

## 低剂量放射治疗阿尔茨海默病的研究进展

綦熙 王伟平 刘凯 赵显赫 胡克 张福泉

中国医学科学院北京协和医学院,北京协和医院放射治疗科,北京 100730

通信作者:胡克,Email:huke8000@126.com

**【摘要】** 阿尔茨海默病是一种危害严重且缺乏有效治疗手段的神经退行性疾病。近年来,研究人员尝试利用低剂量放射治疗阿尔茨海默病,并在动物模型和临床试验中取得了一些进展。目前的研究表明,低剂量放疗能够通过减少 $\beta$ 淀粉样斑块沉积、降低中枢神经系统炎症水平等多种机制改善阿尔茨海默病患者的认知功能。本综述通过梳理目前的临床前及临床研究,提出低剂量放射治疗阿尔茨海默病的可能机制,并讨论未来研究的方向与面临的挑战。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 低剂量放射疗法;  $\beta$ 淀粉样蛋白; 炎症

**基金项目:**“十四五”国家重点研发计划(2022YFC2402305);中央高水平医院临床研究专项(2022-PUMCH-B-127)

### Research progress in low-dose radiation therapy for Alzheimer's disease

Qi Xi, Wang Weiping, Liu Kai, Zhao Xianhe, Hu Ke, Zhang Fuquan

Department of Radiation Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Hu Ke, Email: huke8000@126.com

**【Abstract】** Alzheimer's disease is a serious neurodegenerative disease without effective treatment. In recent years, researchers have tried to treat Alzheimer's disease with low-dose radiation therapy (LDRT) and have made some progress in animal models and clinical trials. Current studies have shown that LDRT can improve cognitive function in Alzheimer's patients by reducing  $\beta$  amyloid plaque deposition and reducing inflammation levels in central nervous system. In this review, we present the current preclinical and clinical studies, propose the possible mechanisms of LDRT in Alzheimer's disease, and discuss challenges in the planning of future trials.

**【Key words】** Alzheimer disease; Low-dose radiotherapy; Amyloid  $\beta$ -protein; Inflammation

**Fund programs:** National Key R&D Program of China (2022YFC2402305); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-127)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种中枢神经退行性疾病,临床表现为进行性加重的认知功能障碍和记忆力损害,大约50%~70%的认知障碍由其引起,已经成为本世纪最致命、负担最大的疾病之一<sup>[1]</sup>。目前针对AD的药物治疗效果不佳,药物只能延缓早期AD患者的病情进展,对进展期患者治疗效果不佳,且存在一定的不良反应<sup>[2]</sup>。AD的病理机制还未完全阐明,目前的主流假说为 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )级联假说,其认为中枢神经系统中 $\beta$ 淀粉样斑块沉积会导致AD<sup>[3]</sup>。放射治疗对外

周包括眼睑、喉部、气管等部位的淀粉样变性有良好疗效<sup>[4]</sup>。考虑到淀粉样变性也是AD的重要病理机制,人们开始尝试用放射治疗AD<sup>[5]</sup>。近些年动物试验和探索性的临床试验显示,低剂量放疗可能对AD有效<sup>[6-8]</sup>。本综述将总结目前低剂量放射治疗AD的临床前及临床研究进展,并分析其可能的作用机制。

#### 一、AD的病理机制

A $\beta$ 是由淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)经分泌酶切割产生的肽链,肽链之间会交联形成多聚

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20240509-00189

收稿日期 2024-05-09

引用本文:綦熙,王伟平,刘凯,等.低剂量放射治疗阿尔茨海默病的研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2024,33(11):1077-1081. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20240509-00189.



