

阿尔茨海默病相关药物靶点和临床治疗进展

林婷婷, 詹亚熹, 付书梅, 毕丹蕾, 申 勇

(中国科学技术大学生命科学学院, 脑资源库暨神经退行性疾病研究中心, 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院),
脑衰老及脑疾病研究中心, 合肥微尺度物质科学国家研究中心, 安徽合肥 230027)

摘要: 阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD), 俗称老年痴呆症, 是一类典型的神经退行性疾病, 是导致认知障碍的主要原因。目前阿尔兹海默病的发病机制仍不清楚。AD的典型病理特征是患者大脑中出现 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid-}\beta$, $\text{A}\beta$)聚集形成的老年斑、tau蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结、神经元及突触的功能失调、大脑中的长期慢性炎症, 最终发生退行性病变等。因此人们针对其病理特征提出了四大阿尔兹海默症发病机制假说, 即 $\text{A}\beta$ 假说、tau蛋白假说、神经递质失调假说以及慢性炎症假说。基于这些假说, 科研工作者开发了大量基于不同病理机制的药物。本文将重点展示近四年来备受瞩目的阿尔兹海默病治疗药物的研究进展和临床试验结果, 并总结探讨基于不同病理机制的药物研发的最新进展。综合阿尔兹海默病药物的研发情况可以使科研工作者更好地了解药物研发的困难, 从而揭示药物研发的正确方向, 同时也可以为阿尔兹海默病发病机制的探究提供有价值的线索。

关键词: 阿尔兹海默病; 药物研发; 临床试验

中图分类号: R971 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.0253-2778.2018.10.009

引用格式: 林婷婷, 詹亚熹, 付书梅, 等. 阿尔兹海默病相关药物靶点和临床治疗进展[J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 48(10): 825-837.

LIN Tingting, ZHAN Yaxi, FU Shumei, et al. The progress of drug discoveries for Alzheimer's disease[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2018, 48(10): 825-837.

The progress of drug discoveries for Alzheimer's disease

LIN Tingting, ZHAN Yaxi, FU Shumei, BI Danlei, SHEN Yong

(Neurodegenerative Disorder Research Center and Brain Bank, School of Life Sciences,
Institute on Aging and Brain Disorders, The First Affiliated Hospital of USTC(Anhui Provincial Hospital),
Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale,
University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

收稿日期: 2018-06-27; **修回日期:** 2018-08-06

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(31530089), 中国科学院 B 类先导培育项目(XDPB10), 安徽省自然科学基金青年项目(1808085QH278)资助。

作者简介: 林婷婷, 女, 1995 年生, 硕士生。研究方向: 神经退行性疾病。E-mail: ltt5@mail.ustc.edu.cn

通讯作者: 申勇, 博士/教授, 中国科学技术大学神经退行性疾病研究中心暨脑资源库主任, 中国科学技术大学附属第一医院脑衰老及脑疾病研究中心主任, 合肥微尺度物质科学国家研究中心成员, 教育部“长江学者奖励计划”特聘讲座教授, 中组部“千人计划”入选者。申勇教授在回国工作之前任美国 Roskamp 研究所脑疾病研究及治疗中心主任、资深科学家, 及佛罗里达州立大学医学院神经病学系教授。获得过阿尔兹海默病领域里的“先锋奖”和“老年退行病杰出贡献奖”以及中国阿尔兹海默病 2015 年科学人物奖等多项奖项及荣誉称号。在 Nature Medicine, JAMA, Neuron 等国际学术期刊发表 100 多篇有关神经发育疾病、神经退行性疾病的分子机制及病理, 神经免疫等方面的文章。主要研究方向: ①神经退行性疾病和精神疾病的分子机制研究包括脑内基因表达调控和新基因的发现; ②神经退行性疾病和精神疾病治疗靶点的分子病理学鉴定以及药物发现; ③脑疾病的临床诊断性标记物。E-mail: yongshen@ustc.edu.cn



Abstract: Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease, is the major cause of dementia. The pathological hallmarks of AD include senile plaques aggregated by amyloid- β ($A\beta$), neurofibrillary tangles formed by hyperphosphorylated tau, neuron dysfunction and degeneration, and chronic inflammation in the brain. Based on these pathologies in the AD brain, there are four pathogenic hypotheses for AD. Correspondingly, drug discoveries have also been focused on the signaling pathways related to the hypotheses. This mini review summarized the progress of drug discoveries and clinical trials of AD, highlighted the recent breakthroughs in the past 5 years, and discussed the limitations in the field.

Key words: Alzheimer's disease; drug discovery; clinical trial

0 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 俗称老年痴呆症, 是导致认知障碍的最主要原因。在疾病过程中, 患者逐渐丧失记忆及思考能力, 最终失去自主行为能力。阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病, 典型的病理特征是患者大脑中出现 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , $A\beta$) 聚集形成的老年斑、tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结、神经元及突触的功能失调以及大脑中的长期慢性炎症, 最终发生退行性病变更。虽然阿尔茨海默病的发病机制仍不清楚, 但针对这几大神经病理特征, 人们提出了四大假说, 即 $A\beta$ 假说、tau 蛋白假说、神经递质失调假说以及慢性炎症假说。针对 AD 的不同假说, 科研工作者们开发了大量基于不同病理机制的药物。2015 年 8 月, 我们在《中国药理学与毒理学杂志》发表了综述文章《阿尔茨海默病的可能药物靶点和临床治疗研究进展》^[1]。文中, 我们集中总结探讨了在阿尔茨海默病的药物及临床治疗领域的主要现状和研究进展。然而, 在之后的这四年间, 科学家及研发工作者们从未停止努力。我们在本文中重点探讨了其中最为令人瞩目的几项临床试验。此外, 我们也在文献^[1]的基础上, 更新了基于不同病理机制的药物研发的最新进展 (表 1~表 4) (加粗字体为更新的信息)。

