

大健康与新医疗

BIG DATA Health
and New Medical

2023年
第10
期

上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)



阿尔兹海默病研究现状

编者按

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) ，俗称“老年痴呆症”，是一种严重的神经退行性疾病，患者通常会出现以记忆力衰退、学习能力减弱为主的症状，并伴有情绪调节障碍以及运动能力丧失，极大地影响个人、家庭乃至社会的发展。目前，全球约有 5000 万人罹患阿尔兹海默病。随着人类平均寿命增长，老年化社会加剧，阿尔兹海默病的患病率也在不断上升，预计到 2050 年，阿尔兹海默病患者将增加至 1.5 亿以上。

笔者梳理近期针对阿尔兹海默病的理论研究、诊断研究、治疗研究及药物研发，供读者参考。

目 录

理论研究.....	3
睡眠不足或会成为诱发阿尔兹海默病发生的风险因素.....	3
复旦大学脑科学研究院发现阿尔茨海默病的病理新机制.....	4
诊断研究.....	7
NIA-AA 修订阿尔茨海默病诊断标准.....	7
新型血液检测手段或能对阿尔兹海默病进行更精确的筛查.....	9
治疗研究.....	11
抗炎性药物有望帮助治疗人类阿尔兹海默病.....	11
间歇性禁食有望改善阿尔兹海默病患者的病理学表现.....	12
药物研发.....	14
卫材、渤健开发新药 lecanemab 获 FDA 批准.....	14
礼来新药 Donanemab 实现 35%的认知衰退缓解.....	15

理论研究

睡眠不足或会成为诱发阿尔兹海默病发生的风险因素

长期以来，科学家们一直在探索睡眠模式干扰和人类神经退行性疾病之间的关联，近年来出现了强有力的证据能将睡眠中断与帕金森疾病联系起来，而且大量的研究也都探讨了与慢性创伤性脑病（CTE, chronic traumatic encephalopathy）相关的严重睡眠障碍，CTE 是一种与反复头部受伤相关的疾病，比如在拳击、足球和其它攻击性运动中所遭受的创伤。而同样令人关注的是与阿尔兹海默病相关的睡眠障碍，随着全球人口不可避免地老龄化，如今这种疾病在全球的发病率不断上升；根据梅奥诊所的数据显示，大约有 25% 的轻度至中度的阿尔兹海默病患者会出现睡眠障碍，而当这种状况被认为很严重时，大约有 50% 的个体就存在睡眠问题。

近日，一篇发表在国际杂志 *Science Translational Medicine* 上题为“Sleep deprivation exacerbates microglial reactivity and A β deposition in a TREM2 - dependent manner in mice”的研究报告中，来自华盛顿大学医学院等机构的科学家们通过研究关于睡眠质量差和阿尔兹海默病发生的影响提出了一系列挑衅性

的问题，研究者表示，长期的睡眠障碍或许是诱发阿尔兹海默病发生的一种不可避免的风险因素。研究人员进行了一系列实验证明，睡眠不足还会阻止名为小胶质细胞的免疫细胞在机体睡眠周期中正确地清理淀粉样蛋白的沉积物，这一研究发现或能帮助解释长期观察到的睡眠不足和机体神经变性之间的关联，淀粉样蛋白是粘稠的淀粉样斑块的组分，而后者则是阿尔兹海默病发生的一个关键标志。

这项研究中，研究人员转向对多个小鼠模型进行研究，并揭示了睡眠模式的紊乱是如何促进淀粉样沉积物发生积累的；在生物学上来讲，睡眠对大脑是有益的，因为这时候一个精心设计的网络会冲刷走多余淀粉样蛋白以及细胞和代谢碎片，如果没有这种日常的清理周期的话，大脑就会付出巨大的代价。研究者 Samira Parhizkar 说道，睡眠不足与老龄化人口的认知能力下降有关，同时也是阿尔兹海默病发生的一个风险因素；考虑到免疫调节基因的关键角色，比如那些编码在 2 型髓系细胞中表达的诱导受体的基因在清除致病性 β 淀粉样蛋白和调节大脑中神经变性方面的作用，研究人员旨在调查是否以及睡眠不足如

