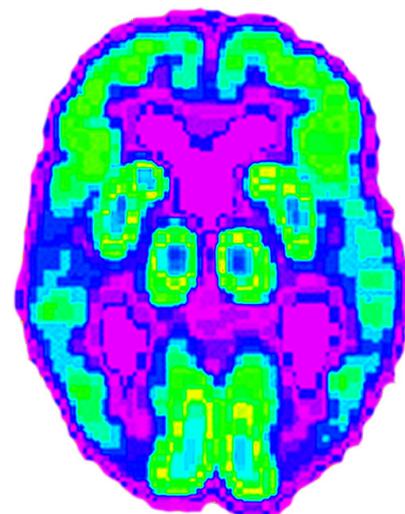


阿尔茨海默病

近期美国有没有新药上市?

汪尔佳 汪策



作者简介

汪尔佳

美国大型药企药物研究所资深研究员，同济医学院海外校友总会主席。早年毕业于安徽蚌埠医学院医疗系（77级），同济医学院研究生（83级），毕业后曾在同济医学院协和医院工作5年（1986-1991）。90年代初期在美国新泽西罗格斯大学从事药物机制和毒理的研究，90年代后期至今，先后在国际大型药企赛诺菲，先灵保雅，默沙东从事新型药物的开发，精选，药理及毒理的评价，生物标志物及转换医学的研发。发表研究论文和科普文章百余篇。

汪策

汪策医生1986年毕业于湖北武汉同济医科大学医学系，同年考入同济医科大学病理生理学教研室研究生，师从赵修竹教授。1989年硕士毕业留校于病理生理学教研室任助教与讲师。在同济期间，补体学的研究获得过国家教委，湖北省及武汉市科研奖。1992年至1997年在哈佛医学院附属Beth Israel医院Dr. Nicholson-Weller实验室做补体与炎症方面的研究，在多家peer review的杂志上发表了研究论文。1997至1998年，汪大夫在密苏里大学医学院（University of Missouri-Columbia）完成第一年内科Internship。1998-2001年在伊利诺伊大学（芝加哥分校）医学院（University of Illinois at Chicago）做神经内科住院医师。于2001年至2002年在伊利诺伊大学芝加哥分

校医学院做临床神经电生理（Clinical Neurophysiology）的Fellow。2002年就职于芝加哥神经外科与神经研究所（Chicago Institute of Neurosurgery and Neuroresearch, CINN），从事神经内科临床工作，其间汪大夫隶属于Rush医学院任临床助理教授。目前在芝加哥大学附属的北岸-大学医疗系统（NorthShore University Health System）从事神经内科执业医师临床工作，是芝加哥大学医学院资深临床医师教育者（Senior Clinician Educator）。

汪大夫拥有三个Board Certificates: 美国神经内科与精神科Board（ABPN）；美国临床神经电生理Board（ABPN）；美国电诊断医学Board（ABEM）。汪大夫拥有美国数州临床行医执照。是美国神经内科学院会员，美国医学会会员，美国癫痫学会会员，美国电诊断与神经肌肉疾病协会会员。汪大夫治疗兴趣包括癫痫，偏头痛，多发性硬化症，帕金森病，老年性痴呆，外周神经病，神经肌肉疾病，临床肌电图，脑电图，诱发电位及术内神经监护等。

2016年一月，美国医学会杂志（*Journal of the American Medical Association, JAMA*）公布了美国十大疾病死亡率的琅琊榜（图1）^[1]。过去20年

来，该榜显示出一个惊人的变化：阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease, AD）的死亡率显著增高，仅次于缺血性心脏病，名列第二。从性别上看，女性尤其明显，死亡率已经上升到12.7%，远高于男性的8.3%。这个趋势表明，人类要想达到寿命的高限，一定要有征服阿尔茨海默病的新药或新方法。

阿尔茨海默病，又称老年痴呆症。2015年，据美国阿尔茨海默病协会估计，65岁以上的人口中，有70万病人死于AD，现有五百多万AD患者。全球有数千万AD病人，而且逐年增加，攻克该疾病是一亟待解决的临床难题之一。

