

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.17.001

抗阿尔茨海默病药物Ⅲ期临床试验评估指标综述*

何海宁,王涛[△],肖世富

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年科·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(AD)为神经退行性疾病,临床表现为认知和日常生活功能受损。目前认为其发病原因为 β -淀粉样蛋白沉积形成的老年斑和高度磷酸化Tau蛋白所致的神经元纤维缠结导致的神经元大量凋亡。除已上市的胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,近20年已有多种AD治疗药物包括国内完全自主知识产权的1类化学药品进入Ⅲ期临床试验。该文概述了目前AD对症治疗药物和对因治疗药物的Ⅲ期临床试验评估指标。

关键词:阿尔茨海默病;Ⅲ期临床试验;评估指标

中图分类号:R971+.92;R965.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)17-0001-06

Review of Evaluation Indexes for Phase Ⅲ Clinical Trials of Anti Alzheimer's Drugs

He Haining, Wang Tao, Xiao Shifu

(Department of Geriatric Psychiatry, Shanghai Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Alzheimer's Disease and Related Disorders Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China 200030)

Abstract: Alzheimer's disease(AD) is a neurodegenerative disorder characterized by impaired cognitive and daily life functions. At present, it is believed that the pathogenesis of AD is caused by a great deal of apoptosis of the neurons, which induced by the entanglement of senile plaques formed by β -amyloid protein deposition and neuronal fibers induced by highly phosphorylated Tau protein. In addition to the commercially available cholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, a variety of AD therapeutic drugs, including a kind of pharmaceuticals with completely independent intellectual property rights in China, have entered phase Ⅲ clinical trials in the past 20 years. This paper summarizes the current evaluation indexes of symptom-based drugs and pathogenesis-based drugs for AD in phase Ⅲ clinical trials.

Key words: Alzheimer's disease; phase Ⅲ clinical trials; evaluation indexes

阿尔茨海默病(AD)是神经退行性疾病,临床表现为进行性记忆力丧失和日常生活功能损害,其病因及发病机制尚未明确。目前认为,其病理机制是 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)过度产生和Tau蛋白过度磷酸化造成海马区 and 大脑皮质的神经元突触丢失^[1]。A β 沉积导致脂质过氧化、炎症、细胞功能障碍及细胞凋亡^[2], Tau蛋白过度磷酸化导致海马区神经元纤维缠结,最后导致神经元凋亡^[3]。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)批准的AD临床治疗药物主要有胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂两类。胆碱酯酶抑制剂能减少胆碱酯酶分解突触间隙的乙酰胆碱,改善认知过程,是轻、中度AD的一线治疗药物^[4]。NMDA受体拮抗剂作用于大脑谷氨酸系统,通过长时程增强以改善记忆,主要代表药物是美金刚。这两类药物均能对症改善AD患者的认知及整体功能,但无法干预AD的疾病进程。近年针对AD病理机制的新药研发蓬勃发展,但成果不令人满意。本研究中针对AD新药Ⅲ期临床研究方案中所用的评估指标进行概述。

1 针对症状的药物Ⅲ期临床研究

1.1 胆碱酯酶抑制剂

基底核胆碱能神经元退化可导致海马区和新皮质区突触前胆碱能终端异常,影响记忆和认知功能。因此,抑制突触间隙胆碱酯酶对乙酰胆碱的分解,成为了AD的有效治疗手段。第一个上市的胆碱酯酶抑制剂为他克林,之后陆续有多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏等。

盐酸他克林(1,2,3,4-四氢-9-氨基吡啶):是首个FDA批准用于治疗AD的药物,是可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂,由于其肝毒性、胃肠道反应等严重不良反应,目前已退市。一项他克林短期(持续6周)多中心Ⅲ期临床研究采用阿尔茨海默病评定量表-认知部分(ADAS-cog)、临床医师对整体改善印象评估量表(CGIC)作为主要疗效指标,简易智力状态检查量表(MMSE)、阿尔茨海默病评定量表-非认知部分(ADAS-noncog)、阿尔茨海默病评定量表(ADAS)、进行性衰退量表(PDS)、工具性日常生活能力量表(IADL)、躯体生活自理量表(PSMS)作为次要疗效指标,