何影响机体的小胶质细胞的功能。

研究者 Parhizhar 表示，我们建立了慢性睡眠剥夺的野生型小鼠和 5xFAD 脑淀粉样变性小鼠模型；文章中，我们描述了这项研究的基本情况，这或许就能促使我们揭示睡眠不足是如何促进阿尔兹海默病患者机体认知功能下降的。5xFAD 人源化小鼠模型能表达被称之为 TREM2 普通突变体的人类基因突变体，其或许代表了 2 型髓系细胞上所表达的诱发受体或表达另一种基因突变体的动物模型。比如，一种小鼠模型携带 R47H AD 相关的风险突变体，而并不存在 TREM2 的表达，相比有正常睡眠周期的小鼠而言，睡眠剥夺会增强 TREM2 依赖性的 β 淀粉样蛋白斑块的积累。

研究者表示，相比拥有正常睡眠模式的 5xFAD 小鼠而言，睡眠剥夺不仅会增强 TREM2 依赖性的 β 淀粉样蛋白斑块的沉积，还会诱发小胶质细胞的反应性，而这与实质性的 β 淀粉样斑块的存在无关。这项研究还增加了越来越多关于睡眠重要性的数据目录，并强调了其在机体神经变性过程中的作用，通过利用不同的遗传小鼠模型，研究人员还能评估睡眠不足对大脑的影响。

综上，本文研究结果强调了，睡眠剥夺会直接影响机体小胶质细胞的反应

性，而 TREM2 则是必需的，而这或许会改变应对长期清醒的能量需求的代谢能力，从而导致 β 淀粉样蛋白的进一步沉积，同时研究人员还强调了睡眠调节或许能作为一种未来有希望的治疗性手段。

资料来源：<https://news.bion.com/article/8d6ee76552e6.html>

复旦大学脑科学研究院发现阿尔茨海默病的病理新机制

阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病，其特征是毒性肽淀粉样蛋白- β ($A\beta$) 在脑内的错误沉积、并伴有突触缺失进而产生认知障碍。减少 $A\beta$ 积累或维持突触密度可以维持阿尔茨海默病患者的正常认知功能。TRPM7 是一种独特的离子通道，其 C 末端包含一个激酶结构域。研究表明 TRPM7 与神经退行性疾病相关。然而，目前 TRPM7 是如何参与此类疾病的病理过程仍是未解之谜。

2023 年 7 月 11 日，复旦大学脑科学研究院那德 (Nashat Abumaria) 课题组在 *Science Signaling* 上发表了一项相关的科学研究。该项研究首先证明了阿尔茨海默病患者和两种阿尔茨海默病模型小鼠的海马组织 (参与学习和记忆过程的

关键大脑区域) 中的 TRPM7 表达量显著降低。随后, 作者发现上调 TRPM7 或者其激酶结构域的表达量可抵消 A β 的病理毒性。并揭示 TRPM7 激酶结构域是如何减少脑内 A β 的沉积, 并保护突触密度, 进而修复阿尔茨海默病模型小鼠的记忆缺陷的 (图 1)。

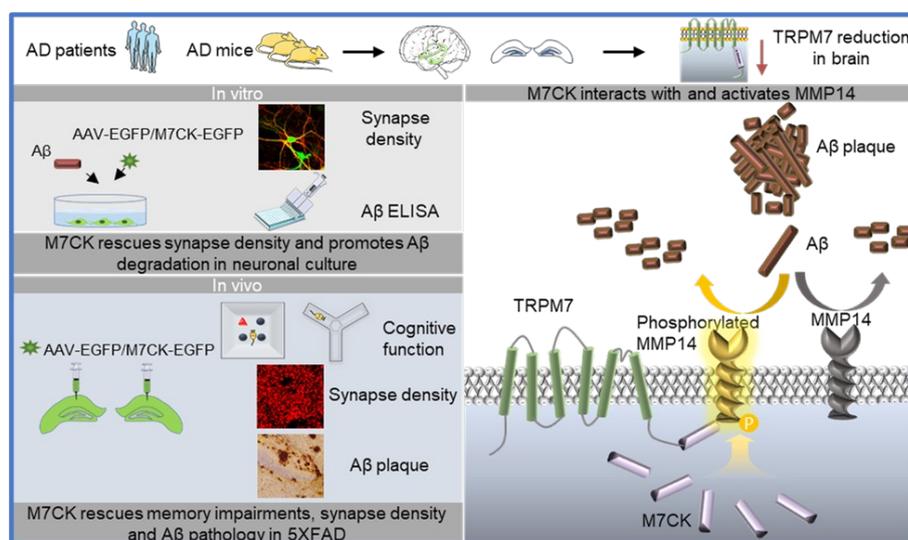


图 1 研究概述 (A β : 淀粉样蛋白- β ; AD : 阿尔茨海默病; M7CK : TRPM7 的激酶结构域)