中华医学杂志社  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



体,进而形成不溶的 $\beta$ 淀粉样斑块。 $A\beta$ 级联假说认为,AD患者大脑中产生大量的 $A\beta$ ,同时其清除受到抑制。 $\beta$ 淀粉样斑块的沉积引发了一系列导致神经元损伤的级联反应,包括炎症水平上升、氧化损伤、tau蛋白积累等。该假说获得了大量证据支持,近些年AD的新药研发也多聚焦在阻止 $A\beta$ 的生成或清除 $\beta$ 淀粉样斑块上。目前有多款针对 $A\beta$ 的抗体药物,其中aducanumab和lecanemab已分别于2021年和2023年获美国食品药品监督管理局批准<sup>[9-10]</sup>。然而随着研究的深入,人们认识到AD是由多种因素引起的, $A\beta$ 可能只是其中的一种因素或是由其他因素所造成的病理表现。

炎症可能在AD的形成和发展中扮演重要作用。研究发现AD患者大脑中分泌促炎因子的M1型小胶质细胞被激活,而主要起抗感染作用的M2型小胶质细胞受到抑制,造成AD患者大脑炎症水平上升<sup>[11]</sup>。 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-6(interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子在AD患者的大脑中浓度上升,临床也观察到长期慢性炎症的患者更容易患AD<sup>[12]</sup>。尽管目前还无法确定炎症是AD的病因还是结果,但降低神经系统的炎症水平会是AD治疗很有希望的方向。此外,tau蛋白的过度磷酸化、氧自由基损伤、胆碱能神经元减少、钙信号异常也被认为和AD相关<sup>[13]</sup>。

低剂量放疗已被证明能够降低组织炎症水平<sup>[14]</sup>、促进DNA损伤修复、提高组织抗氧化能力<sup>[15]</sup>。由于其抗感染作用,低剂量放疗已被用于治疗骨关节炎、新型冠状病毒感染等炎性疾病<sup>[16-17]</sup>。放疗能够同时靶向淀粉样蛋白沉积、炎症等AD的多种病理机制,有望成为治疗AD的有力手段。2015年,Cuttler等<sup>[18]</sup>报道了一名正处于临终关怀阶段的晚期AD患者,在3个月内接受了5次脑部CT扫描后(辐射剂量约为40 mGy/次),其症状出现了明显改善。由此拉开了放射治疗AD的序幕。

## 二、低剂量放射治疗AD的动物研究

动物研究的主要作用一方面在于阐明低剂量放射治疗AD的机制,另一方面在于探索最佳的剂量分割模式。Marpels等<sup>[6]</sup>采用了B6.Cg-Tg AD小鼠模型进行研究,该种小鼠过表达APP,能够模拟早发性AD。研究者发现接受2 Gy $\times$ 5次和2 Gy $\times$ 10次照射的脑半球相较于未照射的半球, $\beta$ 淀粉样斑块含量分别下降了72%和78%。同时2 Gy $\times$ 5次照射的小鼠脑半球,其炎症相关因子巨噬细胞炎性蛋白2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)、IFN- $\gamma$ 显著降低,小鼠的认知功能得到提升。研究者进一步比较了单次5、10、15 Gy和1 Gy $\times$ 10次、2 Gy $\times$ 5次、2 Gy $\times$ 10次不同剂量分割模式的疗效,发现多次照射相较于单次照射能够更显著地减少 $\beta$ 淀粉样斑块的沉积<sup>[19]</sup>。这一研究首次证明了放疗能够减少淀粉样蛋白的沉积,改善AD小鼠的认知功能,同时提出2 Gy $\times$ 5次是治疗AD的最佳剂量分割模式。此后的动物、临床研究也多采用这一模式。值得注意的是,如果将该研究中不同的剂量分割换算成生物有效剂量(biological effective dose, BED),会发现疗效和生物有效剂

量呈非线性关系,这表明低剂量放疗并非通过传统的放疗机制对AD产生作用。

此后的研究陆续发现,低剂量放疗对其他AD动物模型也有效。3xTg-AD小鼠是一种携带APP、PSEN1和MAPT三种基因突变的小鼠模型,能表达类似人类的 $A\beta$ 和tau蛋白<sup>[20]</sup>。其疾病进展程度较Cg-Tg AD小鼠缓慢,因此可以模拟AD早期状态。Ceyzériat等<sup>[7]</sup>发现,2 Gy $\times$ 5次全脑照射能够显著减少3xTg-AD小鼠大脑中的 $A\beta$ 蛋白,有一定的抗感染作用,但是对于tau蛋白和认知功能无明显改善。5xFAD小鼠疾病进展速度最快也最严重,能够模拟进展期AD。Kim等<sup>[21]</sup>发现低剂量放疗能直接促进5xFAD小鼠大脑中M1型小胶质细胞向M2型转换。Kim等<sup>[22]</sup>在另一项研究中发现,低剂量放疗后4天即观察到突触和神经元密度的增加,小胶质神经元数量的减少,但是此时 $A\beta$ 的含量没有变化。这表明低剂量放疗或许通过抑制 $A\beta$ 引起的神经炎症,增加神经元对 $A\beta$ 不良反应的抗性。Khan等<sup>[23]</sup>在脑室内注射 $A\beta$ 蛋白所建立的AD大鼠模型中验证了这一理论。