1 AD 治疗药物研发新进展: 挫折和希望

继辉瑞和强生的 $A\beta$ 单抗 Bapineuzumab 的大型 III 期试验失败告终之后^[2], 2016 年 11 月 23 日美国制药公司礼来对外正式宣布, 其基于 β -淀粉样蛋白假说研发的一类单抗药物 Solanezumab 针对轻度痴呆患者开展的大型 III 期临床实验失败^[3-4]。这次失败不论是对医学界还是 AD 病人来说无疑都是“晴天霹雳”。这一长达十年、投入数亿美元, 被广大研究者和 AD 患者寄予深厚期望的药物的失败深刻地让

各界人士意识到 AD 药物研发的艰巨, 以及人们对 AD 的很多疾病机制仍然不清楚, 还需要政府和制药公司较大的资金及人员投入。

Solanezumab 的折戟之后, 2017 年 2 月默沙东也宣布停止 BACE 抑制剂 Verubecestat 治疗轻度至中度 AD 的 II/III 期临床试验^[5]。由礼来和阿斯利康合作开发的一种同类药物 Lanabecestat (AZD3293) 虽于 2016 年 8 月被 FDA 授予快速通道地位, 但在今年 6 月依然宣布中止其 III 期实验^[6]。不幸的是, 这些个例不是偶然, AD 的药物研发失败名单还有很长。

这些被寄予厚望的基于淀粉样蛋白理论药物的暂时失利, 使人们哀叹地发问阿尔兹海默病是否是“无药可治”? 更深层次的讨论中则引发了药物研发人员对蛋白淀粉样假说的质疑或修正。批评者认为各大药厂基于淀粉样蛋白假说研发药物的失败已经表明了该理论无法全面指导临床药物研发, 而支持者认为该假说是目前的主流观点, 虽然历经挫折但针对其研发药物仍是正确的方向。

争论还在继续, 与此同时不仅仅是淀粉样蛋白理论的药物研发失败, 近几年里基于其他假说研发的药物也同样都遭遇了滑铁卢。目前除传统的神经递质类药物有限改善一些表面症状外, 尚无研发成功的 AD 药物上市, AD 治愈的曙光仍然有些遥远。

2016 年 9 月以 Tau 蛋白为靶点的新药——TauRx 的 TRx0237 在 AD 协会国际会议中公布了其 III 期临床试验结果。结果表明, 与安慰剂相比, TRx0237 与另一种 AD 治疗药物 (多奈哌齐) 联用时并未改善患者的认知功能。TauRx 表示计划继续跟进 TRx0237 单独应用时的疗效, 目前仍处于 III 期试验中^[7-8]。其后另一种神经递质类药物——Axovant 公司的 Intepirdine 也在临床试验中遗憾失败。2018 年 1 月 8 日, Axovant 公司表示计划根据研究的结果, 停止 5-HT₆ 抑制剂 Intepirdine 的开发^[9]。该公司称相比安慰剂, Intepirdine 的后期临床试验

MINDSET 研究未能提高轻度至中度 AD 患者的日常生活认知能力。同样地,基于最新的 AD 假说——炎症假说开发的抗炎药物(其中大部分是非甾体类抗炎药物例如罗非昔布、普奈生等)也无一例外地在临床试验中未能出现改善或延缓 AD 进程的作用。

尽管 AD 药物具有庞大的市场,但 AD 药物研发的高失败率,各大药厂的“前车之鉴”以及大量人力物力的投入使得各大药企对 AD 药物的研发开始保有谨慎态度。2018 年 2 月,全球最大制药公司辉瑞发表声明,宣布他们将结束目前进行中的神经学类疾病研究项目,主要集中在阿尔茨海默症及帕金森症(Parkinson's disease, PD)的潜伏期、I 期、II 期的早期临床试验中。这一消息对于 AD 药物研发现状来说无疑是雪上加霜的打击。

AD 药物的研究路上荆棘丛生,但是仍有许多公司和科研者在奋勇前行。

Solanezumab 的折戟并未使礼来公司放弃对 AD 药物的研究。该公司在 2016 年底与另一制药公司阿斯利康结成了合作联盟,双方将针对阿尔茨海默症治疗药 MEDI1814 进行合作研究。MEDI1814 可以选择性地与淀粉样 A β 42 结合,降低 A β 斑块的聚积和形成,在前期研究中具有良好的应用前景。2016 年百健公司也公布了与 Solanezumab 具有相同机制的 Aducanumab 的早期临床研究数据,该年 9 月份《自然》杂志以封面文章报道了 Aducanumab 的早期试验结果:在为期 1 年的 Ib 期临床试验中,给药组的病人脑内的淀粉样斑块大小和数量明显下降,并且下降程度与剂量显著相关。此外, Aducanumab 也在目前的试验中显示出了良好的安全性^[10]。这些积极结果使其成为目前最富有希望的 AD 药物,也使 Aducanumab 获得了 FDA 快速通道认定,加速了 Aducanumab 的研究开发,目前其处于临床 III 期试验中。另一类抗淀粉样蛋白 A β 抗体,罗氏的 Crenezumab 和 Gantenerumab,这两类药物曾因为治疗效果和安全性而中止实验,但罗氏并未放弃这两个药物,在今年 6 月,罗氏宣布这两种药物的 II / II 期临床试验仍在展开^[11-12], III 期结果预计到 2020 年获得。罗氏的这两个药物给 AD 研发带来了极大的希望。除了这些 AD 药物的研发外,2018 年 2 月强生公司表示将与宾夕法尼亚大学合作,就其 AD 抗体药物同该机构的腺体病毒(AAVs)进行联合给药开发。强生计划利用 AAVs 递药系统触发治疗性抗体在脑中的表达以达到克服血脑屏障的作用,实现在 AD 药物给药方面的突破。这一合作提供

