛋白的比例(% p-tau217 WashU)显著高于免疫分析法, 并且% p-tau217 WashU 在 A β -PET 和 Tau-PET 状态、PET 负荷以及认知功能方面中的检测与 FDA 批准的脑脊液(CSF)检测方法相当或更优。除此之外 AD 早期预防也尤为重要, 如饮食、认知训练、提高患者教育水平、抑郁筛查、体育锻炼、子女陪伴等等[57]。

声 明

本文中提到的人体组织样本已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 杨慧青. 如何预防和护理阿尔茨海默病[J]. 科学之友, 2024(12): 66-67.
- [2] Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D., *et al.* (2020) Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Public Health*, **5**, e661-e671. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30185-7)
- [3] Jia, J., Wei, C., Chen, S., Li, F., Tang, Y., Qin, W., *et al.* (2018) The Cost of Alzheimer's Disease in China and Re-estimation of Costs Worldwide. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.006>
- [4] 康馨谣, 许梅花, 董海静. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(22): 5625-5628.
- [5] Goedert, M., Eisenberg, D.S. and Crowther, R.A. (2017) Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*, **40**, 189-210. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031153>
- [6] Wang, Y. and Mandelkow, E. (2015) Tau in Physiology and Pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**, 22-35. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
- [7] Yang, J., Zhi, W. and Wang, L. (2024) Role of Tau Protein in Neurodegenerative Diseases and Development of Its Targeted Drugs: A Literature Review. *Molecules*, **29**, Article 2812. <https://doi.org/10.3390/molecules29122812>
- [8] Zhu, L. and Qian, Z. (2022) Recent Studies of Atomic-Resolution Structures of Tau Protein and Structure-Based Inhibitors. *Quantitative Biology*, **10**, 17-34. <https://doi.org/10.15302/j-qb-021-0271>
- [9] Neve, R.L., Harris, P., Kosik, K.S., Kurnit, D.M. and Donlon, T.A. (1986) Identification of cDNA Clones for the Human Microtubule-Associated Protein Tau and Chromosomal Localization of the Genes for Tau and Microtubule-Associated Protein 2. *Molecular Brain Research*, **1**, 271-280. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(86\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0169-328x(86)90033-1)
- [10] Kumar, M., Quittot, N., Dujardin, S., Schlaflner, C.N., Viode, A., Wiedmer, A., *et al.* (2024) Alzheimer Proteopathic Tau Seeds Are Biochemically a *Forme fruste* of Mature Paired Helical Filaments. *Brain*, **147**, 637-648. <https://doi.org/10.1093/brain/awad378>
- [11] Jones, S.L. and Svitkina, T.M. (2016) Axon Initial Segment Cytoskeleton: Architecture, Development, and Role in Neuron Polarity. *Neural Plasticity*, **2016**, Article ID: 6808293. <https://doi.org/10.1155/2016/6808293>
- [12] Di Lorenzo, D. (2024) Tau Protein and Tauopathies: Exploring Tau Protein-Protein and Microtubule Interactions, Cross-interactions and Therapeutic Strategies. *ChemMedChem*, **19**, e202400180. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202400180>
- [13] Chai, Y., Li, D., Gong, W., Ke, J., Tian, D., Chen, Z., *et al.* (2024) A Plant Flavonol and Genetic Suppressors Rescue a Pathogenic Mutation Associated with Kinesin in Neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **121**, e2311936121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2311936121>
- [14] Luo, G., Chen, L., Jacutin-Porte, S., Han, Y., Burton, C.R., Xiao, H., *et al.* (2023) Structure-Activity Relationship (SAR) Studies on Substituted N-(Pyridin-3-Yl)-2-Amino-Isonicotinamides as Highly Potent and Selective Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **81**, Article ID: 129143. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2023.129143>
- [15] Tanaka, T., Ohashi, S., Takashima, A. and Kobayashi, S. (2022) Dendritic Distribution of CDK5 mRNA and P35 MRNA, and a Glutamate-Responsive Increase of CDK5/p25 Complex Contribute to Tau Hyperphosphorylation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1866**, Article ID: 130135. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2022.130135>
