

阿尔茨海默病

治疗阿尔茨海默病新药的临床研究进展

王 涛, 肖世富

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年精神科、
上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心, 上海 200030)

【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为神经退行性疾病,临床表现为认知功能受损和日常生活能力下降。目前认为 AD 最主要的病理机制是由于 A β 沉积形成老年斑和 Tau 蛋白过度磷酸化所致的神经元纤维缠结,最终导致神经元凋亡。已上市的治疗 AD 药物有胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂。近 20 年来有多种 AD 治疗药物包括国内首创的 1 类化药进入 III 期临床试验。本文对近年来治疗 AD 药物的临床研究概况进行了回顾与评述。

【关键词】阿尔茨海默病;药物治疗;新药

【中图分类号】R745

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-29

Advances in clinical trials on new drugs for Alzheimer's disease

Wang Tao, Xiao Shifu

(Department of Geriatric Psychiatry, Shanghai Mental Health Centre, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Alzheimer's Disease and Related Disorders Centre, Shanghai Jiao Tong University)

作者简介:王 涛, Email: wtshhw@163.com,

研究方向:老年神经认知障碍和情感障碍等发病机制及诊治治疗研究。

通信作者:肖世富, 医学博士, 主任医师、教授、博导。现任上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年病诊治中心主任, 上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心主任。学术兼职: 中国医师协会老年医学医师分会副会长, 中国老年痴呆及相关病协会副主任委员, 中国药理学学会抗衰老与痴呆专业委员会副主任委员, 中国心理卫生协会心理评估专业委员会副主任委员, 中国医学国际医疗保健促进会认知障碍分会副主任委员, 中国老年学与老年医学学会脑疾病分会副主任委员。中华全国工商联医药商会阿尔茨海默病临床研究首席专家, 国家药审中心评审专家, 国家卫健委科技发展中心临床专家委员会委员。上海市老年医学医师分会副会长, 上海市神经科学学会理事, 上海市老年保健专家委员会委员, 上海东方脑医学基金会理事长。担任多本中外专业杂志的副主编或编委。科研: 主持国家和省部级科研项目 10 余项, 国内外合作课题 20 余项。国内外发表论文 200 余篇, 主编和参编专著 30 余本。获奖与荣誉: 国务院政府特殊津贴; 全国优秀精神科医师; 入选首批上海市医学跨世纪学科带头人百人计划; 上海市卫生系统银蛇奖; 上海市卫生系统先进工作者; 获教育部科技进步一等奖 1 次; 中华医学科技二等奖 1 次, 上海市科技进步一等奖 1 次、二等奖 2 次; 上海市医学科技三等奖 1 次。Email: xiaoshifu@msn.com。

基金项目: 国家新药创制重大科技专项课题资助项目(编号: 2015ZX09101003、2016ZX09101035); 上海交通大学医学院高峰高原计划“研究型医师”资助项目(编号: 20172029); 转化医学协同创新中心合作研究资助项目(编号: TM201728)。

【Abstract】Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder with the clinical manifestations of cognitive impairment and reduced abilities of daily living. At present, the most important pathogenesis of AD is neuron apoptosis due to senile plaques caused by amyloid β -protein deposition and neurofibrillary tangle caused by hyperphosphorylation of Tau protein. The drugs launched for the treatment of AD include cholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. Many drugs for the treatment of AD have entered phase III clinical trials over the past 20 years, including innovative class 1 chemicals in China. This article reviews the clinical studies on drugs for the treatment of AD.

【Key words】Alzheimer's disease; pharmacotherapy; new drug

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的主要病理特征是大脑内 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)沉积形成的老年斑和 Tau 蛋白过度磷酸化导致的神经原纤维缠结。AD 治疗主要有胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天门冬氨酸受体部分拮抗剂两类对症治疗的促认知药物,而迄今为止几乎所有明确为单独靶向 A β 或者 Tau 蛋白的新药 III 期临床研究均宣布失败。在 AD 针对发病机制的治疗的新药临床研究面临越来越大的质疑和困惑之际,国产 1.1 类新药甘露寡糖二酸钠