*基金项目:国家科技重大专项重大新药创制项目[2015ZX09101003,2016ZX09101035];国家自然科学基金[81571298,81201030];上海市浦江人才计划项目[17PJD038];上海市卫生系统优秀人才培养计划(优秀学科带头人)项目[2017BR054];上海交通大学医学院高峰高原计划“研究型医师”项目和转化医学协同创新中心合作研究项目[TM201728]。

第一作者:何海宁,女,硕士研究生,研究方向为神经认知障碍的基础与临床,(电子信箱)283331139@qq.com。

[△]通信作者:王涛,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为神经认知障碍的基础与临床,(电子信箱)wtshhwy@163.com。

结果显示,试验组 ADAS,PDS,IDAL 指标的改善均优于安慰剂组,MMSE 的改善两组间差异无统计学意义^[5]。全球多中心试验(持续 12 周)将 468 例受试者随机分为高剂量试验组(维持剂量 80 mg/d)、中剂量试验组(维持剂量 40 mg/d)、低剂量试验组(维持剂量 20 mg/d)和安慰剂组,采用 ADAS-cog、临床医师评定的 GCIC 作为主要疗效指标,采用 ADAS-noncog, ADAS, MMSE,照料者评定的 CGIC 和 PDS 作为次要疗效指标,结果 ADAS-cog、临床医师评定的 GCIC、照料者评定的 CGIC 指标的改善存在剂量依赖效应,且高剂量试验组以上 3 项指标改善也明显优于安慰剂组^[6]。中国的Ⅲ期临床试验采用 CGIC、认知功能筛查量表(CASI),老年人认知减退自查问卷(IQCODE)作为主要疗效指标,采用 MMSE、老年痴呆量表(ADS)、照料者评定的 GCIC、综合评定量表(FCCA)作为次要疗效指标,结果试验组 CASI 及 MMSE 指标的改善明显优于安慰剂组^[7]。CASI 量表已被临床证明其跨文化适用性及其在筛选痴呆、监测疾病进展、提供认知损害概况方面的作用^[8],因而适用于多中心试验。而 IQCODE 量表在短时间(7 个月)内评估 AD 患者症状的改善或恶化不够敏感。ADS 量表灵敏度差,无法像 CASI 和 MMSE 一样检测到初步的整体功能恶化。美国的Ⅲ期临床试验将 663 例受试者随机分为高剂量试验组(维持剂量 120 mg/d)、低剂量试验组(维持剂量 160 mg/d)和安慰剂组,采用临床医师对改善的印象评估(CIBI)、ADAS-cog、FCCA 作为主要评估指标,采用 ADAS-noncog, ADAS, MMSE,总体衰退量表(GDS),IADL, PSMS, PDS 评估日常生活能力,采用照料者评定的 CGIC 评估整体功能,结果发现,所有主要评估指标均表现出剂量依赖效应,高剂量试验组除 ADAS-noncog, ADAS, MMSE, GDS 外的其他指标的改善均优于安慰剂组^[9]。

多奈哌齐:是目前全球处方量最高的 AD 治疗药物。FDA 推荐治疗剂量为 10 mg/d,部分地区允许采用 23 mg/d。高于此剂量的多奈哌齐可能在 AD 后期有助于稳定病情或改善症状。两组针对美国轻、中度 AD 患者的双盲对照试验均采用 ADAS-cog、临床医师对改善的印象评估量表(CIBIC plus)作为主要疗效指标,将 MMSE、临床痴呆评估量表(CDR-SB)、日常生活量表(QOL)作为次要疗效指标。持续 24 周的研究显示,多奈哌齐组 ADAS-cog, CIBIC plus, MMSE, CDR-SB 指标改善均优于安慰剂组^[10]。持续 15 周的研究显示,多奈哌齐组 ADAS-cog, CIBIC plus, MMSE 指标的改善明显优于安慰剂组^[11]。ADAS-cog 改善 4 分被认为有临床意义,但这个标准会受到试验时长的影响。如果试验时间较长,则终点获益患者数会明显减少,因此这并不是