然而,也有一些研究的结果不支持低剂量放疗能够直接降低脑内炎症水平,进而减少淀粉样斑块沉积对神经元的影响。Ceyzériat等<sup>[24]</sup>发现2 Gy $\times$ 5次低剂量放疗能够改善TgF344-AD大鼠的认知和运动功能。然而低剂量放疗没有减少 $A\beta$ 蛋白的沉积,也没有观察到星形胶质细胞和小胶质细胞的变化。由于该研究使用的是雌性大鼠,研究者在同月龄雄性AD大鼠上重新试验,发现低剂量放疗能够启动 $A\beta$ 蛋白的清除通路,从而减少 $A\beta$ 蛋白的沉积,也能够降低炎症水平<sup>[25]</sup>。在最近发表的一项研究中,研究者确认了低剂量放疗无法减少雌性AD大鼠 $A\beta$ 蛋白的沉积,但是在对免疫反应进行更细致的分析后,他们发现小胶质细胞介导的炎症因子水平出现了下降<sup>[26]</sup>。值得注意的是,这些观察到性别差异的研究都是在早期AD动物模型中进行的,由于该时期认知功能还未出现明显下降,很难对放疗的疗效做出判断。这些研究表明AD的动物研究可能会受到性别、动物模型等因素的影响,对于试验结果的分析亟待规范化。

尽管多数动物研究采用了2 Gy $\times$ 5次的剂量分割模式,也有研究探索了其他剂量分割模式的疗效。值得注意的是,2 Gy $\times$ 5次虽然总剂量低于常规放疗,但是单次照射剂量仍与常规放疗相同,有文献指出应当将这种剂量模式称为低总剂量放疗(low total dose radiation therapy)<sup>[19]</sup>。而既往研究多认为单次剂量低于1 Gy才能够降低炎症水平<sup>[27]</sup>。Yang等<sup>[28]</sup>在晚期AD小鼠模型中比较了0.6 Gy $\times$ 5次和2 Gy $\times$ 5次两种方案,发现两种方案均能降低晚期AD小鼠海马中的促炎因子水平,减少淀粉样斑块的沉积,减轻认知障碍,且两种方案疗效差异没有统计学意义。Iacono等<sup>[29]</sup>将猪短暂暴露于1.79 Gy的全身照射下,20 d后发现海马和纹状体tau蛋白含量下降,额叶突触相关蛋白突触后质蛋白-95含量上升。

表1总结了目前已经发表的动物研究。已有的动物研究表明:①低剂量放疗的作用是多效性的,涉及AD发展和

进展过程中的多种病理机制,包括降低大脑炎症水平,减少淀粉样蛋白沉积等;②低剂量放疗对进展期 AD 和晚期 AD 有效,对早期 AD 的作用还有待进一步研究确认;③ 2 Gy×5 次目前被认为是最佳剂量分割模式,更低剂量放疗的疗效需进一步研究。

### 三、低剂量放射治疗 AD 的临床研究

目前少量已发表的临床试验结果显示,低剂量放射治疗 AD 是安全且有一定疗效的。在 AD 临床试验中,终点指标的选取和随访时间对试验结果有很大影响。一般采用简易精神状态检查(mini mental status examination, MMSE)量表评估患者的认知功能,同时需对患者进行长期连续的随访<sup>[31]</sup>。近年来,淀粉样蛋白正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)显像技术的发展也为疗效评估提供了一种辅助手段<sup>[32]</sup>。

2015 年, Cuttler 等<sup>[8]</sup>在 4 名进展期 AD 患者中,尝试复现之前接受 CT 扫描患者的结果。患者在 1 个月内接受了剂量分别为 80、40、40 mGy 的 3 次 CT 扫描,之后对其认知功能进行评估。有 3 位患者的认知功能出现了定性意义上的改善(例如能够认出自己的亲人、完成之前不能完成的动作等),然而定量的认知量表结果没有显著变化。

