



专家简介:张通,医学博士,主任医师,教授,博士生导师;中国康复研究中心副主任,北京博爱医院副院长,北京博爱医院神经康复中心主任;享受国务院特殊津贴专家;现任中国卒中学会康复分会主任委员,中国医师协会康复医学分会神经康复专业委员会主任委员,中国康复医学会脑血管病专业委员会候任主任委员,中国康复医学会老年康复专业委员会副主任委员,中国老年保健医学研究会老年脑血管病分会副主任委员,中国医师学会神经病学分会神经康复专业委员会主任;中华医学会神经病学分会神经康复专业组组长;任 *International Journal of Neurorehabilitation* 主编,《中国康复理论与实践》杂志副主编,《中国康复杂志》副主编等学术任职;发表论文近百篇,主编专著 6 部,参与编写专著 13 部;主持国家级课题 6 项,省部级课题 8 项。Email: tong611@126.com

阿尔茨海默病药物治疗的现状与展望

孙蓉^{1,2}, 宋绍霏¹, 张通^{1,2}

(1. 首都医科大学康复医学院, 北京 100068; 2. 中国康复研究中心 北京博爱医院)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种神经系统退行性疾病。随着人口老龄化,发病率日益增加。根据中国疾控中心统计数据显示,2005—2016 年的 10 余年里,因 AD 死亡的人数增长比例高达 57.8%,预计到 2050 年全球 AD 痴呆患者将超过 1 亿。针对 AD 的药物治疗一直是研究热点,全世界范围内正在大规模开展抗 AD 新药的临床前筛选工作,然而,在所有类型 AD 治疗药物中,失败率均大于 99%,而对于疾病修饰治疗(DMTs)失败率为 100%。目前仅有五种药物被批准用于治疗,均为乙酰胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂,且只能减缓症状,无法改变疾病进程。本文就阿尔茨海默病目前常用药物治疗、新药研发现状以及未来研究方向进行介绍。

[关键词] 阿尔茨海默病; 药物疗法; 综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.003

Current situation and prospect of drug therapy for alzheimer's disease Sun Rong*, Song Shaofei, Zhang Tong

(* School of Rehabilitation, Capital Medical University, Beijing 100068, China)

Corresponding author: Zhang Tong, Email: tong611@126.com

[Abstract] Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease with an increasing incidence as the population ages. According to statistics from the Chinese center for disease control and prevention, the number of people dying from Alzheimer's disease increased by 57.8 percent during the past 10 years from 2005 to 2016. Unless a way is found to delay, prevent or treat AD, the number of dementia patients with AD worldwide is expected to exceed 100 million by 2050. Drug therapy for alzheimer's disease has always been a research hotspot. Preclinical screening of new anti-AD drugs is being carried out on a large scale all over the world. However, the failure rate of all types of AD drugs is greater than 99%, while the failure rate of disease modified therapy (DMTs) is 100%. Only five drugs have been approved for treatment, namely acetylcholinesterase inhibitor and NMDA receptor antagonist, which can only relieve some symptoms, but cannot change the progress of the disease. Here we introduced the current situation of drug therapy, new drug development and future research of alzheimer's disease.

[Keywords] Alzheimer Disease; Drug Therapy; Review

作者简介:孙蓉,主治医师,Email:sunrongcrrc@hotmail.com

通信作者:张通,主任医师,教授,博士研究生导师,Email:tong611@126.com

阿尔茨海默病(AD)是指神经系统退行性变导致的记忆力和其他认知功能受损,严重程度足以干扰日常生活的神经变性病,它是痴呆最常见的病因^[1]。随着人口老龄化,AD的发病率日益增加,造成了严重的公共健康问题。据预测,到2050年每33秒将会出现1例AD^[2]。目前,针对AD药物治疗的研究较多,自2002年以来研发的200多个药物,要不因中期结果无效,要么副作用不能耐受,研发失败率高达99%^[3],仅有五种药物被批准用于治疗AD,而这些药物只能控制症状,并不改变疾病的进程。最近对具有潜在疾病修饰作用的AD药物试验取得新的进展,但是离临床应用仍有较长的距离。本文就AD药物治疗的概况进行综述。