了 AD 药物研发领域的新方向。

虽然,在 AD 药物研发的道路上我们遭遇了一系列的挫折,但是,近期也有一些药物公司公布了临床试验的最新进展。比如,上海绿谷制药、中国海洋大学以及中国科学院上海药物研究所联合开发的甘露寡糖二酸(GV-971)通过了 III 期临床试验。GV-971 的主要作用机制为抑制患者脑内炎症。在为期 36 周的随机双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验中, GV-971 可以显著改善 AD 患者的认知功能,且未出现毒副作用。此外,百健艾迪及日本卫材药业宣布 A β 抗体 BAN2401 通过临床 II 期实验。该临床试验为随机双盲、安慰剂对照,共涉及 856 名早期 AD 患者。在为期 18 个月的临床试验之后,患者大脑中 A β 斑块数目显著下降,同时,认知能力的衰退也显著改善。这又给 AD 的新药研发带来一线曙光。这些都有可能成为我国甚至是国际上第一个治疗 AD 疾病的药物。全世界都在期待着详细临床试验内容的公布。

2 结论与展望

综合 AD 药物的研究的重大事件,我们不难看出 AD 药物研发的困境主要在于以下三点:①现有的假说机制无法完全揭示 AD 的发病机制,导致针对某一机制研发药物困难重重;②AD 的复杂病理机制和临床表现很难找到合适的动物模型,因此绝大多数药物在动物体有效时转入临床试验却未能出现预期效果;③药物缺乏临床应用指标,由于人脑结构的特殊性如血脑屏障等导致药物难以通过,也易产生不良反应等非预期结果。有困境也有希望,我们相信随着科技的发展,AD 药物的研发桎梏将被科研工作者一一打破。目前已有许多新技术开始应用于 AD 机制探索和药物研发过程。例如,高通量筛选技术提高了寻找新型药物的效率;CRISPR/Cas 等新型基因编辑技术的兴起加速了转基因小鼠的构建效率,这将有助于建立能较好反映 AD 患者病理情况的 AD 模型小鼠。同时,新的技术手段也被用于 AD 早期诊断与后期干预。随着在体脑部成像技术的发展,在体脑部成像技术结合生物标志物将有可能实现早期 AD 诊断。另外,利用扫描超声短暂打开血脑屏障可以显著降低 AD 模型小鼠大脑中 A β 的含量。这些新的技术都为 AD 的临床治疗带来了希望。最后,AD 药物研发之路漫长且艰辛,但我们相信,科研工作者的努力将会为治愈 AD 带来希望。

表 1 神经递质类药物临床研究^[13-14]
Tab.1 Clinical study on neurotransmitter drugs^[13-14]

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
扎利罗登	SR 57746A	赛诺菲	终止 (Ⅲ期)	5HT1-A 受体拮抗剂	Ⅲ期无统计学意义	未见相关报道	小分子
2-丙基戊酸钠	Depakote, Depakene, Valproic acid, Divalproex sodium	雅培实验室	Ⅲ期 (暂停)	提高抑制性神经递质 GABA 受体的水平和功能	未能延迟躁动或精神病的出现和认知功能的下降	疲劳、恶心、呕吐、颤抖等	小分子
SUVN-G3031		Suven Life Sciences 公司	I 期	组胺 H3 受体拮抗剂	未见相关报道	未见相关报道	小分子
SUVN-502		Suven Life Sciences 公司	Ⅱ期	5-HT ₆ 受体拮抗剂	Ⅱ期结果未公布	未见相关报道	小分子
S47445	CX1632	皮层制药	终止 (Ⅱ期)	谷氨酸 AMPA 受体激动剂	无统计学意义	未见相关报道	小分子
S 38093		施维雅药厂	终止 (Ⅱ期)	组胺 H3 受体拮抗剂	缺乏有效性法	未见相关报道	小分子
Piromelatine	Neu-P11	Neurim 制药	Ⅱ期	褪黑激素受体 MT ₁ /MT ₂ /MT ₃ 和 5-HT _{1A} /1D 受体兴奋剂, 5-HT _{2B} , P2X ₃ , TRPV1 受体的低亲和力阻抗剂	大鼠认知功能改善; 在二期临床试验中, 改善了患者各项睡眠参数	未见相关报道	小分子
哌马色林	Nuplazid, ACP-103,	阿卡迪亚制药	Ⅱ期	5-HT _{2A} 受体拮抗剂	未见相关报道	未见相关报道	小分子
PXT864	PXT00864	Pharnext 公司	Ⅱ期	恢复兴奋性谷氨酸能和抑制性甘氨酸与 GABA 活性之间的平衡	未见相关报道	未见相关报道	小分子
Lumateperone	ITI-007	百时美施贵宝、 Intra-Cellular Therapies 公司	Ⅲ期	5-HT _{2A} 受体拮抗剂	未见相关报道	未见相关报道	小分子
Intepirdine	RVT-101, SB 742457, GSK 742457	Axovant Sciences	Ⅲ期 (终止)	5-羟色胺受体拮抗剂	无统计学意义	未见相关报道	小分子
GSK239512		葛兰素史克	终止 (Ⅱ期)	组胺 H3 受体拮抗剂	改善情景记忆	头晕、头痛和睡眠问题	小分子
Dimebon	Dimebolin, Latrepidine, PF-01913539	Medivation	终止 (Ⅲ期)	阻断 H1 受体活性	无显著效应	未见相关报道	小分子
BI 409306	SUB 166499	勃林格殷格翰	Ⅱ期	抑制磷酸二酯酶 9A			小分子
ABT-288		艾伯维	终止 (Ⅱ期)	组胺 H3 受体拮抗剂	无统计学意义	失眠、恶心、头晕	小分子
AVP-768		Avanir 制药、 音乐会制药公司、 大家制药、	Ⅲ期	NMDA 受体拮抗剂	未见相关报道	未见相关报道	小分子