记得上世纪80年代初，在医学院学习病理的时候，从显微镜下我们可以观察到AD病人的脑组织切片上呈现粉红色淀粉样病变（amyloid deposits），当时并不清楚这是何种蛋白染色所

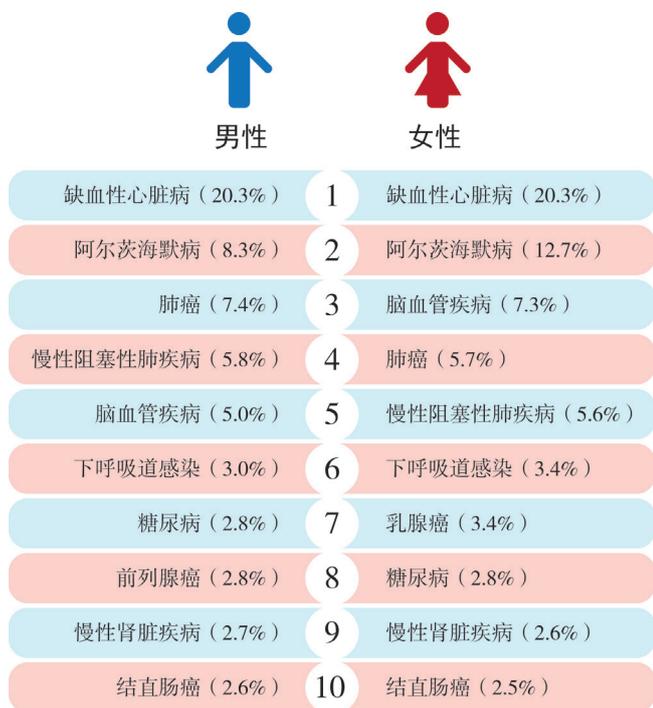


图1 2013年美国十大死亡原因

致。80年代末，我们知道这种粉红色蛋白病变是由于淀粉样蛋白的前体（amyloid precursor protein, APP）经过 β 和 γ -蛋白酶分解作用（又称做BACE1和BACE2）产生的降解产物聚集成斑块（Plaque）所引起的（图2）。这种降解产物叫做 β -淀粉样多肽，又叫 $A\beta$ 。

临床遗传学研究表明：淀粉样蛋白前体某些位点的碱基变异，或者 β -蛋白酶的剪切部位变异会引起该酶活性的增加，将会导致 $A\beta$ 总量或 $A\beta_{1-42}$ 的增多，出现早发型家族性AD病人，一般四十几岁就出现临床症状。相反，如果变异造成BACE1的活性减弱和缺失，此类家族中将很少出现AD的病人。