- [16] He, Y., Wang, Y., Li, X., Qi, Y., Qu, Z. and Hu, Y. (2024) Lycium Barbarum Polysaccharides Improves Cognitive Functions in ICV-STZ-Induced Alzheimer's Disease Mice Model by Improving the Synaptic Structural Plasticity and Regulating IRS1/PI3K/AKT Signaling Pathway. *NeuroMolecular Medicine*, **26**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1007/s12017-024-08784-3>
- [17] Meur, S. and Karati, D. (2024) Fyn Kinase in Alzheimer's Disease: Unraveling Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Molecular Neurobiology*, **62**, 643-660. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04286-2>
- [18] Shen, Z., Sun, D., Savastano, A., Varga, S.J., Cima-Omori, M., Becker, S., *et al.* (2023) Multivalent Tau/PSD-95

- Interactions Arrest in *Vitro* Condensates and Clusters Mimicking the Postsynaptic Density. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6839. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42295-2>
- [19] Kyalu Ngoie Zola, N., Balty, C., Pyrdit Ruys, S., Vanparys, A.A.T., Huyghe, N.D.G., Herinckx, G., *et al.* (2023) Specific Post-Translational Modifications of Soluble Tau Protein Distinguishes Alzheimer's Disease and Primary Tauopathies. *Nature Communications*, **14**, Article No. 3706. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39328-1>
- [20] Ye, H., Han, Y., Li, P., Su, Z. and Huang, Y. (2022) The Role of Post-Translational Modifications on the Structure and Function of Tau Protein. *Journal of Molecular Neuroscience*, **72**, 1557-1571. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02002-0>
- [21] 黄颖, 李雪, 高伟, 等. 泛素连接酶和去泛素化酶在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 生命科学, 2024, 36(5): 629-636.
- [22] Chen, Y. and Yu, Y. (2023) Tau and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Interplay Mechanisms and Clinical Translation. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>
- [23] Islam, T., Hill, E., Abrahamson, E.E., Servaes, S., Smirnov, D.S., Zeng, X., Schrawat, A., *et al.* (2025). Phospho-Tau Serine-262 and Serine-356 as Biomarkers of Pre-Tangle Soluble Tau Assemblies in Alzheimer's Disease. *Nature Medicine*, **31**, 574-588.
- [24] Merino-Serrais, P., Soria, J.M., Arrabal, C.A., Ortigado-López, A., Esparza, M.Á.G., Muñoz, A., *et al.* (2025) Protein Tau Phosphorylation in the Proline Rich Region and Its Implication in the Progression of Alzheimer's Disease. *Experimental Neurology*, **383**, Article ID: 115049. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.115049>
- [25] Maitra, S. and Vincent, B. (2022) Cdk5-p25 as a Key Element Linking Amyloid and Tau Pathologies in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Possible Therapeutic Interventions. *Life Sciences*, **308**, Article ID: 120986. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120986>
- [26] Kim, J., Tadros, B., Liang, Y.H., Kim, Y., Lasagna-Reeves, C., Sonn, J.Y., *et al.* (2024) TYK2 Regulates Tau Levels, Phosphorylation and Aggregation in a Tauopathy Mouse Model. *Nature Neuroscience*, **27**, 2417-2429. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01777-2>
- [27] Wojdała, A.L., Bellomo, G., Gaetani, L., Teunissen, C.E., Parnetti, L. and Chiasserini, D. (2025) Immunoassay Detection of Multiphosphorylated Tau Proteoforms as Cerebrospinal Fluid and Plasma Alzheimer's Disease Biomarkers. *Nature Communications*, **16**, Article No. 214. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54878-8>
- [28] Huang, Y., Wen, J., Ramirez, L., Gümüşdil, E., Pokhrel, P., Man, V.H., *et al.* (2023) Methylene Blue Accelerates Liquid-To-Gel Transition of Tau Condensates Impacting Tau Function and Pathology. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5444. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41241-6>
- [29] 王宗宝, 李森. Tau 蛋白的传播扩散与相关免疫反应的研究进展[J]. 北京师范大学学报(自然科学版), 2023, 59(4): 542-547.