续表 1

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
四氢孕酮	3 α , 5 α -tetrahydroprogesterone, 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one		I 期	抑制神经细胞的 GABA-A 受体	提高小鼠神经细胞再生、减小淀粉样斑块、改善学习、记忆能力	未见相关报道	小分子
阿立哌唑	Abilify, BMS-337039	百时美施贵宝、大冢制药	III 期	多巴胺和 5-羟色胺 1A 受体的部分激动剂, 以及 5-羟色胺 2A, α 1 肾上腺素能受体和其他受体的拮抗剂。			小分子
多奈哌齐	Aricept TM	卫材药业、辉瑞制药	已批准	抑制乙酰胆碱酶, 增强乙酰胆碱能递质传递	延缓 AD 病患认知障碍	腹泻、恶心、呕吐、头昏嗜睡、乏力、尿失禁等	小分子
加兰他敏	Razadyne TM , Nivalin [®]	杨森、奥托-迈克尼尔制药、Sanochemia AG 公司、Shire 公司、Takeda 公司	已批准	抑制乙酰胆碱酶	改善认知障碍	腹泻、恶心、呕吐、头昏、失眠、易怒等也见报道	小分子
美金刚	Ebixa TM , Namenda TM , Axura [®] , Akatinol [®] , Mema [®]	森林实验室、灵北公司	已批准	NMDA 受体非竞争性拮抗剂	改善认知障碍	乏力、血压升高、头昏头痛、便秘、嗜睡等	小分子
利伐斯的明	Exelon TM	诺华制药	已批准	抑制乙酰胆碱酶和丁酰胆碱酯酶	改善认知障碍	腹泻、恶心、呕吐、无食欲、抑郁、头昏、乏力、失眠等	小分子
他克林	Cognex TM	辉瑞制药、盐野义制药	已批准	抑制乙酰胆碱酶	改善认知障碍	因肝毒性而逐渐被其他乙酰胆碱酶抑制剂替代	小分子
GLN-1062	Memogain	Galantos 制药、Neurodyn 制药	I 期	抑制乙酰胆碱酶	提高患者警觉性和短期记忆能力	恶心	小分子
ABT-126		艾伯维制药	II 期	激活 α 7-烟碱型乙酰胆碱受体	低剂量无效; 剂量增加时病患记忆能力改善	头痛、恶心等	小分子
AVP-923	Nuedexta, Zenvia	大冢制药	IV 期	其他神经递质	NMDA 受体拮抗剂	心血管及有过肝炎的病患禁用	小分子

续表 1

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
ORM-12741		奥立安制药	II 期	α_2c 肾上腺素受体拮抗剂	对记忆能力改善作用较少但具有统计学差异	未见相关报道	小分子
PF-05212377	PF-5212377, WYE-103760, SAM-760	辉瑞制药	II 期	5-羟色胺受体 6 拮抗剂	被认为能改善病患学习记忆能力缺陷	未见相关报道	小分子
Sembragiline	RO4602522、 RG1577	Evotech 制药、 罗氏制药	II 期	单胺氧化酶 B 拮抗剂	安全,减少病患脑中淀粉样斑块周围的过氧化氢含量	未见相关报道	小分子
R-pramipexole	RPPX, Dexpramipexole, KNS760704, BIIB 050	百健、Knopp 生物科学公司、 弗吉尼亚 联邦大学	II 期	多巴胺受体激动剂, 抗氧化作用	安全	未见相关报道	小分子
Riluzole	Rilutek [®] , RP 54274	赛诺菲	II 期	确切机制未知,但能 调节谷氨酸神经递 质传递、抑制电压门 控钠离子通道	未见相关报道	视力模糊、 呼吸困难、 虚弱、眩晕、 肠胃不适等	小分子
Brexipiprazole	OPC 34712	灵北公司、 大冢制药	III 期	多巴胺 D2 受体激 动剂	未见相关报道	未见相关报道	小分子
Encenicline	EVP-6124, MT-4666, α_7 -nAChR agonist	FORUM 制药、 三菱田边制药	III 期	选择性激活 α_7 -烟碱 型乙酰胆碱受体	II 期临床试 验中,最高剂 量组显示注 意力、语言流 利程度、执行 能力等得到 改善	未见严重不 良反应报道	小分子
Idalopirdine	Lu AE58054, SGS 518	礼来公司、 灵北公司、 大冢制药	III 期 (终止)	5-羟色胺受 体 6 拮抗剂	逆转 AD 模 型小鼠的认 知障碍,且呈 剂量依赖性; II 期临床试 验有改善认 知的倾向,但 不具统计学 意义	未见相关报道	小分子
Prazosin	Prazosin hydrochloride, Vasoflex, Minipress, Hypovase		IV 期	α_1 肾上腺素受体选 择性拮抗剂	动物实验中 能抑制炎症、 阻止改善记 忆能力缺陷 恶化	虚弱、疲劳、 头痛、恶心	小分子