1 AD发病机制与潜在治疗靶点

AD特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑(SP)和过度磷酸化的Tau蛋白形成的神经元纤维缠结(NFT)。但AD的发病机制尚不清楚,目前主要的假说有A β 白级联假说、Tau假说、胆碱能假说、兴奋性氨基酸毒性假说等。其中A β 级联假说是AD发病机制的流行理论,该假说认为AD的主要病理过程为由于A β 的生成和清除失衡,大脑中 β 和 γ 分泌酶连续切割淀粉样前体蛋白引起A β 病理性积累^[4]。并且研究发现血管疾病可能通过影响淀粉样斑块或NFTs的形成或分解从而影响AD的发病^[5]。同时一些研究表明糖尿病与AD也存在一定联系,胰岛素可控制tau蛋白磷酸化和防止A β 累积^[6]。载脂蛋白和神经炎症也与AD发病有关。

目前药物研究得到充分验证的靶点为胆碱能系统,具有研究意义的候选靶点包括A β 相关机制、tau通路、载脂蛋白E(ApoE-4)、脂代谢、神经炎症、神经炎症、自噬/蛋白酶非折叠的蛋白质反应、激素/生长因子、钙稳态失调、重金属、线粒体级联/线粒体解偶联/抗氧化剂、疾病风险基因及相关通路、表观遗传学、葡萄糖代谢等^[7-9]。

2 AD药物治疗现状

由于AD的发病机制十分复杂,目前药物治疗及其他干预手段并不能根治AD,药物治疗以减轻症状、延缓病情发展为主,其作用机制大多为调节大脑中部分神经递质,因此治疗效果有限。

2.1 已批准药物

目前已批准的药物为乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)和NMDA受体拮抗剂。

2.1.1 AChEI

主要通过抑制乙酰胆碱酯酶

(AChE)活性,延迟突触间隙乙酰胆碱(Ach)水平的降低,进而增强胆碱能神经元的突触传递效能,还可减少A β 沉积,从而改善AD患者的临床症状,是临床上用于治疗AD最早最为成熟的一类药物。目前已被美国食品和药物管理局(FDA)批准上市的用于治疗AD的AChEI包括他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏。他克林由于肝毒性大和消化道不良反应,临床上已停用^[7];多奈哌齐为可逆性的AChEI,可选择性抑制脑组织中的AChE,周围不良反应低,安全有效,耐受性好。多奈哌齐作为全球第一个获准治疗轻至重度各阶段AD的药物在临床得到广泛应用。研究显示多奈哌齐可以改善AD患者的认知功能障碍、精神行为异常和日常生活自理能力,且耐受性好。但最近也有研究提示AD患者经多奈哌齐治疗后临床无明显获益^[8]。一项荟萃分析结果显示中度至重度阿尔茨海默病患者使用多奈哌齐和美金刚的联合治疗比单独使用多奈哌齐治疗的认知功能、痴呆症的行为和心理症状和整体功能的改善更大^[9];卡巴拉汀既可抑制AChE,又可抑制丁酰胆碱酯酶(BChE),具有双重抑制作用,能提供除AChE选择性抑制以外的其他益处,特别是在海马、杏仁核、丘脑等部位存在高水平的BChE对治疗AD患者的精神行为异常(BPSD)有重要作用,但不良反应也较重,目前该药已在我国临床使用;加兰他敏具有双重作用,不仅能抑制AChE,也能增加中枢神经系统中ACh的含量。研究表明加兰他敏对轻中度AD患者的认知功能有显著改善^[10];石杉碱甲(huperzine A)为我国自行研制的可逆性AChEI,可提高中枢胆碱能系统功能,还可抗A β 神经毒性和抗氧化而保护神经细胞,对稳定患者病情,改善认知功能和行为障碍有良好作用^[11]。

胆碱酯酶抑制剂常见的副作用是胃肠道、疲劳和肌肉痉挛,所有患者在开始使用之前都应进行心电图检查,因为该类药物有诱发病窦综合征和其他传导异常的风险。如果考虑对有消化性或十二指肠溃疡病史的人开始使用胆碱酯酶抑制剂,则应注意。少数患者在开始时可能表现出认知或躁动的急性恶化;在这种情况下,应该立即停止用药。约有三分之一的患者由于副作用可能无法耐受胆碱酯酶抑制剂^[12]。

2.1.2 NMDA受体拮抗剂

主要为美金刚胺,能竞争性地阻断谷氨酸等兴奋性氨基酸的NMDA受体,可通过帮助受损神经元恢复功能来改善症状,同时

也可能具有防止神经元丢失的神经保护作用。有研究表明美金刚胺可通过加速受损线粒体的清除,从而有助于治疗自噬或有丝分裂底物异常积累的神经退行性变^[13]。在 1 项纳入 44 个试验的系统综述结果显示美金刚胺在轻度 AD 与中重度 AD 中的疗效有明显差异,在中度至重度 AD 患者中,美金刚胺治疗可临床获益,并且与患者是否也服用 AChEI 无关,但美金刚胺对于轻度 AD 尚未发现明显改善作用^[14]。该药临床应用的耐受性很好,副作用较少,会发生轻度的头晕、头痛、嗜睡、便秘和高血压。