- [30] Dickson, J.R., Kruse, C., Montagna, D.R., Finsen, B. and Wolfe, M.S. (2013) Alternative Polyadenylation and MIR-34 Family Members Regulate Tau Expression. *Journal of Neurochemistry*, **127**, 739-749. <https://doi.org/10.1111/jnc.12437>
- [31] Kang, S.S., Meng, L., Zhang, X., Wu, Z., Mancieri, A., Xie, B., *et al.* (2022) Tau Modification by the Norepinephrine Metabolite DOPEGAL Stimulates Its Pathology and Propagation. *Nature Structural & Molecular Biology*, **29**, 292-305. <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00745-3>
- [32] Fowler, S.L., Behr, T.S., Turkes, E., O'Brien, D.P., Cahy, P.M., Rawlinson, I., *et al.* (2024) Tau Filaments Are Tethered within Brain Extracellular Vesicles in Alzheimer's Disease. *Nature Neuroscience*, **28**, 40-48. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01801-5>
- [33] Chu, D., Yang, X., Wang, J., Zhou, Y., Gu, J., Miao, J., *et al.* (2023) Tau Truncation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1221-1232. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.385853>
- [34] Ayers, J.I., Giasson, B.I. and Borchelt, D.R. (2018) Prion-like Spreading in Tauopathies. *Biological Psychiatry*, **83**, 337-346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.003>
- [35] Leyns, C.E.G. and Holtzman, D.M. (2017) Glial Contributions to Neurodegeneration in Tauopathies. *Molecular Neurodegeneration*, **12**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0192-x>
- [36] 郭笑迪, 张国新, 彭琴玉, 等. Tau 蛋白聚集体促进小胶质细胞活化的机制研究[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(5): 429-432, 439.
- [37] Nguyen, A.T., Wang, K., Hu, G., Wang, X., Miao, Z., Azevedo, J.A., *et al.* (2020) APOE and TREM2 Regulate Amyloid-Responsive Microglia in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica*, **140**, 477-493. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02200-3>
- [38] McQuade, A., Kang, Y.J., Hasselmann, J., Jairaman, A., Sotelo, A., Coburn, M., *et al.* (2020) Gene Expression and Functional Deficits Underlie TREM2-Knockout Microglia Responses in Human Models of Alzheimer's Disease. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5370. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19227-5>

- [39] Lee, C.Y.D., Daggett, A., Gu, X., Jiang, L., Langfelder, P., Li, X., *et al.* (2018) Elevated TREM2 Gene Dosage Reprograms Microglia Responsivity and Ameliorates Pathological Phenotypes in Alzheimer's Disease Models. *Neuron*, **97**, 1032-1048.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.002>
- [40] Gratuze, M., Chen, Y., Parhizkar, S., Jain, N., Strickland, M.R., Serrano, J.R., *et al.* (2021) Activated Microglia Mitigate A β -Associated Tau Seeding and Spreading. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20210542. <https://doi.org/10.1084/jem.20210542>
- [41] Gratuze, M., Leyns, C.E.G., Sauerbeck, A.D., St-Pierre, M., Xiong, M., Kim, N., *et al.* (2020) Impact of TREM2^{R47H} Variant on Tau Pathology-Induced Gliosis and Neurodegeneration. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 4954-4968. <https://doi.org/10.1172/jci138179>
- [42] Pascoal, T.A., Benedet, A.L., Ashton, N.J., Kang, M.S., Therriault, J., Chamoun, M., *et al.* (2021) Microglial Activation and Tau Propagate Jointly across Braak Stages. *Nature Medicine*, **27**, 1592-1599. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01456-w>
- [43] Udeochu, J.C., Amin, S., Huang, Y., Fan, L., Torres, E.R.S., Carling, G.K., *et al.* (2023) Tau Activation of Microglial cGAS-IFN Reduces MEF2C-Mediated Cognitive Resilience. *Nature Neuroscience*, **26**, 737-750. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01315-6>
- [44] Busche, M.A. and Hyman, B.T. (2020) Synergy between Amyloid-B and Tau in Alzheimer's Disease. *Nature Neuroscience*, **23**, 1183-1193. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0687-6>
- [45] Roemer-Cassiano, S.N., Wagner, F., Evangelista, L., Rauchmann, B., Dehsarvi, A., Steward, A., *et al.* (2025) Amyloid-associated Hyperconnectivity Drives Tau Spread across Connected Brain Regions in Alzheimer's Disease. *Science Translational Medicine*, **17**, eadp2564. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp2564>
- [46] Gallego-Rudolf, J., Wiesman, A.I., Pichet Binette, A., Villeneuve, S. and Baillet, S. (2024) Synergistic Association of A β and Tau Pathology with Cortical Neurophysiology and Cognitive Decline in Asymptomatic Older Adults. *Nature Neuroscience*, **27**, 2130-2137. <https://doi.org/10.1038/s41593-024-01763-8>
- [47] Capilla-López, M.D., Deprada, A., Andrade-Talavera, Y., Martínez-Gallego, I., Coatí-Cuaya, H., Sotillo, P., *et al.* (2025) Synaptic Vulnerability to Amyloid- β and Tau Pathologies Differentially Disrupts Emotional and Memory Neural Circuits. *Molecular Psychiatry*.