表 2 靶向 tau 蛋白相关临床研究^[13-14]
Tab.2 Clinical study on drugs targeting pathological tau protein^[13-14]

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
RO 7105705	RG 6100	AC Immune 公司、 基因泰克、罗氏	I 期	被动免疫疗法	I 期临床试验正在 进行,未见相关 报道	未见相关报道	疫苗
C2N 8E12	ABBV-8E12	艾伯维	II 期	被动免疫疗法(可识 别胞外聚集的病态 的 tau 蛋白)	II 期临床试验正在 进行,未见相关 报道	未见相关报道	疫苗
BIB092	BMS-986168, IPN007	百健艾迪、 百时美施 贵宝公司	II 期	被动免疫疗法(人源 化 IgG4 单克隆 anti- tau 抗体)	II 期临床试验正在 进行,未见相关 报道	未见相关报道	疫苗
AADvac-1	Axon peptide 108 conjugated to KLH	Axon 神经 科学公司	II 期	主动免疫疗法(疫 苗)	II 期临床试验正在 进行,未见相关 报道	未见相关报道	疫苗
ACI-35		杨森	I 期	针对磷酸化 Tau 蛋 白异构体的的主动 免疫(疫苗)	Tau 模型小鼠实 验中证实安全并 能改善相关症状	未见相 关报道	脂质体包 裹疫苗
TPI 287		Cortice 生物科学	I 期	不明	未见相关报道	未见相关报道	小分子
TRx0237	四甲基蓝 (Methylene Blue), Tau 聚积抑制剂, TML-X	TauRx 公司	III 期 (终止)	抑制 tau 聚集并溶解 聚集的 tau 蛋白	II 期临床试验显 示病患认知障碍 显著改善	未见相关报道	小分子

表 3 以 A β 为靶点的相关临床研究^[13-14]
Fig.3 Clinical study on drugs targeting A β pathological^[13-14]

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
Bapineuzumab	AAB-001	辉瑞、 杨森制药	III 期 (终止)	A β 被动免疫	CSF 中 P-Tau 有降低 趋势,但 A β 和总 Tau 水平没有治疗差异	深静脉血栓形成、 晕厥、癫痫发作、 呕吐、高血压、体 重减轻、皮肤裂 伤、步态障碍、肌 肉痉挛和肺栓塞 的发生率提高	抗体
Verube- cestat	MK-8931, MK-8931-009, BACE 抑制剂	默克	III 期 (终止)	BACE1 和 BACE2 抑制剂	无显著性作用	未见相关报道	小分子
UB 311		联合神经 科学公司	II 期	A β 主动免疫	安全,耐受性良好	未见相关报道	抗体
Ponezumab	PF-04360365	辉瑞	终止	A β 被动免疫	无显著性作用	安全	抗体
PF-06751979		辉瑞	终止	BACE 1 抑制剂	安全且耐受性良好, 并且以剂量依赖性 方式降低血浆 和 CSF A β	未见相关报道	小分子
PF-06648671		辉瑞	终止	γ -分泌酶调节剂	360 mg 的单剂量下 具有良好的耐受性, 并剂量依赖性地降 低了血浆 A β 40 和 A β 42	未见相关报道	小分子
Octagam [®] 10%	静脉注射免 疫球蛋白, newgam	Octapharma	暂停	A β 被动免疫	无显著作用	未见相关报道	抗体

续表 3

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
Lu AF20513		H. Lundbeck, 大冢制药有限公司	I 期	A β 主动免疫	未见相关报道	未见相关报道	抗体
Lanabecestat	AZD3293, LY3314814, BACE 抑制剂	阿斯利康制药有限公司, 礼来	III 期	BACE1 抑制剂	耐受性良好, 并导致血浆和脑脊液中 A β 的长期减少		小分子
LY3202626	BACE 抑制剂	礼来	II 期	BACE1 抑制剂	剂量依赖性降低血浆和 CSF 中的 A β 40 和 A β 42	没有不良状况	小分子
LY3002813	N3pG-A β 单克隆抗体	礼来	I 期	A β 被动免疫	该抗体具有强免疫原性	10 mg / kg 剂量的 37 名患者中有 6 名患者出现寒战、潮红、头晕、皮疹、发热以及血浆中的抗药物抗体反应	抗体
Gammagard [®]	静脉注射免疫球蛋白, IVIg	百特医疗保健	终止	A β 被动免疫	无统计学显著性		抗体
GSK933776		葛兰素史克 (GSK) 暂停		针对 A β 肽 N-末端的人源化小鼠 IgG1 单克隆抗体, 其 Fc 区经过改造以减少 FC-受体结合和补体活化	CSF A β 从 6% 降至 12%. 血浆测量显示 A β 水平增加, 但 CSF tau 没有显著变化		抗体
Epigallocatechin Gallate (EGCG)	Sunphenon EGCg	Taiyo International	II, III 期	调节 α -分泌酶	结果未公布		膳食补充剂
Elenbecestat	E2609, BACE 抑制剂	Biogen, 卫材有限公司	III 期	BACE 抑制剂	I 期试验显示血浆中 A β 水平降低; II 期试验显示前驱期组的基线变化, 用于预防老年痴呆症的综合评分 (ADCOMS), 次要结果包括海马萎缩和脑脊液生物标志物, 以及轻度 AD 组 ADCOMS 的变化.		小分子
AN-1792	AIP 001	杨森, 辉瑞	终止	A β 被动免疫	在第 1 阶段或第 2a 阶段接受 AN-1792 的患者的死后病理检查显示该疫苗已明显清除了脑部的斑块	6% 接受过治疗的患者出现无菌性脑膜炎	抗体
CT1812		Cognition Therapeutics Inc.	I, II 期	σ 2 受体的小分子配体	具有良好的耐受性		小分子
CNP520	BACE 抑制剂	安进公司, 诺华制药公司	II, III 期	BACE 抑制剂		未见相关报道	小分子