2.2 临床应用的其他类型药物 在上述两大类药物之外,其他用于治疗 AD 的药物包括抗氧化剂和自由基清除剂、神经生长因子、抗感染治疗等,其中许多药物对于治疗 AD 的效果和安全性还需临床上进一步研究。AD 患者脑血流量减少,且存在糖、蛋白、核酸、脂质等代谢障碍,也常使用改善脑循环和代谢的治疗以期达到缓解 AD 症状或延缓疾病进展的效果。此类药物主要分为脑循环促进剂和改善脑组织代谢剂两类。脑循环促进剂采用相应的扩血管药,增强脑血液供应,改善 AD 患者的认知功能,代表药物如麦角碱类衍生物二氢麦角碱、尼麦角林、钙离子拮抗剂、银杏叶提取物制剂等。改善脑组织代谢剂代表药物为吡咯烷酮衍生物,如吡拉西坦、奥拉西坦、茴拉西坦、奈非西坦等,此类药物作用于大脑皮质,正向调节谷氨酸 AMPA 受体,改善记忆和思维障碍。

2.3 新药物研发现状

2.3.1 靶向治疗 针对 A β 的靶向治疗包括减少 A β 的生成和聚集、加速 A β 的降解及免疫疗法等。

①减少 A β 生成的药物主要有 α 、 β 、 γ 分泌酶抑制剂和抑制 APP 4 类;②减少 A β 的聚集:目前用于拮抗 A β 聚集的主要药物包括高牛磺酸、ELIND005、褪黑素、凝胶溶素和 D737 和 β 片层阻断肽;③加速 A β 的降解的包括胞浆素、脑啡肽酶、胰岛素降解酶、内皮素转化酶、血管紧张素酶及金属蛋白酶 9;④A β 免疫疗法包括 Bapineuzumab、Gantenerumab、GSK933776a、RN6G、SAR-229910 等;⑤转运金属螯合物:铜/锌螯合剂如氯碘羟喹 (clioquinol)。

针对 Tau 的靶向治疗包括预防过度磷酸化的药物,以及靶向微管稳定性和聚集性的药物。①降低 tau 蛋白磷酸化:咖啡因、Tideglusib、甲硫氨酸和胰岛素等;②阻止 tau 蛋白寡聚化:阿司咪唑、兰索拉唑、亚甲蓝;③加速已聚集 tau 蛋白的降解:姜黄素;

④Tau 蛋白免疫疗法:抗 tau 蛋白低聚物的单克隆抗体。

2.3.2 基因治疗 目前已知与 AD 有关的 4 种基因:淀粉样前体蛋白 (APP)、早老素-1 (PS-1)、早老素-2 (PS-2) 和载脂蛋白 E (ApoE) 基因。

2.3.3 植物药物 目前发现治疗 AD 可能有效的药物有黄皮酰胺、芹菜甲素、人参皂苷、党参总碱等,以肉苁蓉提取物制成的冲剂也能显著改善认知功能。其他有效的单味药有西洋参、鹿茸、灵芝、红景天、酸枣仁、丹参、石菖蒲、钩藤、天麻、远志、茯苓等多种。还有药食两用的枸杞、玫瑰、核桃等。从天然植物中寻找有效成分的研究仍在进行中。同时对植物有效成分的提取也是目前研究的方向,目前可作为 AD 治疗候选药物的植物或有效成分还有迷迭香、厚朴、苎麻、当归、菖蒲、甘草苷、姜黄素、刺藤碱、高良姜等^[15]。

此外,我国自主研发的一种以海藻提取物为基础的海洋寡糖 GV-971,在 3 期临床试验中表现出认知改善作用,并认为可通过抑制肠道营养不良及相关的苯丙氨酸/异亮氨酸积累,控制神经炎症并逆转认知障碍,在 AD 的治疗上有一定潜力^[16]。

2.3.4 AD 的医疗食品 有些营养药物被认为具有改善 AD 病情作用,如磷脂酰肌氨酸,是神经细胞膜的主要成分,不仅能滋养大脑,还能改善大脑功能,缓解精神压力,提高认知、记忆和反应力^[17],称为“脑营养素”。Axona 是轴索的活性成分,主要从椰子油中加工的辛酸(中链脂肪酸)可经过肝脏代谢形成酮体而提供脑细胞能量^[18]。

