

阿尔茨海默病

积极应对老龄化挑战
加强阿尔茨海默病防控研究耿红冉, 李苏宁, 尹军祥, 陈书安, 范玲
(中国生物技术发展中心, 北京 100039)

【摘要】随着老龄化程度加重,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)对我国社会经济发展带来的影响日益凸显。我国亟需梳理发达国家 AD 防控经验,系统部署我国 AD 防控研究体系,为积极有效应对 AD 提供科技支撑,为战胜人类社会共同的疾病挑战贡献智慧。

【关键词】阿尔茨海默病;国家科技计划;国家临床医学研究中心;照护

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-29

Coping with the challenge of aging and strengthening the research on the prevention and control of Alzheimer's disease

Geng Hongran, Li Suning, Yin Junxiang, Chen Shuan, Fan Ling
(China National Center for Biotechnology Development)

【Abstract】With the aggravation of aging, the impact of Alzheimer's disease (AD) on economic and social development in China has become more and more prominent. It is urgent for China to summarize the experience in the prevention and control of AD in developed countries and systematically deploy the research system for AD prevention and control, so as to provide scientific and technological support for active and effective response to AD and contribute wisdom to overcome the challenges of diseases in human society.

【Key words】Alzheimer's disease; National Science and Technology Program; National Center of Clinical Medicine Research; care

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)俗称老年痴呆,是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病,是继心脑血管疾病和肿瘤之后严重危害老年人健康的“第四大杀手”,且目前无有效治疗药物^[1-3]。随着老龄化程度加重,AD 带来的社会影响将更加凸显,亟需积极有效应对。

作者简介:耿红冉,中国生物技术发展中心副研究员。参与国家生物技术研发战略研究、传染病防治重大专项接续发展战略研究等重大调研活动;参与工程院重大咨询项目 1 项、科技部重大专题调研 2 项、其他重点委托项目 8 项;围绕老年健康、重大慢病、罕见病、艾滋病防控、我国生物医药产业技术创新支撑体系建设等问题形成多篇调研报告;4 份入选科技部研究报告或专报信息,其中 1 份获得了中央领导批示;发表论文 17 篇,其中 SCI 收录 5 篇。Email: genghr2005@163.com,研究方向:生物医药技术领域国家科技计划项目管理和战略研究工作。

通信作者:范玲, Email: fanling@cncbd.org.cn。

1 总体形势研判

人口老龄化推动全球进入 AD 高发期。《2015 世界阿尔茨海默病报告》显示,2015 年全球痴呆患者约 4 680 万人,随着人口老龄化加剧,2030 年将达到 7 470 万人,2050 年将增至 1.315 亿人,平均每 20 年翻一番。AD 严重影响患者的生活质量,带来沉重的社会经济负担。2015 年全球用于痴呆防治的总费用为 8 180 亿美元,占全球 GDP 的 1.09%,2030 年将达到 2 万亿美元。

全球 AD 治疗药物研发进入瓶颈期。自从 1901 年发现首例 AD 患者以来,AD 治疗药物几乎毫无进展,多奈哌齐、卡巴拉汀及美金刚等少数几种药物仅限于缓解部分症状^[4]。辉瑞历经多次失败后,于 2018 年 1 月宣布停止目前所有的 AD 新药开发。

AD 防控重点转向痴呆前期。痴呆前期具有可延缓和可逆转的潜力,针对无症状期危险因素的初级预防,以及针对轻度认知损害期早发现早治疗的次级预防策略已成为国际

共识。 β 淀粉样蛋白、Tau 蛋白和载脂蛋白 ApoE4 等生物标志物已成为诊断痴呆前期的重要指标^[5-6]。

我国 AD 防控工作处于战略缓冲期。一方面,我国 AD 防控形势日益严峻。2015 年,我国 80 岁及以上高龄老人为 2 200 万人,2050 年将达到 1.21 亿人,占世界高龄老人的 1/4,由于 AD 患病率与年龄呈正相关,可以预见,届时我国将有大量 AD 患者涌现。另一方面,与欧美发达国家相比,现阶段我国 80 岁及以上高龄老人占总人口的比例相对较低,这为我国 AD 防控提供了难得的战略缓冲期。