续表 3

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
Bexarotene (蓓萨罗丁)	Targretin®	Ligand Pharmaceuticals 公司, ReXceptor 公司 辉瑞,	II 期	辅助形成 ApoE 脂蛋白	ApoE4 非携带者中 发现区域淀粉样蛋 白减少		小分子
Azeliragon	PF-04494700, TTP488	TransTech 制药公司, vTv 治疗 有限公司	III 期	RAGE 抑制剂		未见相关报道	小分子
Aducanumab	BHIB037	百健	III 期	A β 被动免疫	脑 A β 水平降低	轻度或中度的头 痛、腹泻和头晕, 可能与研究药物 有关,但与剂量 无关	抗体
ALZT-OP1	色甘酸钠、 布洛芬	AZTherapies 公司	III 期	抑制体外 A β 单体的 聚集,并降低体 内外周给药后脑内 可溶性 A β 水平	治疗紧急不良情况	未见相关报道	小分子
ABvac 40		Araclon Biotech	II 期	作用于 A β 40C 末端	基本安全	注射部位肿胀,头 痛和红斑可能与 免疫治疗有关,但 无血管性水肿或 微出血症状	抗体
AZD3293	LY3314814	阿斯利康、 礼来	II, III 期	BACE1 抑制剂	安全,有效减少脑脊 液中 A β 含量		小分子
BI 1181181	VTP 37948	Vitae 制药	I 期 (终止)	BACE1 抑制剂	安全,有效减少脑脊 液中 A β 含量,第三 阶段在调查参与者的 皮肤反应后置于 搁置状态,第四阶段 I 试验被撤销	某些受试者出现 皮肤反应	小分子
E2609		百健、卫材药业	I 期		口服剂量 200 mg 以 内是安全的,有效降 低血浆和脑脊液中 的 A β 含量	可接受的头痛、 眩晕	小分子
MK-8931	MK-8931-009	默克	III 期	BACE1 抑制剂	基本安全,可以降低 AD 病人脑脊液中 A β 的浓度	未见相关报道	小分子
EVP-0962	EVP 0015962	FORUM 制药	II 期	γ -分泌酶调节剂	动物实验证明可以 减 A β 42, 淀粉样斑 块以及神经炎症,改 善记忆		小分子
NIC5-15	Pinitol, D-Pinitol, 3-O-Methyl-D- chiro-inositol	Humanetics 制药	II 期	γ -分泌酶调节剂	安全,维持认知能力	未见相关报道	小分子, 补剂
JNJ-54861911	BACE 抑制剂	杨森, Shionogi 制药	III 期	APP 加工调节剂, 通过酶 BAC 抑制 APP 切割	剂量依赖性地降低 A β 1-37, A β 1-38, A β 1- 40 和 A β 1-42, 认知 功能下降的减缓	安全且耐受性 良好	小分子

续表 3

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
PBT2	PBT-2	Prana 生物技术	II 期	维持细胞内铜锌动态平衡, 减少 A β 聚集	降低 AD 病人脑脊液中 A β 的浓度, 但对血浆中 A β 的浓度无影响. 淀粉样蛋白成像数据表明与安慰剂相比, PBT2 无明显减少斑块的作用.	无显著不良反应	小分子
ELND005	AZD-103, Scyllo-inositol, cyclohexane-1, 2,3,4,5,6-hexol	伊兰、Speranza 公司	II 期		安全, 有效减少淀粉样斑块和 A β 造成的神经毒性, 数据支持最严重的症状治疗组	感染几率高, 9 例可能相关的死亡. 500mg/d 的剂量减少脑脊液中 A β 含量, 但是会导致跌倒, 抑郁和意识模糊等不良反应.	小分子
AAB-003	PF-05236812	杨森, 辉瑞	I 期 (终止)	A β 被动免疫	结果未公布	未见报道	抗体
ACI-24	Pall-15 acetate salt	AC Immune SA	I / II 期	A β 主动免疫	第一个在唐氏综合症中被评估用于治疗阿尔茨海默病的抗 A β 疫苗, 试验将招募 21 三体患者, 并使用 ACI-24 治疗一年, 并随访一年, 旨在检测安全性, 耐受性和免疫原性结果未公布	未见报道	抗体
Aducanumab	BIIB037	百健艾迪	I 期	A β 被动免疫	项临床 I 期试验正在招募被试, 另一项临床 I 期试验尚未招募被试, 两项试验旨在检测药物在 AD 病人中的安全性和耐受性	头痛、腹泻、头昏	抗体
Affitope AD02		AFFiRiS AG	II 期	A β 主动免疫	2014 年公司透露的非常有限的信息显示药物未达到预期效果, 后续跟踪研究可能会进行	基本安全, 耐受性良好	抗体
BAN2401		百健艾迪, 卫材药业	II 期	A β 被动免疫	一项随机双盲、安慰剂对照的临床 II 期试验显示该抗体显著可以减少斑块、改善认知	基本安全, 耐受性良好	抗体
CAD106		诺华	II / III 期	A β 主动免疫	已完成的 5 项临床 II 期试验均显示该疫苗对 AD 患者具有良好的安全性, 且其抗体反应程度可以接受	未见报道	抗体
Gamunex (免疫球蛋白静脉注射液)	Human Albumin Combined With Flebogamma, Human Albumin Combined With Flebogamma	美国基立福公司	II / III 期	通过外周池机制将 A β 从脑脊液中转移至血液中	未见病患血液中 A β 浓度升高, 未见认知障碍改善	未见报道	抗体