3 未来药物治疗的发展方向

3.1 早诊断早治疗 目前 AD 早期诊断主要基于脑脊液和神经影像学生物标志物,目前药物研究一般都是针对临床已确诊的疾病进行的,但许多研究发现,与痴呆相关的病理变化在临床综合征出现前几年就已发生。因此,针对临床前阶段进行相应的药物研发可能更有益。提供早期诊断的技术是在临床试验中检验这一理论的关键,有助于在症状前阶段进行试验。如果可以实现 AD 更早诊断,药物治疗可能会有更好的疗效,甚至在现有减缓症状的基础上,实现抑制甚至逆转病程进展。

3.2 精准药物研发 精准医疗需要精准的药物研发。抗 AD 药物研发应包括正确的靶点、正确的药物、正确的生物标志物、正确的参与者和正确的试验等方面。在目前 AD 药物研发中确定“正确的靶点”

是最欠缺的,由于 AD 机制尚未清楚,目前靶点的选择可能并不全面或正确。研发的药物的安全性和耐受性也是重点,现在 AD 常规治疗药物,不良反应较明显,因而研发安全性更高的药物也是研发的重点。生物标志物在药物的研发中十分重要,在 AD 试验中,需要生物标志物来支持诊断。在涉及认知正常个体的预防试验中,使用遗传特征生物标志物来确定个体的风险状态,或使用状态生物标志物来证明 AD 病理的存在。

4 小结

随着 AD 患病率的上升,以及现有药物治疗的相对不足,开发和实施新的治疗药物迫在眉睫。目前尽管针对 AD 的药物研究取得了一定进展,但距离真正临床应用仍有很长的路要走,从为现有的治疗靶点开发更安全、更有效的候选药物,到开发针对新靶点的分子,研究人员一直在尝试所有可能的方法来缓解 AD,未来神经病理学机制的研究进展可能为 AD 的治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2016 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2016,12(4):459-509.
- [2] ANAND A, PATIENCE A A, SHARMA N, et al. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease; A comprehensive review [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017,815:364-375.
- [3] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018,25(1):59-70.
- [4] CUMMINGS J, LEE G, RITTER A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline; 2019 [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019,5:272-293.
- [5] HASNAIN M, VIEWEG W V. Possible role of vascular risk factors in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Curr Pharm Des*, 2014,20(38):6007-6013.
- [6] FARRIS W, MANSOURIAN S, CHANG Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003,100(7):4162-4167.
- [7] 张营丽,唐伟,王威. 阿尔茨海默病诊断与治疗策略 [J]. *中国老年学杂志*, 2015,35(3):862-864.
- [8] BIRKS J S, HARVEY R J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease [J]. *Database Syst Rev*, 2018(6):

- CD001190. DOI:10.1002/14651858. CD001190.
- [9] CHEN R, CHAN P T, CHU H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017,12(8):e0183586. DOI:10.1371/journal.pone.0183586. eCollection 2017.
- [10] SZETO J Y Y, LEWIS S J G. Current treatment options for alzheimer's disease and parkinson's disease dementia [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2016,14(4):326-338.
- [11] DAMAR U, GERSNER R, JOHNSTONE J T, et al. Huperzine A as a neuroprotective and antiepileptic drug: a review of preclinical research [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016,16(6):671-680.
- [12] BRIGGS R, KENNELLY S P, O'NEILL D. Drug treatments in Alzheimer's disease [J]. *Clin Med (Lond)*, 2016,16(3):247-253.
- [13] HIRANO K, FUJIMAKI M, SASAZAWA Y, et al. Neuroprotective effects of memantine via enhancement of autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,518(1):161-170.
- [14] MCSHANE R, WESTBY M J, ROBERTS E. Memantine for dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019,20(3):CD003154. PMID:12917950.
- [15] ANAND A, PATIENCE A A, SHARMA N. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease; A comprehensive review [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017,815:364-375.
- [16] WANG X, SUN G, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J/OL]. *Cell Res*, 2019 [2019-09-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sodium+oligomannate+therapeutically+remodels+gut+microbiota+and+suppresses+gut+bacterial+amino+acids-shaped+neuroinflammation+to+inhibit+Alzheimer%27s+disease+progression>. DOI:10.1038/s41422-019-0216-x.
- [17] AMADUCCI L, CROOK T H, LIPPI A, et al. Use of phosphatidylserine in Alzheimer's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1991,640(1):245-249.
- [18] THAIPIISUTTAKUL P, GALVIN J E. Use of medical foods and nutritional approaches in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Clinical Practice (London, England)*, 2012,9(2):199.

(收稿日期:2019-09-25)