2 各国 AD 防控研究的举措和经验

实施国家层面的战略计划为 AD 防控提供重要保障。美国于 2011 年发布“AD 国家预防战略”,提出了健康和安全的社区环境、临床和社区的预防服务、信息获取及消除健康差距等四个战略方向,计划投入至少 20 亿美元,到 2025 年有效预防和治疗 AD^[7]。澳大利亚 2014 年宣布启动 2 亿美元政府预算的“推进痴呆症研究”计划,并在提高意识、及时诊断、持续护理、医疗护理、缓解护理等方面制定了相应的行动方案;同年,法国发布《神经退行性疾病国家计划(2014–2019)》,以深入了解神经退行性疾病的成因,开发早期诊断工具和新型靶向治疗方法等。英国于 2016 年发布“挑战 AD 2020:实施计划”,重点关注 AD 的早期预警和干预措施的研究。

脑科学研究为 AD 防控研究提供理论基础。美欧先后启动的脑科学计划均将脑图谱测绘作为重要任务之一。美国 Allen 脑科学研究所绘制的“老龄化、痴呆症和大脑损伤”脑图谱是全球最早绘制的疾病神经连接图谱之一,用以分析神经病理分子与临床诊断指标的关系。NIH 资助的人类连接组项目绘制了活体人脑功能与结构图谱,为发展新一代诊疗技术奠定基础^[8]。

人群队列研究为 AD 干预策略提供科学依据。美国早在 1986 年就启动了 AD 前瞻性队列研究——“成人思维变化”项目,整合研究了 5 000 多名受试者的疾病史与病理性状,收集了 600 多个大脑模型,并阐述了体力活动、药物安全、营养饮食、血管疾病及遗传信息等各类风险因素与 AD 的关联性。芬兰启动的预防老年认知损害和失能的干预研究,经过长期随机对照研究证实,多方位干预,包括饮食、锻炼,认知训练和控制心血管危险因素,可改善或维持老年人(60~77 岁)的认知功能。其他已开展或正在进行的研究还包括荷兰的“多途径血管护理干预预防痴呆”队列研究、美国 ACTIVE 干预研究、欧洲 AD 痴呆预防计划等^[9-10]。

技术创新为 AD 诊疗提供新型路径。新型医学影像技术如正电子发射型计算机断层显像、单光子发射型计算机断层显像为 AD 早期诊断提供依据^[11]。智能可穿戴医疗设备进行实时、稳定、连贯的身体状态检测和疾病预判,便于 AD 人群的早期监控和全程干预。干细胞技术开始应用于 AD 的小规模临床试验,美国 Stemmedica 细胞技术公司在轻中度 AD 患

者中已验证了异源干细胞移植的有效性和安全性^[12]。纳米技术、生物载体及超声技术有望解决药物跨血脑屏障有效转运的难题,澳大利亚昆士兰大学使用超声波短暂开启血脑屏障,并成功输送 Tau 蛋白抗体^[13]。

3 我国 AD 防控研究现状

布局 AD 防控研究。2011 年至 2017 年,国家自然科学基金已投入超过 5.7 亿元用于 AD 防控研究;国家 863 计划、973 计划、国家科技重大专项在“十二五”期间均部署了 AD 相关研究;“十三五”以来,通过国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”和“精准医学研究”重点专项,我国已投入超过 1.1 亿元开展 AD 防控相关研究,初步形成了从基础前沿、重大共性关键技术到应用示范“全链条设计,一体化实施”的组织推进模式。

AD 防控研究平台和体系逐步形成。目前,我国已部署 6 个脑科学相关的国家重点实验室,分别是北京师范大学的认知神经科学与学习国家重点实验室、中科院生物物理所的脑与认知科学国家重点实验室、复旦大学的医学神经生物学国家重点实验室、中科院上海生命科学研究院神经科学研究所的神经科学国家重点实验室、中国科技大学的脑功能及脑病重点实验室及香港科技大学的分子神经科学国家重点实验室。2014 年,中国科学院建立了脑科学与智能技术卓越创新中心,利用我国交叉学科的专长、脑疾病样本的丰富资源和非人灵长类动物模型的优势,开展脑科学前沿研究。2015 年,国家科技部会同相关部门依托中国人民解放军总医院等单位成立了 6 家国家老年疾病临床医学研究中心,重点开展 AD 等老年疾病诊疗策略研究。2016 年,中国人脑组织库协作联盟挂牌成立,强化脑科学与脑疾病研究的资源保障、配套政策和法律法规。