弗吉尼亚联邦大学医院对 5 名早期 AD 患者进行了低剂量全脑放疗,该研究中使用了前期动物研究提示的剂量分割 2 Gy×5 次,12 个月后的随访结果显示,4 名患者 MMSE-2 量表的得分上升(3 人)或维持稳定(1 人),这 3 人在认知功

能、心理功能、生活质量各项量表的得分也总体上升<sup>[33]</sup>。PET 脑成像显示,接受治疗 6 个月后,患者海马区的淀粉样蛋白含量可能下降。患者只出现了暂时性的轻微脱发。该研究提示低剂量放疗对 AD 是安全有效的。

弘益大学医院对 5 名轻至中度女性 AD 患者进行 0.6 Gy×6 次,3 次/周的全脑放疗。6 个月的中期结果显示,2 人的 MMSE 量表得分出现持续提升<sup>[34]</sup>。有 2 人出现了轻度的脱发和鼻塞,在放疗结束后得到缓解,这项研究的最终结果还未公布。

表 2 总结了目前正在进行的临床试验。目前的临床试验仍处于初期阶段,主要目的在于验证低剂量放疗的安全性和探索最佳剂量分割模式。需要注意的是,这些试验的样本量较少且缺少对照组。低剂量放疗的有效性有待后续更大样本量的随机对照试验证明。

### 四、小结与展望

目前的动物研究和初步的临床研究提示,低剂量放射治疗 AD 是有效且安全的。低剂量放疗可能通过降低大脑炎症水平,减少淀粉样蛋白沉积从而改善 AD 患者的认知能力。然而,目前的动物研究还未完全阐明低剂量放射治疗 AD 的机制。由于 AD 的病理机制非常复杂,未来的研究可以利用转录组学、蛋白组学等方法,更加全面且详细地分析低剂量放疗对炎症水平、淀粉样蛋白、tau 蛋白等的影响。例如可以利用单细胞转录组技术检测不同胶质细胞放疗后基因表达谱的改变,分析其对大脑炎症水平的影响。同时,

表 1 低剂量放射治疗阿尔茨海默病(AD)相关动物研究的研究方案和主要结论

作者	文献	动物模型	疾病状态	剂量分割	主要结论	Aβ	炎症	tau 蛋白
Marpels 等	[6]	B6.Cg-Tg AD 小鼠, 年龄未知	早发性 AD	单次: 5、10、15 Gy 多次: 1 Gy×10 次、 2 Gy×5 次、2 Gy×10 次	2 Gy×5 次是治疗 AD 的最佳剂量分割模式; 能够减少淀粉样蛋白的沉积, 改善认知功能	减少	降低	N/A
Iacono 等	[29]	小型猪 <sup>a</sup> , 5.0~6.5 月龄雄性	正常	1.79 Gy 单次全身照射	低剂量放疗能够降低过磷酸化 tau 蛋白的含量, 同时不引起 DNA 损伤	N/A	N/A	减少
Ceyzériat 等	[7]	3xTg-AD 小鼠, 12 月龄	早期 AD	2 Gy×5 次	低剂量放疗能够显著减少早期 AD 脑中的 Aβ 沉积, 但对行为无改善	减少	降低	无影响
Yang 等	[28]	5xFAD 小鼠, 8、9 月龄	晚期 AD	2 Gy×5 次、0.6 Gy×5 次	两种剂量模式均能降低炎症水平, 减少淀粉样蛋白沉积, 改善晚期 AD 认知功能	减少	降低	N/A
Kim 等	[21]	5xFAD 小鼠, 6 月龄	进展期 AD	2 Gy×5 次	低剂量放疗促进 M1 型小胶质细胞向 M2 型转换, 从而降低炎症水平, 减少淀粉样蛋白沉积, 改善认知功能	减少	降低	N/A
Kim 等	[22]	5xFAD 小鼠, 4 月龄	进展期 AD	1.8 Gy×5 次	低剂量放疗通过抑制 Aβ 引起的神经炎症, 增加神经元对 Aβ 不良反应的抗性	无影响	降低	N/A
Khan 等	[23]	脑室内注射 Aβ <sub>1-42</sub> 蛋白的大鼠	由 Aβ 引起的 AD	2 Gy×5 次	低剂量放疗能够显著改善 Aβ 引起的认知障碍, 增加抗氧化能力	减少	N/A	N/A
Ceyzériat 等	[24]	TgF344-AD 大鼠, 9 月龄雌性	早期 AD	2 Gy×5 次, 1 次/d; 2 Gy×5 次, 1 次/周	每日 2 Gy×5 次能够改善大鼠的认知和运动功能; 不影响 Aβ	无影响	无影响	无影响
Ceyzériat 等	[25]	TgF344-AD 大鼠, 9 月龄雄性	早期 AD	2 Gy×5 次, 1 次/d	能够启动 Aβ 清除通路, 降低炎症水平, 改善认知能力	减少	降低	N/A
Ceyzériat 等	[26]	TgF344-AD 大鼠, 9 月龄雌性	早期 AD	2 Gy×5 次, 1 次/d	不影响 Aβ, 但能降低小胶质细胞炎症因子表达	无影响	降低	N/A
Ricciardi 等	[30]	3xTg-AD 小鼠, 9 月龄	早期 AD	3 mg/(kg·d)RGFP966 注射 +1 Gy×16 次, 2 次/周	联用能够诱导抗 AD 基因的表达, 增加神经营养基因的表达, 降低 tau181 和 Bace1 表达; 联用能够提升空间记忆能力	减少	降低	减少