动物试验也表明，如果剔除小鼠的BACE1基因，小鼠神经元内不会产生 $A\beta$ ，因而小鼠脑内不会出现淀粉样斑块病变。相反，增加BACE1的活性，脑内

$A\beta$ 含量增多，就会出现典型的淀粉样斑块。

基于临床遗传学和动物试验的研究，90年代初期，美国国

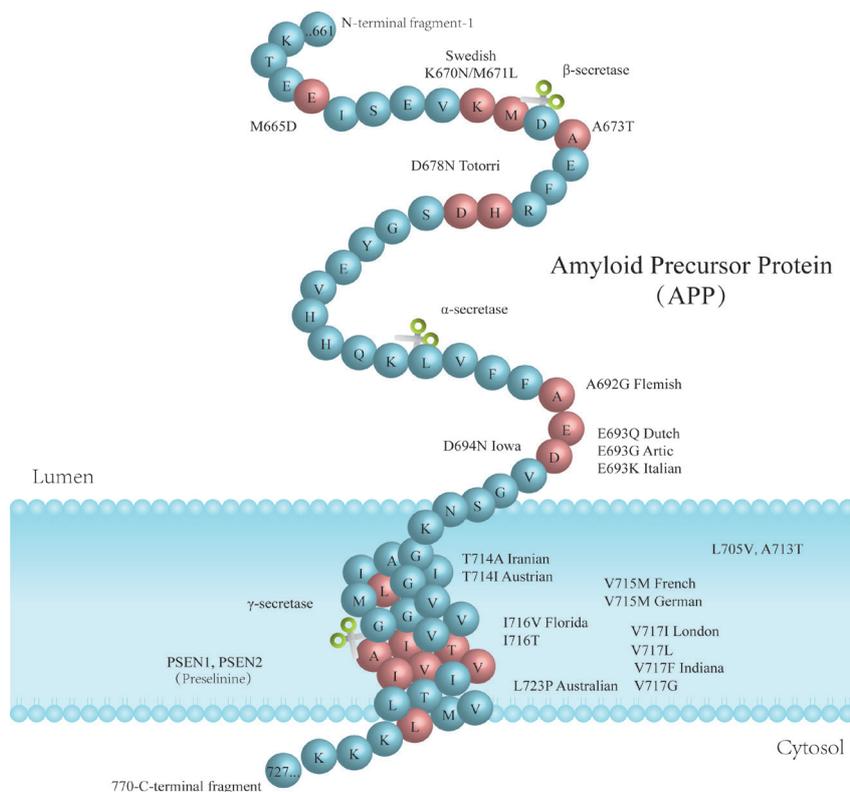


图2 淀粉样蛋白前体氨基酸结构的

立卫生研究院 Hardy 教授和哈佛大学 Selkoe 教授提出了 A β 是阿尔茨默病病因的假说^[2]，这个假说虽然有许多实验证据支持，但是不能圆满解释 A β 的浓度与病人认知功能的相互关系，相反，Tau 蛋白纤维缠体（AD 病人的另一个病理特征）却与 AD 病人的认知功能有密切相关。Tau 小体与 A β 的之间的关系至今也不十分清楚，90 年代早期 Braak 提出的 Tau 小体病因学说，直到近 10 年来才得到科学家的重视。Tau 病也可见于其他神经系统退行性疾病如额颞痴呆、大脑皮层基底核退化症等（图 3）。



图 3 阿尔茨海默病患者

AD 病人的这两个病因假说，如果要被证实，一定要来源于临床药物的试验证明。但目前单方面的研究一直没有寻找到有效的药物。联合应用这两个假说，双管齐下进行试验可能是一种可行

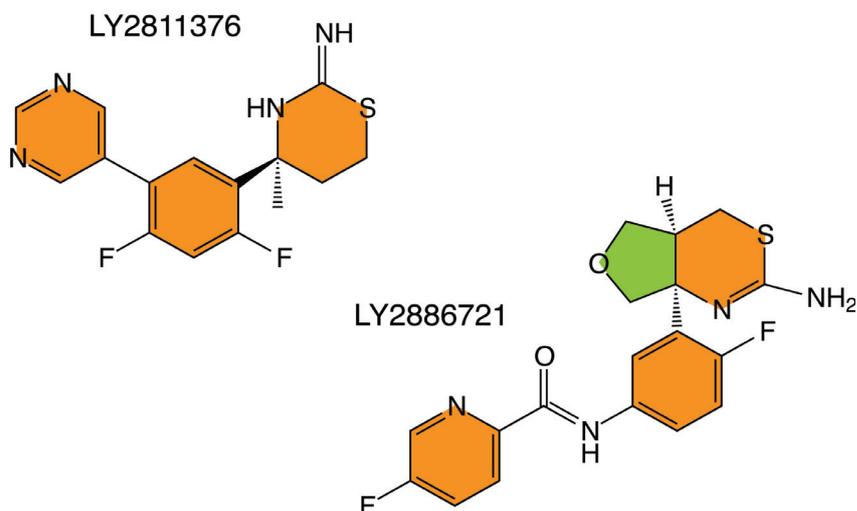


图 4 LY2811376 和 LY2886721 分子式

的研究方向，这种方法在治疗癌症、艾滋病毒等临床难题中，已被广泛应用。

近年来，虽然人们对脑的研究有了很大起色，但是对 AD 的发病机制的细节尚不完全清楚。新的药物虽在不停地临床试验，但是未有成功的临床报道。本文将介绍几个小分子和大分子研发药物的近况，对临床上进行的 3 期试验做一简短的概述，如果临床 3 期试验成功，有望在 3 年内有新药上市，否则，仍需等待 5 至 10 年。