一个有价值的疗效判断方法。且 ADAS-cog 量表具有地板效应,即当患者病情不严重而评分较低时,其可改变率也随之降低,因此该指标在轻度 AD 患者中的应用值得考虑。全球多中心针对轻、中度 AD 患者的试验随机将受试者分为高剂量试验组(10 mg/d)、低剂量试验组(5 mg/d)和安慰剂组,采用 ADAS-cog, CIBIC plus 作为主要疗效指标,采用 CDR-SB、老年痴呆的日常生活活动访视(IDDD)、QOL 作为次要疗效指标,结果显示,两组试验组的 ADAS-cog, CIBIC plus 指标改善均优于安慰剂组,并表现出剂量依赖性,CDR-SB 和 IDDD 也显示出疗效相关性改变^[12]。针对重度 AD 患者的试验多采用严重障碍量表(SIB)评估认知功能, CIBIC plus 评估整体功能,改良的 ADCS-ADL-severe(modified Alzheimer's disease cooperative study activities of daily living inventory for severe Alzheimer's disease)评估基本和复杂功能, MMSE、神经精神问卷评定量表(NPI)、临床整体印象改善量表(CGI-I)作为次要疗效指标。NPI 和日常生活能力评估结果在社区患者和寄居机构患者的评估结果差异很大,在对该类患者进行疗效评估时,需谨慎选择评估指标。

加兰他敏:能可逆地竞争性地抑制胆碱酯酶^[13-14], 增强乙酰胆碱烟碱受体的应答效应^[15]。短期(持续 6 个月)的Ⅲ期临床试验中将受试者随机分成高剂量试验组(32 mg/d)、低剂量试验组(24 mg/g)和安慰剂组,以 ADAS-cog11, CIBIC plus 作为主要疗效指标,以 ADAS-cog13(评分范围 0~85 分)、ADAS-Cog11 改善情况(≥ 0 分或 ≥ 4 分)、痴呆功能评定量表(DAD)作为次要疗效指标,受试者分为最终观察病例(observed cases, OC)和意向性分析(intention to treat, ITT)分别进行统计分析,结果表明,两组加兰他敏试验组在 6 个月时的 ADAS-Cog11 及 CIBIC plus 改善均明显优于对照组,高剂量试验组在 DAD 的改善明显优于安慰剂组^[16]。持续 2 年的临床试验表明,长期使用加兰他敏能延缓轻中度 AD 患者认知功能和日常活动的进行性下降,降低死亡率^[17]。此试验以 MMSE、死亡人数作为主要疗效指标,以 DAD、膳宿情况评估量表-基于照料者(APAS-CarB)、寄居机构人数、MMSE 亚分作为次要疗效指标。针对重度 AD 患者的试验以 SIB 及 MDS-ADL 作为主要评估指标,以 SIB 亚分和 MDS-ADL 亚分作为次要评估指标,结果表明,在 26 周时加兰他敏组的 SIB 评分改善及记忆亚分、实践亚分、视空间能力亚分改善均优于安慰剂组,而 MDS-ADL 评分改善不明显,提示加兰他敏能改善重度 AD 患者的认知功能,但无法改善日常生活能力^[18]。

卡巴拉汀:短期的Ⅲ期临床试验证明,其可改善

轻、中度 AD 患者的认知功能和整体功能。一项多中心Ⅲ期临床试验中,以 ADAS, CIBIC plus, PDS 作为疗效评估指标,结果表明,高剂量组在 26 周时的 ADAS 改善、ADAS 改善 ≥ 4 分的受试者比例、CIBIC plus 均优于安慰剂组^[19]。未接受任何治疗的 AD 患者的认知功能表现为进行性下降。用 ADAS 进行评估,恶化速度估计从 24 周的 1.28 分^[20]到 1 年高达 9 分^[21]不等。因此,在对药物能否改善患者认知功能进行评估时,要考虑到进行性恶化的自然病程,不能只关注疗效评估指标是否得到改善,该类指标能保持稳定或其下降速度减缓均提示有一定的临床意义。