AD 防控相关研究成果不断涌现。施一公团队于 2014 年在世界上首次揭示了与 AD 发病直接相关的人源 γ 分泌酶复合物的精细三维结构^[14]。上海绿谷制药有限公司治疗 AD 1.1 类新药 HSH-971 入选《中国制造 2025》重点产品,目前已完成 III 期临床试验。上海交通大学医学院附属瑞金医院丁健青、陈生弟团队于 2016 年发现并首次解释了 AD 神经生长因子轴突逆向运输异常的分子机制^[15];同年,厦门大学卜国军团队研究发现神经元表面的硫酸乙酰肝素(heparan sulphate, HS)通过调节大脑 $A\beta$ 沉积促进 AD 发展,去除 HS 可以减少 $A\beta$ 寡聚化和淀粉样蛋白斑块的沉积。2018 年 1 月,Cell 刊发中国科学院神经科学研究所孙强团队研究成果,该团队在国际上首次实现了非人灵长类动物的体细胞克隆,成功培育了克隆猴,为 AD 等疾病研究和药物研发提供了有效工具和平台^[16]。

中医药在 AD 防控研究方面的潜力逐渐显现。近年来,随着对 AD 研究的深入,中药及其提取物预防和治疗 AD 日益受到重视。通过传统中医理论,研究人员对不同类型、不同个体、不同发展阶段的老年认知损伤已有深刻认识,将 AD 分

为肾虚髓亏型、气虚血淤型、痰浊阻窍型、郁火扰心型、湿困脾阳等型。通过辨证论治,筛选和分析在煎煮过程中产生的新型有效化合物,寻找更多治疗 AD 的新药,如石杉碱甲、丹参提取物等。另外,中医药配制的“聪明汤”在清除动物模型脑内 A β 沉积方面获得明显的效果;补肾化浊的中药复方制剂可以改善轻度认知障碍患者的认知功能。

4 加强我国 AD 防控研究的建议

统筹加强科技部署,成立国家 AD 防控研究专家咨询委员会。充分利用战略缓冲期,及时跟踪全球 AD 防控研究的进展和趋势,找准科技突破口,明确我国 AD 防控研究的近期、中期和远期目标及任务。做好顶层设计,加强各类计划之间的互通和衔接,为国家 AD 防控政策制定提供决策支撑。

基础研究和临床转化并重,加快推动 AD 防控技术突破。一方面着力加强基础研究,加快 AD 发病机制认识上的突破,破解 AD 防控难题。另一方面,以“转化应用”为目标,加强基础研究成果与临床应用的衔接,凝聚更多创新资源,完善研究成果评价体系,重点突破一批应用价值高、符合我国人群特点的 AD 早期精准诊断技术、干预手段和治疗策略。

发挥中医药的优势特色,建立中医治疗 AD 国家临床医学研究中心。目前,AD 的病因和发病机制尚不明确,临床缺乏疗效确切的药物,而我国传统中医,经过几千年的临床实践,对于老年性痴呆已经形成了完整的理论体系和独到见解,尤其在辨证治疗方面积累了丰富的临床经验。复方中药和能够作用于多个靶点的单一中药组分,有效克服了现有药物单一作用靶点的弊端,符合“多靶点”的 AD 治疗药物国际研发趋势。中药提取物已经成为国际公认的五大 AD 新型治疗技术之一,葛兰素史克等国际医药巨头纷纷加大对中药提取物的研发力度。鉴于此,建议尽快建立中医治疗 AD 国家临床医学研究中心,以临床应用为导向,发挥中医药“病症结合、多靶协同”的优势,开展国际公认的、规范的临床试验,为中药治疗 AD 提供高质量的研究证据,推动中医治疗 AD 理论创新和诊疗技术创新。