本研究在阿尔茨海默病患者的脑样本中观察到 TRPM7 的表达减少后, 那德课题组进一步研究发现在两种阿尔茨海默病模型小鼠的海马体中 TRPM7 的表达量也显著下降。在小鼠海马原代神经元培养中, 作者还发现全长的 TRPM7 或其功能性激酶结构域 (M7CK) 的过表达阻止了 A β 对突触的毒性。而且, 单独过表达 TRPM7 的离子通道部分或激酶活性被抑制的 TRPM7 突变体不具有相

同的保护作用。

TRPM7 的功能激酶结构域在不同年龄的阿尔茨海默病的年轻（5-6 个月）和老年（14 个月）模型小鼠的海马体中过表达可以分别预防和逆转其记忆缺陷。其激酶结构域能够有效修复其脑内突触密度，并减少其海马体中的淀粉样蛋白沉积。

在原代神经元培养和小鼠脑中，作者还发现 TRPM7 的激酶结构域与 MMP14（一种参与降解 A β 的金属蛋白酶）相互作用并将其激活。TRPM7 的激酶结构域对淀粉样蛋白的沉积的影响是通过其激酶段直接激活蛋白酶 MMP14 的活性所介导的，并通过 MMP14 促进其脑内 A β 的降解和清除。

这项研究表明，TRPM7 在神经退行性疾病病理过程中表达量下降，并揭示了 TRPM7 通过参与降解 A β 进而影响阿尔茨海默病病理进程的科学机制。这种科学机制可能是阿尔茨海默病领域在基础研究和治疗应用水平上的概念进步。

资料来源：<https://shmc.fudan.edu.cn/news/2023/0712/c1892a135685/page.htm>

诊断研究

NIA-AA 修订阿尔茨海默病诊断标准

在 2023 年阿尔茨海默病协会国际会议 (AAIC) 中，来自梅奥中心的行业巨擘 Clifford Jack 分享了美国国家衰老研究院-阿尔茨海默协会 (NIA-AA) 最新修订的阿尔茨海默病 (AD) 指南草稿 (下称《修订版 NIA-AA 指南》)。

《修订版 NIA-AA 指南》有哪些地方没有变？

在本次修订中，2011、2012 以及 2018 版 NIA-AA 指南的经典核心观点得到传承：将综合征（临床可识别的损害）从底层的生物学（病因学）概念独立开，强调通过生物学概念定义 AD。这一核心观点表明了 NIA-AA 认知 AD 的底层逻辑——即使出现相关症状，但症状是疾病的结果，而不是诊断疾病所必需。因此对于 AD 患者，也应当强调通过特异性生物标志物确诊疾病。