(GV-971)Ⅲ期临床研究的主要疗效指标与安慰剂比较达到极显著性差异,安全性良好。GV-971 的阶段性成功给 AD 新药临床研发带来了希望。

1 A β 靶点新药Ⅲ期临床研究

A β 单克隆抗体类新药Ⅲ期临床研究至今无一成功。2016年11月23日,在之前2个失败的Ⅲ期临床试验基础上^[1],礼来公司治疗AD新药A β 单克隆抗体Solanezumab在简明精神状态量表(MMSE)评估20~26分的患者中进行的新Ⅲ期临床试验结果表明,阳性药物组与安慰剂组相比,接受Solanezumab治疗的受试者认知功能下降程度减轻了11%,但是主要疗效指标(ADAS-Cog)没有显著统计学意义的改善,宣布实验失败^[2]。在此之前,辉瑞公司和强生公司的Bapineuzumab^[3],还有罗氏Gantenerumab^[4]的Ⅲ期临床试验均已失败或者终止。Solanezumab靶向可溶性单体A β ,不能清除已经聚集的A β 斑块可能与其失败的结局有关。但是,Gantenerumab作为一种全人源化单克隆抗体,虽然可以清除AD患者大脑中已聚集的A β 斑块,但中期分析结果显示Gantenerumab无明显疗效,在2014年宣布终止其Ⅲ期临床研究。有观点认为针对轻度AD的A β 抗体治疗为时已晚,需要将治疗的时机提前到前驱期,轻度认知功能损害阶段或者更早的阶段^[5]。另外,实际到达脑部发挥作用的抗体剂量也与临床效果息息相关。通过增加抗体药物的剂量,可以提高药物在脑中的绝对浓度,但是会大量激活大脑中小胶质细胞而增加不良反应。近期报道Aducanumab在Ⅰ期临床试验结果中可降低AD患者脑中的A β 水平,且具有剂量及时间的依赖性^[6]。Ⅱ期临床试验BAN2401研究中接受Aducanumab最高剂量治疗(2周10 mg/kg)的患者在18个月时大脑中的淀粉样蛋白在统计学上显著降低($P=0.000$),最终研究数据尚未公布。Aducanumab是一种分离自健康老年人B细胞中靶向老年斑的抗体,可以提高脑中药物浓度而不至于引起严重的不良反应。目前,Biogen和Eisai正在进行两项Aducanumab治疗早期AD患者的Ⅲ期临床试验,结果将在2020年左右公布。Roche及Genentech也正通过将Crenezumab构建于IgG4骨架上,降低小胶质细胞的激活,减少不良反应发生,以便采用较高浓度的抗体进行临床试验从而取得较好的结果,目前Ⅲ期临床研究正在进行中。

作用于A β 生成限速酶BACE1(β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1)以及 γ -Secretase的新药也均告失败。2013年,礼来公司 γ -Secretase抑制剂Semagacestat在完成Ⅲ期临床试验后宣告失败。2017年2月14日,Merck公司宣布终止治疗轻中度AD新药Verubecestat的临床Ⅲ期试

验,该药总体被认为几乎不可能得到一个具有临床意义的阳性结果。失败的原因也与选择的受试者疾病阶段有关,当已经临床诊断轻度AD时进行A β 生成病理过程的干预对于改善病情可能为时已晚。此类药物还有诺华制药公司的CNP520与卫材制药公司的Elenbecestat的目前处于Ⅲ期临床试验阶段。

2 Tau 靶点新药Ⅲ期临床研究

针对Tau蛋白的新药研发在艰难中前行^[7]。近期,TauRx制药公司通过抗Tau蛋白抑制神经纤维缠结新药亚甲基蓝衍生物LMTM的Ⅲ期临床研究宣布失败。该药与AD标准治疗药物联合治疗后未能使受试者的认知功能获益。近年来,至少有包括疫苗、抗体和小分子等药物抗Tau蛋白疗法进入Ⅰ期临床研究。ACI-35(杨森/AC Immune)是一种特异性磷酸化Tau蛋白疫苗,目前处于Ⅰ期临床试验。AXON公司的AADvac1的Ⅱ期临床研究已启动,AADvac1可激发身体产生抗体来针对病变Tau蛋白进而治疗AD和其他病理Tau蛋白。神经原纤维缠结一般在确诊前就有多年的累积,疫苗能够形成长效的预防和保护。另一类抗Tau蛋白药物是抗体。2014年BMS公司的抗Tau蛋白抗体BMS-986168开始Ⅰ期临床试验,该抗体靶向胞外Tau蛋白N端片段。基因泰克和AC Immune合作研发的抗体RO7105705也正在进行Ⅰ期临床试验。Merck公司与Alectos公司合作开发的基于小分子间接抑制Tau蛋白的药物O-GlcNAcase抑制剂MK-8719已完成Ⅰ期临床试验,它通过抑制O-GlcNAc从Tau蛋白上剪切下来,而间接抑制Tau蛋白的过度磷酸化。小分子抑制剂靶向糖原合成酶激3(GSK3)的新药研究因Noscira公司的GSK3抑制剂Ⅱ期临床试验的失败而被全部终止。2017年,针对Tau蛋白抗体药物ABBV-8E12已开展两项临床Ⅱ期试验,ABBV-8E12通过特异性结合非正常折叠的Tau蛋白,达到清除纤维缠结恢复神经正常功能的目的,重点评估该抗体是否能够改善AD患者的认知能力。总之,当过度磷酸化Tau蛋白产生时,AD疾病已经在进展,此时干预相对来说比较困难。