石杉碱甲:是一种首先由中国科学家从中草药蛇足石杉中提取出来的新型生物碱,是有效、高选择性、可逆的中枢胆碱酯酶抑制剂。国内早期的双盲、随机安慰剂平行对照随机试验,采用韦氏智力量表(WMS)、MMSE、长谷川痴呆量表(HDS)、ADL、副反应量表(TESS)、记忆商(MQ)和评估副作用的其他实验室检查作为疗效评估指标,结果表明,石杉碱甲有显著提高记忆功能、认知和行为功能的疗效^[22]。202 例多中心双盲对照试验采用 ADAS - Cog, MMSE 评估认知功能, ADL 评估日常生活活动能力, ADAS - noncog 评估情感、行为和其他非认知障碍, CIBIC plus 评估总体疗效^[23]。

1.2 NMDA 受体拮抗剂

美金刚是一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂。NMDA 受体涉及记忆过程、痴呆和 AD 发病过程。谷氨酸是主要的神经兴奋性神经递质,其过度刺激突触后膜受体能导致神经元损伤, NMDA 是谷氨酸的刺激受体之一,因此,美金刚可作为 AD 的治疗药物。

针对轻、中度 AD 患者的试验,采用 ADAS - cog 和 CIBIC plus 作为主要疗效指标, ADCS - ADL, NPI, MMSE 和痴呆患者资源消耗(resource utilization in dementia, RUD)作为次要疗效指标,结果试验组和安慰剂组相比,各指标变化均无明显差异^[24]。另一针对美国轻、中度 AD 患者的试验同样采用以上指标,却显示试验组 ADAS - cog, CIBIC plus, NPI 指标的改善均优于安慰剂组^[25]。针对美国中、重度 AD 患者的试验,采用 CIBIC plus, ADCS - ADL, ADCS - ADL - sev 作为主要疗效指标, FAS, NPI, RUD 作为次要疗效指标,结果,试验组 CIBIC - plus, ADCS - ADL - sev, SIB 指标改善均优于安慰剂组^[26]。RUD 旨在评估照料者的负担情况,能通过与照料者的结构性访谈提供卫生经济学相关数据。

AD 相关的精神症状非常常见,不仅增加了照料者的负担,也增加了护理成本。易激惹和攻击行为是常见的严重精神症状之一,且这些症状与预后不良相关,如功能衰退更快、疾病早期需要护理和生活质量

差等。一项试验挑选基线行为障碍明显(被定义为 NPI 总分 ≥ 13 分, NPI 的易激惹/攻击行为亚分 ≥ 1 分)的社区中、重度 AD 患者,采用 NPI 评估行为障碍、SIB 评估认知障碍, CIBIC plus, ADCS - ADL19, 激越行为问卷(cohen - mansfield agitation inventory, CMAI)作为次要疗效指标,结果显示,美金刚试验组以上各指标的改善均未优于安慰剂组^[27]。

2 针对病理机制的新药Ⅲ期临床研究

2.1 病理机制概述

AD 发病机制中最主要的理论是淀粉样蛋白瀑布假说,这一理论提出脑内 A β 产生及清除不平衡导致了疾病发生。自 1985 年 Masters 等发现 A β 是神经纤维缠结的主要结构物质以来,大量研究发现 A β 在 AD 的病理过程中发挥了重要作用。有研究认为, A β 沉积是 AD 病理变化的始发因素和中心环节,同时, A β 也是多种因素导致病情进展的共同通路。因而,抑制 A β 的生成、促进 A β 清除、降低其毒性和修复受损神经元等方面成了 AD 药物研究的重要方向。有研究表明,神经纤维缠结由微管蛋白 Tau 和 12 - kDa 重复结构域片段组成的成对螺旋丝构成,并且 Tau 蛋白的病理性聚集与 AD 的临床痴呆症状和功能性分子成像缺陷的程度存在定量联系,这一聚集过程至少在 AD 临床症状出现 20 年之前就开始了,因而靶向 Tau 蛋白的治疗也为治疗和预防提供了新思路。