根据 Hardy-Selkoe 的 A β 病因学说，如果抑制 BACE1 蛋白酶的活性，将会减少 A β 的产生，从而避免脑内 A β 斑块的形成，避免影响神经细胞之间的正常传递功能，进而就不会出现临床上的认知功能障碍。早年动物试验表明，剔除 BACE1 基因，小鼠生存及生物表现未受影响。但是，进一步的研究表明，BACE1 涉及众多的神经功能，完全消除 BACE1 活性可引起不同程度的功能紊乱。故而在治疗过程中，不应完全阻断 BACE1 功能。从

药理上讲，这种药物本身的作用机制所引发的副作用，是制药界的一种困境。

自从 A β 病因学说提出后，各大药物公司和一些大学实验室竞相研发新型药物，主要点集中在减少 A β 的产生或消除已经产生的 A β ^[3]。前者可以通过小分子药物抑制 BACE1 的活性而达到目的，后者可以利用抗体与 A β 结合而清除细胞外液的 A β 。

第一代抑制候选药是一种类似酶的底物的多肽类试验药，体外抑制 BACE1 蛋白酶的作用较好，但在体内生物利用度极低，难以通过血脑屏障进入脑内。此后，药研机构转向研发小分子化学药物，但是寻找药代动力学性能较好的，又避免成为 P-糖化蛋白的运转底物（P-GP），并可以穿越进入脑组织的试验药，也是一种很强的挑战。

礼来的 LY2811376 是新生代最早的 BACE1 候选药，临床 1 期药代学特性较好，但由于其会引起临床前期动物视网膜病变而最终被放弃（图 4）。但是该候选药证实了这样一种概念：小

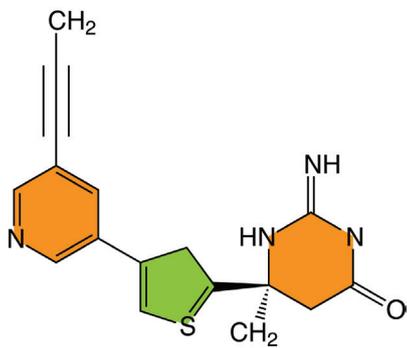


图5 MK-8931 分子式

分子药物可以进入脑内达到一定的浓度，并且可以减少 A β 的产生。

顺着这一思路，礼来继之又开发了另一个小分子候选药 LY2886721，该药安全地通过了临床 1 期试验，进入临床 2 期进一步探讨其安全性、人体耐受性和药动学等等特性。虽然此药不引起视网膜病变，但在 6 个月的临床 2 期试验过程中，它会引起部分受试者肝功能损害，从而该候选药的使命也被结束了。

礼来的失败，却给默克公司带来了生机。默克的研发药 MK-8931 (Verubecestat) 在临床 1 期试验中，受试者安全可以很好地耐受，药动学指标良好(图 5)。脑脊液中生物标记 A β 40、A β 42 明显减少，每日单次剂量可维持有效浓度。在 AD 病人临床 1b 试验中，每日单次用药 (12, 40 或 60 mg)，可分别减少 A β 40 的浓度为 57, 79 或 84%，且病人无明显的不良反应。

带着这一优势，默克公司于 2012 年底同步开始临床 2/3 期试验 (EPOCH)。2015 年底

1960 个病人已经全部到位，预计 2017 年下半年将有临床结果问世。默克的这一临床试验，选择的病人为轻度或中度患者。从 AD 病人的发病过程来看，此时病人的脑内已经存在淀粉样斑块，故而逆转病理改变的可能性较小，鉴于此，默克又开展了另一组临床 3 期试验 (APECS)，共 1500 人，受治对象为无症状的 AD 病人。

礼来的 2 个候选药的失败，丧失了竞争的先机。礼来知道如果从头开始，从靶点筛选到完成临床前期的工作，至少需要 4 至 6 个年头，所以最明智的选择是和其他公司共同研发。