- [48] Johnson & Johnson (2025) Johnson & Johnson's Posdinemab and Tau Active Immunotherapy Receives US FDA Fast Track Designation for the Treatment of Alzheimer's Disease. <https://www.prnewswire.com/news-releases/johnson--johnsons-posdinemab-and-tau-active-immunotherapy-receive-us-fda-fast-track-designations-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-302345029.html>
- [49] Guo, Y., Cai, C., Zhang, B., Tan, B., Tang, Q., Lei, Z., *et al.* (2024) Targeting USP11 Regulation by a Novel Lithium-Organic Coordination Compound Improves Neuropathologies and Cognitive Functions in Alzheimer Transgenic Mice. *EMBO Molecular Medicine*, **16**, 2856-2881. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00146-7>
- [50] Benn, J., Cheng, S., Keeling, S., Smith, A.E., Vaysburd, M.J., Böken, D., *et al.* (2024) Aggregate-Selective Removal of Pathological Tau by Clustering-Activated Degradors. *Science*, **385**, 1009-1016. <https://doi.org/10.1126/science.adp5186>
- [51] Miller, L.V.C., Papa, G., Vaysburd, M., Cheng, S., Sweeney, P.W., Smith, A., *et al.* (2024) Co-Opting Templated Aggregation to Degrade Pathogenic Tau Assemblies and Improve Motor Function. *Cell*, **187**, 5967-5980.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.024>
- [52] Hu, Z., Yang, J., Zhang, S., Li, M., Zuo, C., Mao, C., *et al.* (2024) AAV Mediated Carboxyl Terminus of Hsp70 Interacting Protein Overexpression Mitigates the Cognitive and Pathological Phenotypes of APP/PS1 Mice. *Neural Regeneration Research*, **20**, 253-264. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-23-01277>
- [53] Jia, N., Ganesan, D., Guan, H., Jeong, Y.Y., Han, S., Rajapaksha, G., *et al.* (2024) Mitochondrial Bioenergetics Stimulates Autophagy for Pathological MAPT/tau Clearance in Tauopathy Neurons. *Autophagy*, **21**, 54-79. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2392408>
- [54] Vrechi, T.A.M., Guarache, G.C., Oliveira, R.B., Guedes, E.D.C., Erustes, A.G., Leão, A.H.F.F., *et al.* (2025) Cannabidiol-Induced Autophagy Ameliorates Tau Protein Clearance. *Neurotoxicity Research*, **43**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1007/s12640-025-00729-3>
- [55] Huang, K., Hsiao, I., Huang, C., Huang, C., Chang, H., Huang, S., *et al.* (2025) *Alzheimer's & Dementia*, **21**, e14297. <https://doi.org/10.1002/alz.14297>
- [56] Warmenhoven, N., Salvadó, G., Janelidze, S., Mattsson-Carlsson, N., Bali, D., Orduña Dolado, A., *et al.* (2024) A Comprehensive Head-To-Head Comparison of Key Plasma Phosphorylated Tau 217 Biomarker Tests. *Brain*, **148**, 416-431. <https://doi.org/10.1093/brain/awae346>
- [57] 林璐, 马辛, 王刚, 等. 中国阿尔茨海默病早期预防指南(2024) [J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2024, 7(3): 168-175.