2.2 针对 A β 机制的新药Ⅲ期临床试验

solanezumab:是一种人源化抗 A β 单克隆抗体,试验发现其可能通过中枢效应^[28]或促进 A β 由中枢神经系统向外周迁移而起效。两组Ⅲ期双盲试验,采用 ADAS - cog11, ADAS - cog14, ADCS - ADL, CDR - SB, NPI, QOL - AD, MMSE 等作为疗效评估指标,结果表明 solanezumab 未能提高轻、中度 AD 患者的认知和整体功能^[29]。试验 1 表明, solanezumab 试验组中的轻度 AD 患者认知功能得到改善,而在中度患者中未发现。试验中血清 A β 和脑脊液 A β 的变化证明, solanezumab 的作用靶点为可溶性淀粉样肽,因此,需要在病程早期,甚至临床症状前期进行干预,才能有效改善症状或延缓疾病进程^[30]。基于以上结果,试验 2^[31]对轻、中度患者分别进行评估,轻度患者的疗效指标改善也未达到预期。后续试验对两组试验中的轻度 AD 患者进行了数据重新分析,结果表明, solanezumab 试验组认知功能的衰退(即 ADAS - cog14 和 ADCS - IADL 指标的下降)低于安慰剂组,但 CDR - SB 改善无明显差异。CDR - SB 评分由研究者与受试者访谈后综合评价其认知和功能而给出结果,检测疾病进程的可靠性较高,但评估者间的低一致性限制了其应用,如果能提高评估者间的一致性,该

指标能更好地反映临床疗效。试验组的 APOE ϵ 4 基因携带者中观察到脑容积下降和脑脊液 Tau 蛋白浓度下降,证明 solanezumab 虽然未表现出临床疗效,但能观察到生物学标志物的改变。其中,脑脊液 Tau 蛋白浓度下降是否与大脑 Tau 蛋白沉积相关,可待后续试验应用 PET 检查来解释二者的关系。连续 MRI 检查以观察脑萎缩的进展效果较差,而 18F-florbetapir-PET 检查可提供海马区容积、全脑容积和淀粉样蛋白沉积的详细信息。solanezumab 作为抗 A β 单克隆抗体,需作用靶点存在才能表现出药效。但上述试验的入组标准不要求基线 PET 或脑脊液分析显示淀粉样蛋白阳性,入组后的 PET 或脑脊液分析表明,25% 的轻度 AD 患者基线时淀粉样蛋白呈阴性,solanezumab 对这类人群不表现出临床疗效是可以解释,而将淀粉样蛋白阴性与阳性患者放在一起分析,其结果不具有可靠性。试验受试者大多同时服用其他药物,这也无法解释试验评估的是 solanezumab 的附加疗效,还是其特有的临床疗效,因此,后续的临床试验中,可将入组标准设定得更严格,或者将合并用药与单独用药分别进行药效分析,得出更可靠的结论。

bapineuzumab:也是一种靶向作用于 A β 蛋白 N-末端的单克隆抗体,能减少斑块形成并促进 A β 清除^[32-34],Ⅱ期临床试验显示,bapineuzumab 能减少脑脊液磷酸化 Tau(p-Tau)蛋白^[35]。两组针对轻、中度 AD 患者的Ⅲ期临床试验表明,试验组临床疗效无明显改变,APOE ϵ 4 基因携带者中可观察到生物学标志物的改变^[33]。两组受试者分别为 APOE ϵ 4 基因携带者(以下称为 1 组)和 APOE ϵ 4 基因非携带者(以下称为 2 组),随机将 1 组分为安慰剂组、低剂量试验组,2 组分为安慰剂组、低剂量试验组和高剂量试验组。结果显示,应用 ADAS-cog11, DAD,CDRS-SB,NTB,MMSE,DS 进行评估时,1 组和 2 组的试验组与安慰剂组间均未显示显著差异。试验失败的原因有,较高剂量 bapineuzumab 能导致淀粉样蛋白相关性副作用(如渗出、水肿等),因而研究者限制了用药剂量,从而无法观察到当更多 A β 得到清除时,是否能表现出临床疗效;研究表明,bapineuzumab 对早期 A β 的沉积影响更大,而试验药物未作用于疾病早期;bapineuzumab 未靶向作用于关键的 A β 分型。与 solanezumab 的试验类似的是,36% APOE ϵ 4 基因非携带者的淀粉样蛋白阴性,且 APOE ϵ 4 基因携带者的基线 A β 负荷高于非携带者,A β 作为 β -淀粉样蛋白单克隆抗体的作用靶点,其基线水平不一致会影响试验结果的可靠性。在未来 β -淀粉样蛋白单克隆抗体的临床试验中,应考虑将 A β 阳性与否纳入入组标准,且需统一阳性阈值。同样的,A β 阴性的患者仍符合临床 AD 诊断并纳入组,提示其他病理过程也能导致认知障碍,且 β -淀