续表 3

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
MEDI1814		阿斯利康, 礼来	I 期	A β 被动免疫	一项临床 I 期试验正在进行, 预计于 2017 年结束, 旨在该检测疫苗对轻度至重度 AD 病患的安全性和耐受性	未见报道	抗体
Octagam [®] (人体静脉注射用免疫球蛋白)	Intravenous Immunoglobulin, NewGam	Octapharma	II 期	A β 被动免疫	安全, 但未见认知改善	未见报道	抗体
Crenezumab	MABT5102A, RG7412	基因泰克公司 (罗氏子公司)	III 期	A β 被动免疫	2014 年公布的两项临床 II 期试验结果显示高剂量对轻度 AD 患者的认知有改善趋势; 另外两项临床 II 期试验分别预计于 2017 年和 2020 年结束	已完成的两项临床 II 期试验中有 5 例死亡, 给药组肺炎发生率高于安慰剂组, 分别为 3.2% 和 0.6%	抗体
Gantenerumab	RO4909832, RG1450	中外制药株式会社, 霍夫曼罗氏	III 期	A β 被动免疫	试验正在积极进行中	基本安全, 耐受性良好,	抗体
SAR228810		赛诺菲	I 期	A β 被动免疫	一项临床 I 期试验已结束, 未见结果报道	未见报道	抗体
Solanezumab	LY2062430	礼来公司	III 期	A β 被动免疫	无统计学意义	未见报道	抗体

表 4 炎症相关临床研究^[13-14]Tab.4 Clinical study on drugs targeting inflammation pathological^[13-14]

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
Young Plasma		美国基立福公司, Alkahest, Inc	I 期	通过年轻人输入血浆来恢复衰老的大脑	安全	未见报道	血浆
Neflamapimod	VX-745	EIP Pharma, LLC	II 期	激活小胶质细胞		中枢神经系统的副作用分子	
Naproxen	Aleve [™] , Anaprox [™] , Naprosyn [™]	Procter & Gamble	终止	抑制 COX-1 和 COX-2	不能防止认知衰退患有 AD 家族史的人群中, 1 至 3 年的萘普生预防性治疗不能防止认知衰退, 第三次试验将在 2019 年进行	心血管副作用	小分子
GM-CSF Leukine	Sargramostim, Leukine [®]	Genzyme, Sanofi	II 期	刺激先天免疫系统		没有严重不良情况并且没有 ARIA 的迹象	细胞因子
Etanercept (依那西普)	Enbrel [™]	辉瑞, 安进	II 期	抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的功能	耐受性良好, 临床结果显示无统计学显著差异	胃肠炎、呼吸道和泌尿道感染、咽炎和蜂窝组织炎	蛋白

续表 4

药物	其他名称	公司	进展	靶点及作用机制	当前结果	不良反应	药物类型
CHF 5074		CereSpir™ Incorporated, Chiesi Pharmaceuticals Inc.	II 期 (暂停)	起初报道为 γ -分泌酶调节剂, 后被发现作用于多靶点如小胶质细胞并抑制炎症	恢复神经元新生, 降低病患脑脊液中 CD40 和 TNF- α 浓度	轻微腹泻	小分子
表没食子儿茶素没食子酸酯	Sunphenon EGCg	Taiyo International	II / III 期	抗炎, 抑制可溶性 A β 形成	未见报道	未见报道	补剂
Gamunex (免疫球蛋白 静脉注射液)	Human Albumin Combined With Flebogamma	Grifols Biologicals Inc.	II / III 期	通过外周池机制将 A β 从脑脊液中转移至血液中	未见病患血液中 A β 浓度升高, 未见认知障碍改善	未见报道	抗体
GC 021109		GliaCure	I 期	结合小胶质细胞上的 P2Y6 受体, 增强其噬菌能力	1a 期临床试验已结束, 未见结果报道; 1b 期临床试验正在进行	未见报道	小分子
米诺环素	Arestin, Minocin, Solodyn, Dynacin		II 期	抗炎, 抑制 BACE	已结束, 共 13 名被试参加, 其中 4 名为 AD 患者, 未见明显症状改善	未见报道	小分子
Octagam® (人体静脉注射 用免疫球蛋白)	Intravenous Immuno- globulin, NewGam	Octapharma	II 期	抑制 A β 相关炎症	安全, 但未见认知改善	未见报道	抗体
PQ912		Probiodrug AG	II 期	谷氨酰胺环化酶抑制剂, 抑制 A β 相关炎症	无显著作用	皮肤和胃肠问题	小分子
沙格司亭	Leukine® GM-CSF	Genzyme, 赛诺菲	II 期	激活小胶质细胞对 A β 的免疫应答	安全, 认知改善	未见报道	蛋白
沙利度胺	Thalomid®	Celgene Corporation	II / III 期	抑制 TNF α 释放, 抑制 BACE 表达	未见报道	未见报道	小分子