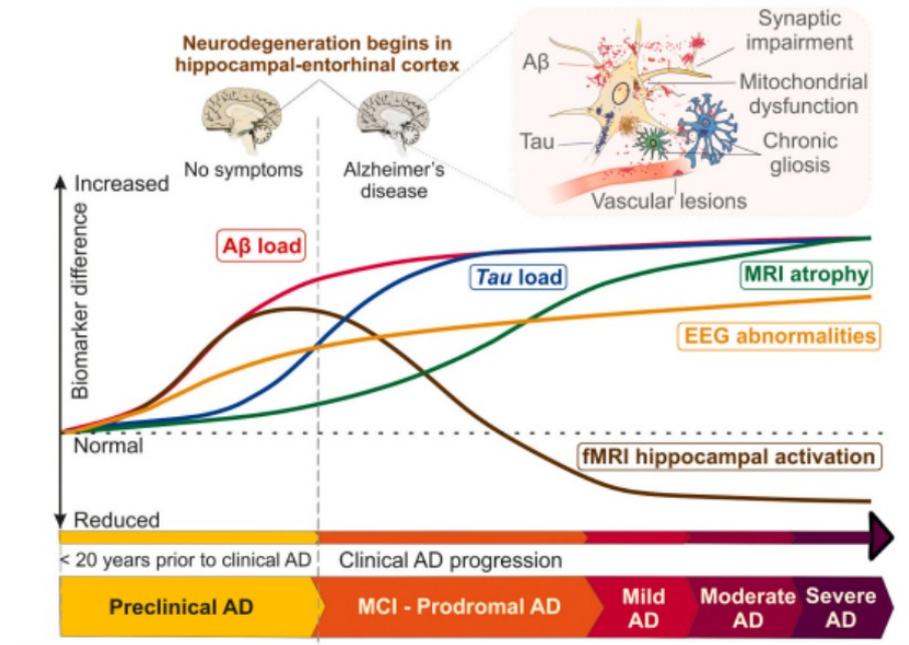


图 1 AD 是连续的病理生理过程

同时，AD 的首要证据应当来自组织病理学结果，即使早期机制尚不明确，但这些改变在无症状时就已存在。此外，NIA-AA 认为 AD 相关的临床综合征也可能出现于其他非 AD 疾病，因此仅凭临床表现不能确诊 AD。相反地，即使病理生理过程相似，AD 也可出现不同的表型。最重要的是，AD 是一个连续的病理过程，并非是某个独立的病理生理阶段。明确这些概念并非吹毛求疵，Jack 教授指出，许多退行性神经病变的概念在过去是混淆的，而这阻碍了防治研究的繁荣，因此必须明确疾病定义。

更新传统的生物标志物 ATN 系统

AT (N) 标准是 AD 的一种分类系统，可用于描述大脑中特定病理变化的程

度和分布，主要基于三个主要病理特征：淀粉样斑块（amyloid plaques，A）、神经纤维缠结（tau tangles，T）和神经损伤（neuronal injury，N）。而本次新修订中，在此基础指南撰写组上增添了3种新的生物标志物分类：用于描述炎症/免疫机制的I，以及基于病理学的非AD概念，即血管性脑损伤（vascular brain injury，V）和突触核蛋白病（synuclein pathy，S）。Jack教授坦言，更新生物标志物分类是贯穿整个修订工作的主题。

Biomarker category	fluid	imaging
Core Biomarkers		
A (Ab proteinopathy)	Ab42/40	Amyloid PET
T (AD tau proteinopathy)	p-tau 181, 217	Tau PET
Non-specific biomarkers of tissue reaction involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MR, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD co-pathology		
V vascular brain injury		Anatomic infarction, WMH, abundant dilated perivascular spaces
S α -synuclein	α Syn-SAA*	

图2 适合在临床实践中使用的AT (N) VS分类系统 (*为脑脊液检查)

而在此基础上，《修订版NIA-AA指南》认为AD可以通过任何异常的核心AD生物标志物（见图2）来诊断，如Ab42/40、p-tau、淀粉样蛋白PET、tau PET等。Jack教授强调，本次修订未指定生物标志物的参考值，确切标准应等待日后学界研究明确，这对诊断准确性的挑战非常大，因此《修订版NIA-AA

指南》给出了 3 条防止误诊的保护性措施：

1. 只有经过严格验证的生物标志物（血、脑脊液或 PET）才可应用于临床诊断；

2. 建议对所有生物标志物阈值附近的结果行保守解释；

3. 生物标志物不应单独使用，一切应该以临床为导向。

资料来源：<https://www.cn-healthcare.com/article/20230720/content-580289.html>

新型血液检测手段或能对阿尔兹海默病进行更精确的筛查

近日，一篇发表在国际杂志 Nature Aging 上题为“A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid β positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases”的研究报告中，来自哥德堡大学等机构的科学家们通过研究开发了一种名为 p-tau217 的新型血液检测技术，其或有望作为诊断阿尔兹海默病的生物标志物，当在两步工作流程中进行使用时，其就能非常准确地或排除大脑的淀粉样变性，而这是最重要和最早的病理学表现。