粉样蛋白单克隆抗体类药物对这类患者是无效的。针对上述试验的后续分析,采用 ¹¹C-PiB-PET 检测 bapineuzumab 对脑内 A β 的作用^[36],结果表明,无论在 APOE ϵ 4 基因携带者组,还是 APOE ϵ 4 基因非携带者组,bapineuzumab 都能预防纤维化 A β 的继续沉积,但对已沉积的 A β 无解聚作用。脑脊液检查结果支持了 bapineuzumab 能穿过血脑屏障到达作用靶点,从而改变纤维化 A β 沉积的假说。但穿过血脑屏障的药物是否已达到足够浓度仍值得探讨。Grimmer 等^[37]发现,在超过 2 年的病程中,APOE ϵ 4 基因携带者的脑皮质 ¹¹C-PiB-PET 信号在不同时期存在差异,表明 APOE ϵ 4 基因对 A β 的沉积有持续影响。因此,在基线时检测 APOE ϵ 4 基因,并将其作为分组依据进行统计分析是可行的。基于以上在美国人群中进行的Ⅲ期试验,后续涉及全球人口的Ⅲ期试验同样未证明 bapineuzumab 的临床疗效^[38]。与上述试验相比,该试验在 PiB-PET 扫描中也未表现出相应的差异,这与完成 PET 检查的样本量不足有一定关系。未在疾病早期对 A β 的形成进行干预,被认为是 bapineuzumab 等抗 A β 靶向单克隆抗体的Ⅲ期临床试验,均未观察到临床疗效的潜在原因,提示之后的试验应更严格筛选受试者,如只纳入病程早期的 AD 患者、基线 A β 阳性等。在许多试验中,是否存在临床疗效往往通过特定量表的分数来表示,通常以分数改变作为判断标准。针对 AD 潜在病理机制的治疗手段,因试验组与安慰剂组的分数差异可能会随时间的延长而增加,故分数差异需要在治疗疗程足够的情况下才有临床意义。

与对症药物相比,针对 A β 机制的药物Ⅲ期临床试验引入了生物学标志物和影像学指标。针对其药理机制,生物学指标选定为血清 A β (A β 40 和 A β 42)、脑脊液 A β (A β 40 和 A β 42)、Tau 蛋白(脑脊液 Tau、脑脊液 p-Tau),A β 的沉积也可以通过 PiB-PET 获得,而影像学资料由脑部 MRI 和 18F-florbetapir-PET 提供。这些指标在基线及研究终点(试验周期结束时,或因各种原因提前终止的时刻)时分别评估,通过比较终点与基线的变化,提供药物是否在人体中有靶向作用疗效的信息。脑影像学资料在有条件时可选取试验过程中的多个随访点进行评估,能提供 AD 患者脑影像进行性进展的相关信息。

2.3 针对 Tau 蛋白机制新药的Ⅲ期临床试验

LMTM 在体外和转基因小鼠模型的试验中被证实为 Tau 蛋白聚集的选择性抑制剂。15 个月的多中心随机对照双盲平行对照的Ⅲ期临床试验结果表明,两组剂量的 LMTM 在所有评价指标中均未显示出明显疗效^[39]。1 740 例受试者的入组标准及排除标准与已完成的其他 AD 药物的Ⅲ期临床试验设计基本一致,除了其中 1 条