3 国内完全自主知识产权新药研发

国内正在进行的完全自主知识产权的1类化学新药有中国医学科学院药物研究所研发的左黄皮酰胺片,对AD的神经细胞凋亡、 β 淀粉样蛋白沉积和Tau蛋白过磷酸化等病理特点均具有抑制作用,2016年获批进行Ⅱ期临床试验。中国科学院昆明植物所与昆明动物所研发的芬克罗酮片为吡咯烷酮类化合物,目前正在准备Ⅱb期临床试验。琥珀八氢

氨吡啶、可逆性双重胆碱酯酶抑制剂,Ⅱ期临床试验结束后已获得主要疗效指标 ADAS-Cog 和次要疗效指标 ADL 和 CIBIC-Plus 的优效性结果^[9],Ⅲ期临床试验在 2017 年开展。中国海洋大学和中国科学院上海药物研究所研发的甘露寡糖二酸胶囊(GV-971)是从海藻中获得的寡糖类化合物,可通过多环节抑制 A β 的神经细胞毒性,目前 900 mg/d 的Ⅲ期临床试验已经完成。GV-971 治疗 36 周,能明显改善阿尔茨海默病认知功能障碍,疗效显著。不良事件发生率与安慰剂无显著统计学差异,GV-971 是糖类多靶点和多机制抗阿尔茨海默病创新药物。该研究为 36 周、随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验,为全球双盲随机试验中单一安慰剂组对照时间最长的研究。Ⅲ期临床研究结果显示,GV-971 能明显改善 AD 患者认知功能障碍,与安慰剂组相比,ADAS-cog12 量表平均改善值具有极其显著的统计学意义。GV-971 900 mg 组对次要疗效指标 CIBIC-plus 具有改善趋势;但对 ADCS-ADL 量表和 NPI 问卷尚未观察到统计学意义。GV-971 组和安慰剂组相比,其不良事件或严重不良事件的发生率无显著统计学差异,再次证明了 GV-971 安全性好、耐受性强。GV-971 计划在未来进行全球临床试验。

总之,这些新药临床试验结果,包括成功的与失败的,让人们更加深刻地认识到阿尔茨海默病发病过程的复杂性,淀粉样蛋白学说虽然仍是 AD 发病的主流^[9],但是它和 Tau 蛋白机制一起可能只是 AD 发病机制中浮在海面上的冰山一角。GV-971 的临床研究给我们开拓了征服 AD 崭新的领域,可能在除了 A β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白机制之外的葡萄糖代谢、慢性炎症反应和脑肠轴等方面,GV-971 真正碰触到了 AD 发病的根本原因。GV-971 的详细临床研究结果和作用机制将在相关国内外学术期刊陆续发表,让我们一起拭目以待。近 16 年无治疗 AD 新药上市,治疗中枢神经系统药物的更

新换代周期多在 20 年左右,期望在未来几年会不断有新型治疗药物研发成功。

参 考 文 献

- [1] Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(4):311-321.
- [2] Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4):321-330.
- [3] Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(4):322-333.
- [4] Panza F, Solfrizzi V, Imbimbo BP, et al. Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(9):973-986.
- [5] The Lancet Neurology. Solanezumab; too late in mild Alzheimer's disease?[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(2):97.
- [6] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 537(7618):50-56.
- [7] Mullard A. Pharma pumps up anti-tau Alzheimer pipeline despite first Phase III failure[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(9):591-592.
- [8] Xiao SF, Wang T, Ma XQ, et al. Efficacy and safety of a novel acetylcholinesterase inhibitor octahydroaminoacridine in mild-to-moderate Alzheimer's disease; a Phase II multicenter randomised controlled trial [J]. *Age Ageing*, 2017, 46(5):767-773.
- [9] Abbott A, Dolgin E. Failed Alzheimer's trial does not kill leading theory of disease[J]. *Nature*, 2016, 540(7631):15-16.

(责任编辑:冉明会)