近些年来，科学家们投入了大量精力来开发血液中的生物标志物，这些标志物或能潜在帮助识别患者的阿尔兹海默病。Tau 蛋白，尤其是其磷酸化突变

体 (p-tau) ，是参与阿尔兹海默病病理学的主要蛋白之一，也是科学家们近年来一直广泛研究和发展的焦点。这种新型的基于血液的 p-tau 生物标志物，尤其是名为 p-tau217 的突变体，如今已经展现出了很大的希望，其或能作为临床有用的工具来筛选存在记忆问题的患者或者其他早期认知症状的患者，这些症状或许就能提示早期的阿尔兹海默病。

然而，即使前景很好，也有人担心将早期患者分为阿尔兹海默病或非阿尔兹海默病仍然会导致相当高比例的假阳性和假阴性结果。研究人员不仅考虑到了可能的误诊所带来的伦理和心理问题，而且还考虑到了对没有目标疾病的人进行治疗的高成本和潜在的医疗风险，为此他们开发出了一种新型的血液生物标志物临床实施策略。这种两步模型的建立是在第一步诊断模型（基于血浆 p-tau217、年龄和 APOE e4）的基础上，来根据淀粉样蛋白 PET 阳性的风险对轻度认知损伤（MCI）的患者进行分层，而步骤二是对步骤一中结果不确定的患者进行脑脊液 Ab42/40 比率（或淀粉样 EPT）的确证性检测。

这一研究流程是对来自瑞典 BioFINDER 研究（隆德大学）的 348 名 MCI 参

与者进行的评估，同时他们还在独立的 TRIAD 队列（加拿大麦吉尔大学）中进行了验证，同样使用了独立的方法来分析血浆中的 p-tau217。该模型采用了三种不同的阈值策略进行评估，将参与者分类为“A β 阳性”（阿尔兹海默病类型的病理学）低、中、高风险组，在严格的低概率阈值下，其灵敏度为 97.5%（避免对 A β 阳性患者进行漏检），假阴性仅为 6.6%，而严格的 97.5%特异性（避免将 A β 阴性患者归来为高风险患者）则仅为 2.3%的假阳性。

在严格的敏感性/特异性阈值下，41%的患者属于中等风险组（相比之下，29%的患者在 95%的阈值内），对脑脊液 A β 42/40 进一步评估限制了与淀粉样蛋白 PET 结果非常吻合（86%），结果在独立的麦吉尔大学患者队列中得到了证实。这项研究中，研究人员提出了一种基于人类血浆中 p-tau217 的两步模型来将 MCI 患者分类为低风险、高风险和中等风险的脑部淀粉样变性和早期阿尔兹海默病患者，步骤一中所应用的血液检测手段能以较高的准确性识别出高风险患者，而根据临床情况，这些患者可以被诊断并开始对症治疗，或者在未来被转移到专科诊断进行可能的疾病开始改善疗法。

在低风险组，阿尔兹海默病的排除具有较高的确定性，中等风险人群或许会占到患者的三分之一作用，这或许会大大减少在专科诊断进行确认性脑脊液或 PET 扫描测试的需求，从而就能为社会节省一定的成本。综上，本文研究结果表明，利用基于血浆 p-tau217 的模型来对 MCI 患者进行风险分层或许能大大减少进行确证性检测的需求，同时还能准确对患者进行分类，为其在记忆临床环境中进行阿尔兹海默病的检测提供一种经济有效的策略。

资料来源：<https://news.bioon.com/article/53b8e9128351.html>

治疗研究

抗炎性药物有望帮助治疗人类阿尔兹海默病

p38 α 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 α) 是机体的先天性和适应性免疫反应有关，目前研究人员正在调查在阿尔兹海默病和其它神经炎性功能异常疾病背景下其是否能作为药物开发的潜在靶点；尽管临床前研究表明，p38 α 的抑制或许能保护机体抵御阿尔兹海默病相关的神经病理学表现，但其潜在的机制目前研究人员尚未完全阐明，p38 α 的抑制剂或许还能通过调节促进阿尔兹海默病病理学表现的小胶质细胞相关的神经炎性反应来提供相应的益处。