阿斯利康 AZD3293 在完成了临床 1 期试验后处于停滞状态，于是礼来和阿斯利康于 2014 年宣布共同开发 AZD3292，这个试验恢复了研发。临床 3 期试验时间为两年 (AMARANTH)，采用两个治疗组和一个对照组 (图 6)。这个试验比默克的试验迟了三年，2015 年年底开始

注册病人，预计 2020 年前后完成。

目前至少有 3 个 A β 抗体药物在临床 3 期试验之中，分别是百健公司 (Biogen) 的 Aducanumab，礼来的 Solanezumab，和罗氏的 Crenezumab。

百健的 Aducanumab 目前已经在临床 3 期的试验之中。2015 年 3 月，他们报道了临床 1 期的初步结果，大剂量组既可减少脑内 A β 的含量，又可减缓 AD 病人的认识功能的衰退。但是在同年 7 月一篇纳入更多病人的临床 1 期报道中，却未能进一步重复上述发现。此抗体实际上是人类抗 A β 自身抗体，于 2005 年由哈佛教授 Tanzi 和 Moir 发现，在正常年青人中含量较高，AD 病人明显减少，提示具有潜在的临床价值。基于上述研究结果，百健公司还是决定在 2015 年底开始了临床 3 期试验，结果将于 5 年后出台。

礼来的 Solanezumab (图 7)