探索符合我国国情的 AD 照护模式。AD 照护与患者健康水平和生存质量密切相关,随病情发展,患者对照护的需求和依赖不断提高,在发达国家,AD 的疾病负担成本 85%来自照护。照护主要分为家庭照护和机构照护两种,在发达国家,上述两种方式各占一半,并由神经学家和心理学家提供支持。在我国,日间康复、养老院等“养老”机构缺乏专业的医疗护理能力,一旦患者进入 AD 痴呆期,一般的养老与护理机构不愿意接纳这类患者,综合性医院神经内科开设记忆门诊,但通常不设病房不收治 AD 患者,部分出现严重精神行为症状的 AD 患者滞留于精神病专科医院,占用了大量的医疗资源,不少精神专科医院也因此不愿意开设老年精神科。所以,目前我国 AD 照护以家庭照护为主,但缺乏专业指导和技术支持,严重影响了患者的生存质量^[7]。鉴于此,建议加强我国 AD 照护模式研究,以 AD 三级防控体系为依托,强化

医疗机构的 AD 照护指导和辐射能力,打造一支由家庭成员、社工、护工、志愿者组成的专业护理团队,以及由专业医师、康复训练师、产品研发人员组成的技术支撑团队,提升 AD 家庭照护能力,形成符合我国文化特质、可复制、易推广的 AD 照护模式。

参 考 文 献

- [1] 王媛媛,鲍晓明,凌云翔,等. 诱导多功能干细胞治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展,2018,45(6):637-643.
- [2] 张静爽,王 蓉. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展[J]. 首都医科大学学报,2014,35(6):721-724.
- [3] Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease[J]. Cell, 2017, 169(7):1276-1290.
- [4] 张雪红. 乙酰胆碱酯酶抑制剂类药物联合盐酸美金刚治疗老年痴呆临床疗效[J]. 中国老年学, 2013, 33(19):4681-4685.
- [5] 滕玉环,周 红,张志珺. 阿尔茨海默病早期诊断生物学指标研究进展[J]. 中华脑血管病杂志, 2010, 4(6):24-27.
- [6] Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline:2018 [J]. Alzheimers & Dementia Translational Research & Clinical Interventions, 2018, 4:195-214.
- [7] Khachaturian ZS, Khachaturian AS, Thies W. The draft "National Plan" to address Alzheimer's disease-National Alzheimer's Project Act(NAPA)[J]. Alzheimer's & Dementia, 2012, 8(3):234-236.
- [8] 赵继宗. 神经病学临床:脑科学研究转化基地[J]. 科技导报, 2016, 34(11):1000-7857.
- [9] Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort[J]. Neurology, 2012, 78(1):47-54.
- [10] 仇成轩,杜怡峰. 重视阿尔茨海默病和老年痴呆症的人群干预研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(10):1671-7554.
- [11] 孙涛涛,胡 疏,樊 蓉,等. 阿尔茨海默病分子核医学研究进展[J]. 中国老年学, 2010, 30(21):3204-3206.
- [12] 朱世琪,李 峰. 诱导性多能干细胞在阿尔茨海默病治疗研究中的应用进展[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(21):3426-3431.
- [13] Polanco JC, Li C, Bodea LG, et al. Amyloid- β and tau complexity-towards improved biomarkers and targeted therapies[J]. Nature Reviews Neurology, 2018, 14(1):22-39.
- [14] Lu P, Bai XC, Ma D, et al. Three-dimensional structure of human γ -secretase[J]. Nature, 2014, 512(7513):166-170.
- [15] 李彬寅,徐 玮,邓钰蕾,等. 阿尔茨海默病及其他痴呆诊断与治疗临床转化研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(2):95-98.
- [16] Liu Z, Cai Y, Wang Y, et al. Cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer[J]. Cell, 2018, 172(4):881-887.e7.
- [17] 郑 娜,刘 于. 基于内容分析法对阿尔茨海默病患者居家照护概念的解析[J]. 中国医药导报, 2016, 13(30):184-188.

(责任编辑:冉明会)