近日，一篇发表在国际杂志 PLOS ONE 上题为“Early chronic suppression of microglial p38 α in a model of Alzheimer's disease does not significantly alter amyloid-associated neuropathology”的研究报告中，来自肯塔基大学等机构的科学家们通过研究发现，多种抗炎性药物或能作为治疗阿尔兹海默病的有效疗法。文章中，研究人员重点关注了名为 p38 的蛋白质，目前很多实验室都在对该蛋白进行研究，希望能将其作为一种潜在的靶点来开发药物疗法，从而治疗阿尔兹海默病和与神经炎性功能异常相关的其它人类疾病。

研究者利用遗传学技术来阻断大脑中主要的免疫细胞类型（小胶质细胞）中的 p38 蛋白的产生，随后在阿尔兹海默病早期阶段的小鼠模型中测试了所产生的影响效应，从而来确定是否这会改变淀粉样斑块形成的轨迹，而淀粉样斑块是阿尔兹海默病病理学表现的主要组分。

尽管斑块自身并不会受到影响，但斑块附近小胶质细胞的数量则会明显减少，这就表明，对小胶质细胞 p38 的抑制或会影响其与阿尔兹海默病病理学各方面的相互作用。包括 p38 抑制剂在内的一些类别的抗炎性药物目前正在临床研究中，且在最近的人类临床试验中也表现出了令人鼓舞的结果，然而，目前研究人员尚不清楚在疾病进展过程中，这些 p38 抑制剂应该被如何使用以及是否长期抑制 p38 会产生有害的影响。

最后研究人员指出，早期抑制 p38 或许就能改变大脑中免疫细胞和阿尔兹海默病病理学表现之间的相互作用，而且长期抑制 p38 并不会在机体中引起明显的不良反应。

资料来源：<https://news.bion.com/article/c7a4e8502855.html>

间歇性禁食有望改善阿尔兹海默病患者的病理学表现

阿尔兹海默病的一个主要特征就是破坏机体的昼夜节律钟，即调节机体很多生理学过程的内部时钟，几乎 80% 的阿尔兹海默病患者都会有这些问题，包括睡眠困难和夜间认知功能恶化，然而，目前并没有针对阿尔兹海默病这方面的治疗性手段。近日，一篇发表在国际杂志 *Cell Metabolism* 上题为“Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease”的研究报告中，来自加利福尼亚大学等机构的科学家们通过对小鼠进行研究表明，其或许有望通过限时喂养（time restricted feeding）的方式来纠正在阿尔兹海默病患者机体中所观察到的昼夜节律钟的中断，限时进食时一种间歇性禁食策略，其重点是限制每天的进食时间而并不限制食物的摄入量。

这项研究中，研究者发现，按照限时喂养制度喂食的小鼠会表现出记忆力的改善，以及大脑中淀粉样蛋白的积累会减少，这一研究发现或许有望促进人类临床试验的进行。Paula Desplats 教授表示，多年以来，我们认为，阿尔兹海默病患者机体的昼夜节律干扰是神经变性的结果，但如今我们却发现情况或许

刚好相反，即昼夜节律钟的紊乱或许是阿尔兹海默病病理学表现的主要驱动因素之一，因此这或许就使得昼夜节律钟的干扰成为开发新型阿尔兹海默病疗法的潜在靶点，而且本文研究结果也为纠正这些干扰提供了一种简单可行的方法。

阿尔兹海默病在美国影响着 600 多万人的健康，而且其有望成为美国人群即将面临的重大健康挑战，阿尔兹海默病患者会经历昼夜节律的多种干扰，包括醒/睡周期的改变，认知功能受损和夜间混乱的增加、入睡以及保持睡眠困难等。研究者表示，阿尔兹海默病的昼夜节律干扰是老年人养老院安置的主要原因，我们所能做的帮助患者恢复期昼夜节律的事情都会我们在临床中如何管理阿尔兹海默病，以及护理人员如何帮助在家中管理患者产生巨大影响。增强生物钟是一种改善机体健康结局的新方法，而实现这一目标的一种方法就是控制每天的喂养和禁食周期，研究人员在阿尔兹海默病小鼠模型中检测了这一策略，给小鼠进行限时喂食，每天仅允许其在 6 个小时内进食，对于人类而言，这相当于每天禁食 14 个小时。