注: RGFP 为组蛋白去乙酰化酶 3 抑制剂; Aβ 为 β 淀粉样蛋白; Bace 为 β 分泌酶; N/A 为未纳入研究; <sup>a</sup> 小型猪指 Göttingen minipigs



表 2 近年及正在进行的低剂量放射治疗阿尔茨海默病的相关临床试验

试验编号	文献	医院	研究类别	研究分组和方案	主要终点指标	起止日期
NCT05635968	[35]	[韩国]弘益大学医院	II 期,多中心,单盲	组 1:4 cGy×6 次,20 人 组 2:50 cGy×6 次,20 人 对照组:不照射,20 人	1. 放疗结束 6 个月后认知功能 2. 放疗结束 6 个月后不良反应	开始日期:2022 年 7 月 15 日 预计初步完成日期:2024 年 4 月 15 日
NCT03352258	[36]	[瑞士]日内瓦大学医院	单中心,开放标签	试验组:2 Gy×5 次,10 人 对照组:不照射,10 人	1. 放疗结束 8~12 周后大脑淀粉样蛋白沉积 2. 放疗结束 12 个月不良反应	开始日期:2019 年 4 月 1 日 当时预计完成日期:2021 年 12 月 30 日(目前仍未公布结果)
NCT02359864	[37]	[美国]巴尔的摩法明顿医院	I 期,单中心,开放标签	组 1:2 Gy×5 次,15 人 组 2:2 Gy×10 次,15 人	放疗结束后 6 周、3 个月、6 个月、12 个月的不 良反应	开始日期:2019 年 10 月 1 日 实际结束日期:2021 年 2 月 3 日(因疫情中断,仅入组 2 人)
NCT02769000	[38]	[美国]弗吉尼亚联邦大学医院	II a 期,开放标签	组 1:2 Gy×5 次,15 人 组 2:2 Gy×10 次,15 人	放疗结束后 2 年内不良 反应	开始日期:2016 年 5 月 实际结束日期:2019 年 3 月 15 日(仅入组 5 人)

也应探索低剂量放疗和药物治疗等其他治疗方式配合的有效性。组蛋白去乙酰化酶 3(histone deacetylase 3, HDAC3)被认为和 AD 引起的记忆减退有关<sup>[39]</sup>。Ricciardi 等<sup>[30]</sup>联用低剂量放疗和小剂量 HDAC3 抑制剂,发现能够诱导抗 AD 基因的表达,包括小胶质细胞炎症基因的下调和神经营养基因的上调,改善 3xTg-AD 小鼠的记忆力。