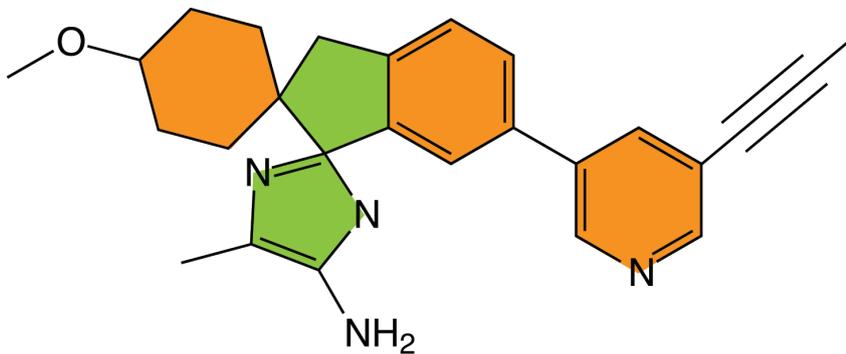


图6 AZD3293 分子式

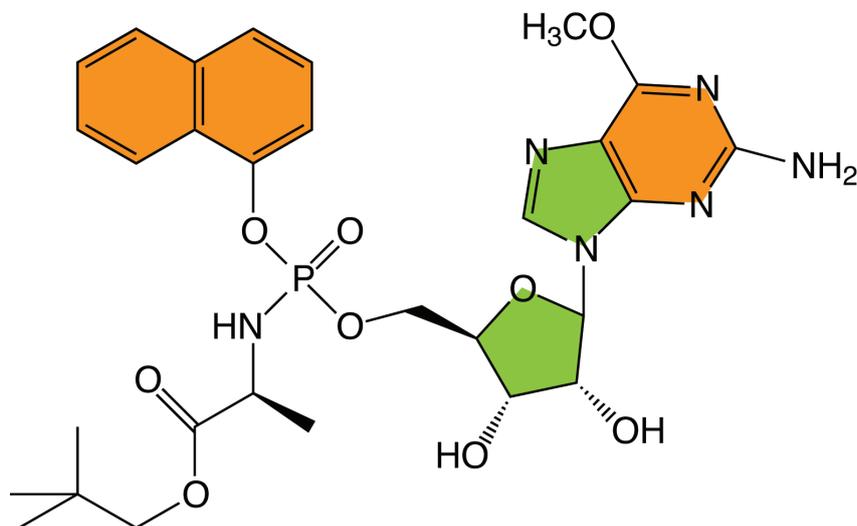


图7 Solanemuzab 分子式

是最早检验 A β 学说的抗体之一，2009 年就进入了临床 3 期试验，受试者 2052 人，治疗时间一年半。2012 年宣布结果时，该抗体未能改善轻中度 AD 病人的记忆与认知功能。这一结果震惊了医学界，深深地刺痛了礼来的研究小组，但在随后的亚群分析中发现，该抗体虽然对轻中度 AD 病人疗效欠佳，但是对早期极轻度的 AD 病人有明显的延缓认知障碍的效应。这一现象提示 A β 引发的病理过程是一相当缓慢的过程，一般 10 至 15 年病理改变后出现临床症状。在未出现症状前，病理改变可能是可逆性的。基于这一想法，礼来对先前的试验病人又进行了追踪试验，对对照组和治疗组同时使用这一抗体，继续观察 3 年半，观察早先用药的病人比后来用药的对照组是否有更好的改善作用。2016 年 10 月，Expidition 3 试验将会有结果问世。礼来于 2014 年又开

展了新的 A4 试验，对象是健康的 AD 诊断者和无症状的 AD 病人。这个临床 3 期试验主要是观察 Solanemuzab 是否有预防作用和早期治疗作用。

从上面几个试验可以看到，这些研发药不能求其全而只能退之求其次，如果新药不能治疗轻度患者，而只能帮助无症状患者，那么早期诊断就十分重要。

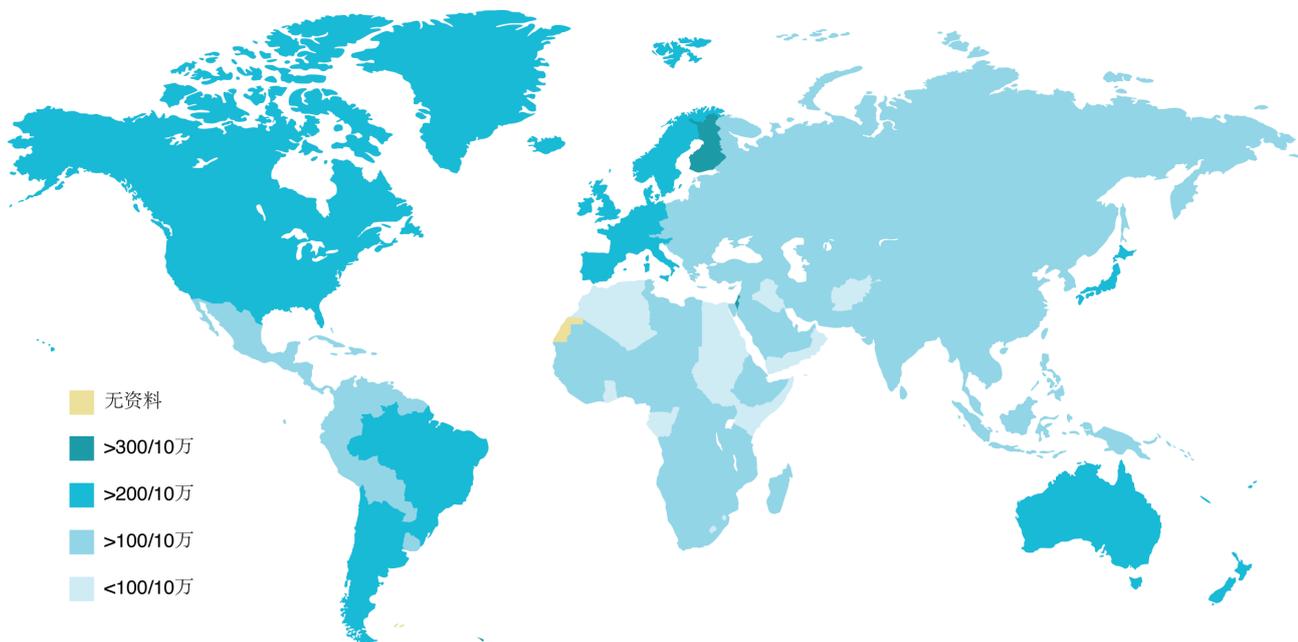
10 多年来，基于 A β 病因学说的临床试验已经历了数十次，仍然没有出现有效的药物，A β 学说的局限性促使科学家们寻找其他新颖的途径，而基于 Tau 小体病因学说的临床试验^[4,5]，研究起步晚了 10 多年。虽然目前有抗 Tau 抗体在临床 1 ~ 2 期的试验之中，但仅有一个研发药处在 3 期试验之中。目前以 Tau 小体致病学说为基础的临床 3 期试验，有可能在一两年内产生突破性进展。