相比全天候喂食的对照组小鼠而言，限时喂食的小鼠记忆力会更好，夜间

也并不那么活跃了，且能遵循更规律的睡眠作息时间，睡眠中断也更少了；相比对照小鼠而言，所测试的小鼠在认知评估方面也表现地更好，这就表明，限时进食策略或许能帮助减缓阿尔兹海默病的行为症状。研究人员还在分子水平上观察到了小鼠机体症状的改善，他们发现，在进行限时进食的小鼠中，多个与阿尔兹海默病及神经炎性相关的基因都发生了不同程度地表达，这种进食策略也能帮助减少大脑中所积累的淀粉样蛋白的水平，淀粉样蛋白的堆积是阿尔兹海默病最著名的特征之一。

由于限时进食策略能极大地改变小鼠机体中阿尔兹海默病的病程，因此研究人员乐观地认为，这些研究发现或许能更加容易地转化到临床中，尤其是由于新的治疗方法依赖于生活方式的改变，而并不是药物。最后研究者表示，限时进食时一种人们很容易立即融入其中的生活策略，如果我们能在人类机体中复制这一研究结果，这种策略或许就能成为一种简单的方法来极大地改善阿尔兹海默病患者的生活质量。

资料来源：<https://news.bion.com/article/2790e880543c.html>

药物研发

卫材、渤健开发新药 lecanemab 获 FDA 批准

2023 年 1 月 6 日，由卫材（Eisai）和渤健（Biogen）开发的阿尔茨海默病药物 lecanemab（商品名 Leqembi）获得美国 FDA 的有条件批准。其 3 期临床试验结果显示，该药物能使阿尔茨海默病患者的认知能力下降速度减慢 27%。此后 FDA 对临床试验结果进行了进一步审查，以确定该药物是否能够被完全批准。

2023 年 6 月 10 日，在美国 FDA 外周和中枢神经系统药物咨询委员会会议中，委员会专家以 6：0 的全票支持 lecanemab（商品名 Leqembi）的完全批准。FDA 预计将在今年 7 月 6 日前做出最终决定。

2023 年 7 月 6 日，FDA 宣布，将阿尔茨海默病新药 lecanemab（商品名 Leqembi）转为传统批准。据悉，这是首款靶向 β -淀粉样蛋白、且由加速批准转为传统批准的阿尔茨海默病药物，也是 20 年来首款获得 FDA 完全批准的阿尔茨海默病新药。

FDA 的这一决定将具有特殊意义，因为目前医疗保险机构一直在推迟对 lecanemab 的报销支付，直到它能够得到 FDA 的完全批准，其治疗费用为每年

26500 美元。

lecanemab 同样由卫材（Eisai）和渤健（Biogen）合作开发，2022 年 11 月 29 日，该药物的三期临床试验结果发表于《新英格兰医学杂志》（NEJM），这项针对近 1800 名早期阿尔茨海默病患者的临床试验结果显示，该药物能使阿尔茨海默病患者的认知能力下降速度减慢 27%。

lecanemab 是一种人源化 IgG1 单克隆抗体，其通过与 β -淀粉样蛋白（A β ）结合而发挥作用。

这些早期阿尔茨海默病患者在 18 个月时间里每两周接受静脉注射 lecanemab 或安慰剂，研究人员用 18 分制来测量他们的认知能力。结果显示，lecanemab 将患者病情恶化的时间推迟了大约 5 个月。此外，在研究期间，接受 lecanemab 的患者进展到疾病下一阶段的可能性要低 31%。

此外，临床试验结果中的不良反应引发争议，接受该药物治疗 17.3% 的患者出现了脑出血（安慰剂对照组为 9%），12.6% 的患者出现了脑肿胀（安慰剂对照组为 1.7%）。

实际上，该药物为阿尔茨海默病患者带来的这些变化会给患者和家属带来

多大的影响，阿尔茨海默病专家们目前仍意见不一。

例如，梅奥医学中心的阿尔茨海默病专家 Ron Petersen 博士认为，该药物的效果不大，但它在临床上是有意义的。因为即使只是延缓了几个月的疾病进展，也可以给阿尔茨海默病患者多一点时间，让他们能够独立生活/工作更久。