目前开展的临床试验,其疗效评估的方式各不相同,而疗效评估的时间节点与测量方式可能对结果产生较大影响。PET 脑成像的结果存在不确定性且可能与认知能力不匹配,而基于认知量表的判断则主观性较强,缺乏统一的标准。未来的研究需要综合认知量表、PET 成像等多种指标,同时对患者进行连续、长期的追踪随访<sup>[40]</sup>。未来的研究也可以进一步探索更低剂量、疗效更优的剂量分割模式,以精准识别能够从低剂量放疗中获益的 AD 患者。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 蔡熙:文献查找、整理及论文撰写;王伟平:文献查找、整理;胡克、张福泉:技术指导及论文修改;其他人参与研究

参 考 文 献

[1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

[2] Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated brain volume loss caused by anti-β-amyloid drugs: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2023, 100(20): e2114-e2124. DOI: 10.1212/WNL.00000000000207156.

[3] Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen PF, et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review [J]. *Brain*, 2023,146(10):3969-3990. DOI: 10.1093/brain/awad159.

[4] Hall J, Rubinstein S, Lilly A, et al. Treatment of localized amyloid light chain amyloidosis with external beam radiation therapy[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2022, 12(6): 504-510. DOI: 10.1016/j.prro.2022.03.011.

[5] Coelho CM, Pereira L, Teubig P, et al. Radiation as a tool against neurodegeneration-a potential treatment for amyloidosis in the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(20):12265. DOI: 10.3390/ijms232012265.

[6] Marples B, McGee M, Callan S, et al. Cranial irradiation significantly reduces beta amyloid plaques in the brain and improves cognition in a murine model of Alzheimer's disease (AD) [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(1): 43-51. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.10.019.

[7] Ceyzeriat K, Tournier BB, Millet P, et al. Low-dose radiation therapy reduces amyloid load in young 3xTg-AD mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86(2): 641-653. DOI: 10.3233/JAD-215510.

[8] Cuttler JM, Abdellah E, Goldberg Y, et al. Low doses of ionizing radiation as a treatment for Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021,80(3):1119-1128. DOI: 10.3233/JAD-200620.

[9] Dhillon S. Aducanumab: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(12):1437-1443. DOI: 10.1007/s40265-021-01569-z.

[10] Hoy SM. Lecanemab: first approval[J]. *Drugs*, 2023,83(4): 359-365. DOI: 10.1007/s40265-023-01851-2.

[11] Varnum MM, Ikezu T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60(4): 251-266. DOI: 10.1007/s00005-012-0181-2.

[12] Santiago JA, Potashkin JA. The impact of disease comorbidities in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 631770. DOI: 10.3389/fnagi.2021.631770.

[13] Nasb M, Tao W, Chen N. Alzheimer's disease puzzle: delving into pathogenesis hypotheses[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(1):43-73. DOI: 10.14336/AD.2023.0608.

[14] Arenas M, Sabater S, Hernández V, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. indications, dose, and radiobiological mechanisms involved[J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(11): 975-981. DOI: 10.1007/s00066-012-0170-8.

[15] Otsuka K, Koana T, Tauchi H, et al. Activation of antioxidative enzymes induced by low-dose-rate whole-body gamma irradiation: adaptive response in terms of initial DNA damage[J]. *Radiat Res*, 2006,166(3): 474-478. DOI: 10.1667/RR0561.1.

[16] Kim BH, Bae HC, Wang SY, et al. Low-dose irradiation could mitigate osteoarthritis progression via anti-inflammatory action that modulates mitochondrial