如果说礼来和百健公司花了

大量人力、物力研发治疗 AD 的新药，那么 TauRx 从成立的那一天起，就是百分之百为了治疗神经退行性疾病而创立的。顾名思义，TauRx 就是要从 Tau 小体着手解决问题^[6]。

TauRx 公司是由魏西克教授 (Wischik) 于 2002 创建的，早在 80 年代，魏教授在剑桥学院发现了 Tau 蛋白的主要结构成分来自微管短臂，这项成果导致了一项发现：即可以改变 Tau 蛋白纤维凝聚状态的化学药物。

亚甲蓝 (Rember) 是一种临床老药，可以改变 Tau 蛋白的理化特性，减少细胞内凝集的纤维缠体。2012 年在临床 2 期报道中，中剂量组对 AD 轻中度病人的预定指标有改善作用，但高剂量组却未见明显效应。这一问题直到去年才有了圆满解释，这是因为使用了氧化型亚甲蓝，它在血液中溶解度达到了饱和状态，即使高剂量也不能增加其进



世界阿尔茨海默病发病率分布（根据 WHO2004 年公布的数据改变）

入大脑的含量。目前对其进行了改良，称作还原型 LMTX 第二代产品，明显的提高了生物利用率，已经在临床 3 期试验中注册了 1700 病人，预计 2016 年底将会有结果出来。

笔者可以大胆地预言，如果这类作用于 Tau 的药物被证明能有效地阻止阿尔茨海默病的发展，则有理由相信它们也会对涉及 Tau 蛋白的其他疾病有治疗作用。

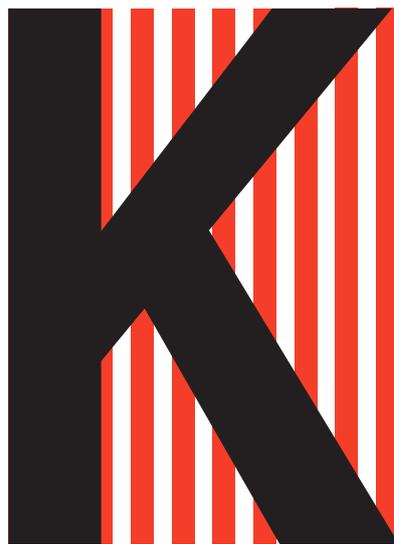
小结：从以上药物的研究可以看出，AD 病人的临床试验时间长，病人数目要求大，要求改善记忆和认知功能的标准严格，许多临床试验已经从轻度 AD 病人转型到无症状的 AD 病人的防治。今后三年内如果礼来、百健、默克和 TauRx 有任何一个新药的成功，将是征服 AD 的一个初步胜利，未来的研发方向在于联合用药的多靶点治疗。同时，针对 Tau 蛋白的临床研究也为 Tau 病中的其

他神经退行疾病的治疗带来了希望。

参考文献

- [1] Marczak L, O'Rourke K, Shepard D. When and Why People Die in the United States, 1990-2013. *JAMA*. 2016, 315(3):241
- [2] Hardy J., Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*. 2002, 297:353
- [3] R. Vassar. BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014, 6:89
- [4] Claire JL. An effective treatment for Alzheimer's disease must consider both amyloid and tau. *Bioscience Horizons*. 2014, hzu002
- [5] Small SA, Duff K. Neuron Linking Ab and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease: A Dual Pathway. *Hypothesis*. 2008, 60:534
- [6] Harrington CR, Storey J MD, Clunas S, et al. Cellular Models of Aggregation-dependent Template-directed Proteolysis to Characterize Tau Aggregation Inhibitors for Treatment of Alzheimer Disease. *The journal of biological chemistry*. 2015, 290:10862-75

Alzheimer's Disease



iller