阿尔茨海默病协会首席科学家 Maria Carrillo 表示，这项临床试验很重要，因为它表明通过药物靶向淀粉样蛋白可以延缓阿尔茨海默病发展。在阿尔茨海默病早期延迟认知能力的下降有重要意义，能够让患者有更多时间与所爱的人在一起，能够更多地享受家庭生活，旅游、度假，以及完成遗愿清单。

靶向 A β 的药物可能会导致包括脑肿胀和脑出血在内的副作用，lecanemab 也不例外，卫材公司表示，大多数患者症状轻微或无症状。

据公开报道，有 3 名阿尔茨海默病患者在该药物的临床研究期间死亡，其中 2 人因脑出血导致的中风而死亡，卫材公司表示，这 2 人因其他健康问题而服用血液稀释药物而死亡，因此这些死亡不能归因于阿尔茨海默病药物。

此次 FDA 外周和中枢神经系统药物咨询委员会主席、亚利桑那大学 Robert Alexander 教授表示，从临床试验结果来看，lecanemab 是有副作用的，但何种

副作用是可监控的，而且其给患者带来的益处是显而易见的。

资料来源：https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_23764866

礼来新药 Donanemab 实现 35%的认知衰退缓解

2023年7月17日，礼来公司（Eli Lilly）在《美国医学会杂志》发表了题为：Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial 的论文。

礼来公布了备受期待的阿尔茨海默病候选药物 Donanemab 的 3 期临床试验数据，结果显示，与安慰剂相比，该药物实现了 35%的认知衰退缓解，患者进入疾病下一阶段的风险下降了 39%。礼来公司表示，该药物有望在 2024 年上半年获批上市。

礼来公司开发的这款候选药物 Donanemab，是一种靶向结合 N 端第 2 位焦谷氨酸化修饰的 β -淀粉样蛋白（A β ）的单克隆抗体。

Donanemab 的这项 3 期临床试验的主要终点是基于综合阿尔茨海默病评定量表（iADRS），该量表结合了两种广泛使用的阿尔茨海默病测量方法来检测疾病进展和治疗效果。该量表考虑了日常生活活动，如驾驶、爱好和其他对生



活质量至关重要的事情。结果显示，该临床试验达到了主要终点，与安慰剂相比，Donanemab 将患者的认知功能下降减慢了 35%。

此外，该临床试验还达到了几个次要终点，Donanemab 治疗 18 个月内，临床痴呆评分表（CDR-SB）显示，患者的认知功能下降减慢了 35%。

其他次要终点结果分析显示，Donanemab 治疗后 47% 的患者一年内 CDR-SB 评分没有下降，安慰剂组则仅为 29%。52% 的患者在大脑中蛋白沉积斑块清除后 1 年内完成治疗，72% 的患者在 18 个月内完成治疗。接受治疗的患者在 18 个月时进行日常生活活动的的能力下降速度也减缓了 40%。与安慰剂相比，接受治疗的患者进入阿尔茨海默病下一阶段的风险降低了 39%。所有这些次要终点都证明了 Donanemab 具有临床益处。

礼来公司表示，Donanemab 除了显示出目前在 3 期临床试验中观察到最好的减慢阿尔茨海默病患者认知能力衰退的效果外，还显著降低了患者进展到疾病下一阶段的风险，阿尔茨海默病进展到下一阶段（从轻度认知障碍到痴呆，或轻度痴呆到中度痴呆）意味着患者生活质量的巨大下降。

据礼来公司发布的消息，在这项 3 期临床试验中，有 3 名患者出现了 ARIA



相关死亡。24%的患者出现了 ARIA-E，安慰剂组则为 6.1%；31.4%的患者出现了 ARIA-H，安慰剂组则为 13.6%。

礼来公司表示，大多数 ARIA 病例是轻度至中度的，并通过适当的管理得到解决或稳定。严重 ARIA 的发生率为 1.6%。Donanemab 带来的潜在临床益处令人鼓舞，尽管像许多治疗衰弱和致命疾病的有效方法一样，存在着可能严重和危及生命的相关风险。

资料来源：<https://new.qq.com/rain/a/20230721A00SIE00>



地址：上海市永福路 265 号

邮编：200031

编辑：李嘉欣

责编：姚恒美

编审：林鹤

电话：021-64455555

邮件：istis@libnet.sh.cn

网址：www.istis.sh.cn