- function[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 170: 231-241. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.02.039.
- [17] Gupta S, Ahuja R, Sharma N, et al. Low dose lung radiotherapy for COVID-19 pneumonia: a potential treatment[J]. *Respir Med*, 2021, 186: 106531. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106531.
- [18] Cuttler JM, Moore ER, Hosfeld VD, et al. Treatment of Alzheimer disease with CT scans: a case report[J]. *Dose Response*, 2016, 14(2):1559325816640073. DOI:10.1177/1559325816640073.
- [19] Wilson GD, Rogers CL, Mehta MP, et al. The rationale for radiation therapy in Alzheimer's disease[J]. *Radiat Res*, 2023, 199(5):506-516. DOI: 10.1667/RADE-22-00179.1.
- [20] Chen ZY, Zhang Y. Animal models of Alzheimer's disease: applications, evaluation, and perspectives[J]. *Zool Res*, 2022, 43(6):1026-1040. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.289.
- [21] Kim S, Chung H, Ngoc Mai H, et al. Low-dose ionizing radiation modulates microglia phenotypes in the models of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4532. DOI: 10.3390/ijms21124532.
- [22] Kim S, Nam Y, Kim C, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of low-moderate dose ionizing radiation in models of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3678. DOI: 10.3390/ijms21103678.
- [23] Khan A, Sati J, Kamal R, et al. Amelioration of cognitive and biochemical impairment in A $\beta$ -based rodent model of Alzheimer's disease following fractionated X-irradiation [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2022, 61(2): 205-219. DOI: 10.1007/s00411-022-00967-5.
- [24] Ceyzériat K, Zilli T, Fall AB, et al. Treatment by low-dose brain radiation therapy improves memory performances without changes of the amyloid load in the TgF344-AD rat model[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 103: 117-127. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.03.008.
- [25] Ceyzériat K, Zilli T, Millet P, et al. Low-dose brain irradiation normalizes TSPO and CLUSTERIN levels and promotes the non-amyloidogenic pathway in pre-symptomatic TgF344-AD rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):311. DOI: 10.1186/s12974-022-02673-x.
- [26] Ceyzériat K, Jaques E, Gloria Y, et al. Low-dose radiation therapy impacts microglial inflammatory response without modulating amyloid load in female TgF344-AD Rats[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 98(3): 1001-1016. DOI: 10.3233/JAD-231153.
- [27] Lumniczky K, Impens N, Armengol G, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system[J]. *Environ Int*, 2021, 149: 106212. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.
- [28] Yang EJ, Kim H, Choi Y, et al. Modulation of neuroinflammation by low-dose radiation therapy in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 111(3): 658-670. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.06.012.
- [29] Iacono D, Murphy EK, Stimpson CD, et al. Low-dose brain radiation: lowering hyperphosphorylated-tau without increasing DNA damage or oncogenic activation[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21142. DOI: 10.1038/s41598-023-48146-w.
- [30] Ricciardi NR, Modarresi F, Lohse I, et al. Investigating the synergistic potential of low-dose HDAC3 inhibition and radiotherapy in Alzheimer's disease models[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4811-4827. DOI: 10.1007/s12035-023-03373-0.
- [31] Thompson PA, Wright DE, Counsell CE, et al. Statistical analysis, trial design and duration in Alzheimer's disease clinical trials: a review[J]. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24(5): 689-697. DOI: 10.1017/S1041610211001116.
- [32] Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3508-3528. DOI: 10.1007/s00259-022-05784-y.
- [33] Rogers CL, Lageman SK, Fontanesi J, et al. Low-dose whole brain radiation therapy for Alzheimer's dementia: results from a pilot trial in humans[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(1): 87-95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.044.
- [34] Kim A, Lee J, Moon H, et al. The effects of low-dose radiation therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's dementia: an interim analysis of a pilot study [J]. *Radiat Oncol J*, 2023, 41(2): 89-97. DOI: 10.3857/roj.2023.00052.
- [35] Chung WK. The clinical trial of low dose irradiation for Alzheimer's disease (LDRT-AD-02) [EB/OL]. (2022-07-15) [2024-01-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05635968>.
- [36] Zilli T. Effect of low dose radiotherapy on brain amyloidosis in the treatment of Alzheimer's disease [EB/OL]. (2017-11-17) [2024-01-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03352258>.
- [37] Fontanesi J. Study of low dose whole brain irradiation in the treatment of Alzheimer's disease[EB/OL]. (2019-10-01) [2024-01-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02359864>.
- [38] Virginia Commonwealth University. Low dose RT to reduce cerebral amyloidosis in early Alzheimer's[EB/OL]. (2016-05) [2024-01-01]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02769000>.
- [39] Zhu XL, Wang SL, Yu LJ, et al. HDAC3 negatively regulates spatial memory in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(5): 1073-1082. DOI: 10.1111/accel.12642.
- [40] Boxer AL, Sperling R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: the past and future of clinical trials[J]. *Cell*, 2023, 186(22): 4757-4772. DOI: 10.1016/j.cell.2023.09.023.