参考文献 (References)

- [1] 毕丹蕾, 文朗, 熊伟, 等. 阿尔茨海默病的可能药物靶点和临床治疗研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(4): 507-536.
- BI Danlei, WEN Lang, XIONG Wei, et al. Development of potential therapeutic targets of and approaches to Alzheimer disease[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2015, 29(4): 507-536.
- [2] SALLOWAY S, SPERLIN R, FOX N C. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2014, 370:322-333.
- [3] Eli Lilly and Company. Lilly Announces Top-Line Results of Solanezumab Phase 3 Clinical Trial[EB/OL]. (2016-11-23) [2018-06-20]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/lilly-announces-top-line-results-of-solanezumab-phase-3-clinical-trial-300367976.html>.
- [4] Alzforum. End of the EXPEDITION; Solanezumab Results Published [EB/OL]. (2018-01-24) [2018-06-20]. <https://www.alzforum.org/news/research-news/end-expedition-solanezumab-results-published>.
- [5] Merck. Merck Announces EPOCH Study of Verubecestat for the Treatment of People with Mild to Moderate Alzheimer's Disease to Stop for Lack of Efficacy [EB/OL]. (2017-02-14) [2018-06-20]. <https://www.businesswire.com/news/home/20170214006278/en/Merck-Announces-EPOCH-Study-Verubecestat-Treatment-People>.
- [6] AstraZeneca. Update on Phase III clinical trials of lanabecestat for Alzheimer's disease[EB/OL]. (2018-

- 06-12) [2018-06-20]. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-phase-iii-clinical-trials-of-lanabecestat-for-alzheimers-disease-12062018.html>.
- [7] ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study Evaluating TRx0237 in Subjects With Mild Alzheimer's Disease [EB/OL]. (2015-11-02) [2018-06-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689233>.
- [8] FAGAN T. In First Phase 3 Trial, the Tau Drug LMTM Did Not Work, Period [EB/OL]. (2016-07-29) [2018-06-20]. <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/first-phase-3-trial-tau-drug-lmtm-did-not-work-period>.
- [9] Axovant. Axovant announce negative result for interlinein phase 2B headway and pilot phase 2 gait and balance studies; positive trends in efficacy seen in pilot phase2 nelotanserin study [EB/OL]. (2018-01-08) [2018-06-20]. <http://investors.axovant.com/news-releases/news-release-details/axovant-announces-negative-results-intepirdine-phase-2b-headway>.
- [10] SEVIGNY J, CHIAO P, BUSSIÈRE T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 537:50-56.
- [11] ClinicalTrials.gov. CREAD Study: A Study of Crenezumab Versus Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety in Participants With Prodromal to Mild Alzheimer's Disease (AD) [EB/OL]. (2016-11-15) [2018-06-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114657>.
- [12] SPREITZER H. Neue Wirkstoffe - Gantenerumab[J]. *Österreichische Apotheker-zeitung (in German)*, 2014, 23: 55.
- [13] Alzforum. Therapeutics [DB/OL]. [2018-06-20]. <http://www.alzforum.org/therapeutics>.
- [14] ClinicalTrial.gov. Find a study [DB/OL]. [2018-06-20]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>.

(上接第 813 页)

- [12] LI S P, XU H X, YU Y, et al. LncRNA HULC enhances epithelial-mesenchymal transition to promote tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-200a-3p/ZEB1 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42431-42446.
- [13] WAN D, SHEN S, FU S, et al. miR-203 suppresses the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting oncogene ADAM9 and oncogenic long non-coding RNA HULC[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(4): 414-423.
- [14] ZHANG Y, SONG X, WANG X, et al. Silencing of LncRNA HULC enhances chemotherapy induced apoptosis in human gastric cancer[J]. *J Med Biochem*, 2016, 35(2):137-143.
- [15] JIN C, SHI W, WANG F, et al. Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51763-51772.
- [16] YANG X J, HUANG C Q, PENG C W, et al. Long noncoding RNA HULC promotes colorectal carcinoma progression through epigenetically repressing NKD2 expression[J]. *Gene*, 2016, 592(1):172-178.
- [17] SUN X H, YANG L B, GENG X L, et al. Increased expression of lncRNA HULC indicates a poor prognosis and promotes cell metastasis in osteosarcoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3):2994-3000.
- [18] YAN H, TIAN R, ZHANG M, et al. High expression of long noncoding RNA HULC is a poor predictor of prognosis and regulates cell proliferation in glioma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:113-120.
- [19] ZHU Y, ZHANG X, QI L, et al. HULC long noncoding RNA silencing suppresses angiogenesis by regulating ESM-1 via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human gliomas[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 14429-14440.
- [20] PENG W, WU J, FENG J. Long noncoding RNA HULC predicts poor clinical outcome and represents pro-oncogenic activity in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79:188-193.
- [21] PENG W, GAO W, FENG J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(12):346.
- [22] TAUCHER V, MANGGE H, HAYBÆCK J. Non-coding RNAs in pancreatic cancer: challenges and opportunities for clinical application [J]. *Cell Oncol*, 2016, 39(4):295-318.