附加的排除标准,即由于高剂量的氧化形式亚甲蓝会造成高铁血红蛋白血症,需排除正在使用同样会造成该状态药物的受试者。试验根据地理区域、是否使用其他治疗药物、病情严重程度、接受 PET 检查的水平进行分层随机分组。对照组不采用完全的安慰剂对照,给予 4 mg,每日 2 次的安慰剂量,药物试验组分别接受 75, 125 mg,每日 2 次的剂量。评估指标与已完成的其他 AD 药物的Ⅲ期临床试验相比,增加了 ADCS - CGIC(由 ADAS - Cog、ADCS - ADL 和 MMSE 组成)、多项 MRI 评估(测定侧脑室容积、颞叶容积、全脑容积、海马区容积)、脑脊液(测定总 Tau 蛋白、磷酸化 Tau 蛋白、A β 1 - 42)。结果表明,LMTM 作为轻至中度 AD 患者的附加治疗方法时,无明显临床疗效。但考虑到 LMTM 与其他 AD 治疗药物的相互作用,对单独使用 LMTM 与合并用药进行了分别统计,结果表明,在轻度 AD 患者中,单独使用 LMTM 相比合并用药的患者,前者的病程进展更慢,侧脑室容积的减少程度更低,ADCG - CGIC 和 MMSE 评分改善更显著,且 3 个试验组结果一致。单药有效的原因尚未证明,血清学结果排除了药物吸收和分布差异的原因,但未检测脑部药物浓度,其原因需要进一步的试验探索,如血清学分析,胆碱能效应对 Tau 转基因小鼠模型的认知及脑萎缩的潜在影响分析,胆碱酯酶与淀粉样沉积间的相互作用,以及长期使用对症药物导致转运蛋白的降低是否影响甲基硫堇浓度分布等。以下问题的存在导致试验未成功:其他 AD 治疗药物使用与否不具有可比性,疾病严重程度不同导致疾病进展速度不同,轻度 AD 患者中 APOE ϵ 4 基因携带者的比例较低,未使用其他治疗方案的患者可能病情较轻。且单药使用 LMTM 的样本量相对较少,其临床疗效并不能在该试验中被充分证明。LMTM 作为一个新出现的靶向作用于 AD 病理形成过程的药物,其治疗疗效仍需更进一步的Ⅲ期临床试验来证实。

3 小结

对症药物的Ⅲ期临床试验多选用 ADAS(分为认知部分和非认知部分)、MMSE 及 CIBIC plus 等指标评估认知功能。选用 QOL, ADCS - ADL 和 CIBIC plus 等日常功能量表,以及其他精神病性症状、总体功能的评估量表作为次要评估指标。这些指标的改善与临床症状的改善有很好的-一致性。对因药物的Ⅲ期临床试验多以生物学标志物和认知功能作为主要疗效指标,评估相应病理指标的改变和认知功能的改善。其他的精神病性症状、日常功能、总体功能评估量表也会作为次要评估指标。研究发现,在这类药物目前开展的临床试验中,生物学标志物常可发现一些改变,但因其复杂的机制,不同类型的标志物改变程度不一,故很难解释。有的研究者会

对生物学标志物做一些改良,如探讨 A β 不同亚型在不同部位的改变,但由于患者认知功能等临床指标未见明显改善而导致研究失败。

随着社会老龄化的加剧,AD 越来越成为严重的医学和社会问题。AD 是多病因疾病,A β 和 Tau 蛋白在其病理过程中起着关键作用,随着以 A β 为靶点的药物研究的深入,已有多种药物进入Ⅲ期临床试验,但均未显示出明显的临床疗效。胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂仍然是目前治疗 AD 的主要手段。国内治疗 AD 的 1 类化学药品在近 10 年纷纷涌现,但从新化合物的筛选开始,无论是针对症状还是病因的药物国内目前都需要对研究方案和策略进行规范。

参考文献:

- [1] Zhang L, Yu H, Zhao X, et al. Neuroprotective effects of salidroside against beta - amyloid - induced oxidative stress in SH - SY5Y human neuroblastoma cells[J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(5): 547 - 555.
- [2] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science*, 2002, 297 (5 580): 353 - 356.
- [3] Chun W, Johnson GV. The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death[J]. *Front Biosci*, 2007, 12: 733 - 756.
- [4] Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2010, 8(1): 69 - 80.
- [5] Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, et al. A double - blind, placebo - controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(18): 1253 - 1259.
- [6] Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, et al. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group[J]. *JAMA*, 1992, 268 (18): 2523 - 2529.
- [7] Wong WJ, Liu HC, Fuh JL, et al. A double - blind, placebo - controlled study of tacrine in Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999, 10 (4): 289 - 294.
- [8] Liu HC, Chou P, Lin KN, et al. Assessing cognitive abilities and dementia in a predominantly illiterate population of older individuals in Kinmen[J]. *Psychol Med*, 1994, 24 (3): 763 - 770.
- [9] Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, et al. A 30 - week randomized controlled trial of high - dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group[J]. *JAMA*, 1994, 271(13): 985 - 991.
- [10] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24 - week, double - blind, placebo - controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group[J]. *Neurology*, 1998, 50(1): 136 - 145.
- [11] Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15 - week,

- double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group[J]. Arch Intern Med, 1998, 158 (9): 1021-1031.
- [12] Burns A, Rossor M, Hecker J, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999, 10(3): 237-244.
- [13] Bores GM, Huger FP, Petko W, et al. Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1996, 277(2): 728-738.
- [14] Vasilenko ET, Tonkopii VD. Characteristics of galanthamine as a reversible inhibitor of cholinesterase[J]. Biokhimiia, 1974, 39(4): 701-703.
- [15] Albuquerque EX, Alkondon M, Pereira EF, et al. Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: pharmacological characterization and modulation of synaptic function[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 280(3): 1117-1136.
- [16] Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International - 1 Study Group[J]. BMJ, 2000, 321(7274): 1445-1449.
- [17] Hager K, Baseman AS, Nye JS, et al. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease[J]. Neuropsychiatric Dis Treat, 2014, 10: 391-401.
- [18] Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine(Reminyl) in severe Alzheimer's disease(the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(1): 39-47.
- [19] Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial[J]. BMJ, 1999, 318(7184): 633-638.
- [20] Antuono PG. Effectiveness and safety of velnacrine for the treatment of Alzheimer's disease. A double-blind, placebo-controlled study. Mentane Study Group[J]. Arch Intern Med, 1995, 155(16): 1766-1772.
- [21] Stern RG, Mohs RC, Davidson M, et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration[J]. Am J Psychiatry, 1994, 151(3): 390-396.
- [22] 徐嗣荪, 高之旭, 翁正, 等. 石杉碱甲片对阿尔茨海默病记忆、认知和行为的疗效[J]. 中国药理学报(英文版), 1995(5): 9-13.
- [23] 张振馨, 王新德, 陈清棠, 等. 石杉碱甲治疗阿尔茨海默病的有效性和安全性的多中心双盲随机对照试验[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(14): 941-944.
- [24] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Curr Alzheimer Res, 2008, 5(1): 83-89.
- [25] Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, 14(8): 704-715.
- [26] Kertesz A. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2003, 3(6): 485-486.
- [27] Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. Int Psychogeriatr, 2013, 25(6): 919-927.
- [28] Yamada K, Yabuki C, Seubert P, et al. Abeta immunotherapy: intracerebral sequestration of Abeta by an anti-Abeta monoclonal antibody 266 with high affinity to soluble Abeta[J]. J Neurosci, 2009, 29(36): 11393-11398.
- [29] 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.
- [30] Cummings JL, Doody R, Clark C. Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention[J]. Neurology, 2007, 69(16): 1622-1634.
- [31] Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(2): 110-120.
- [32] Tayeb HO, Murray ED, Price BH, et al. Bapineuzumab and solanezumab for Alzheimer's disease: is the amyloid cascade hypothesis' still alive? [J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(7): 1075-1084.
- [33] 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.
- [34] Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? [J]. Immun Ageing, 2013, 10(1): 18.
- [35] Blennow K, Zetterberg H, Rinne JO, et al. Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarker levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2012, 69(8): 1002-1010.
- [36] Liu E, Schmidt ME, Margolin R, et al. Amyloid-beta ¹¹C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials[J]. Neurology, 2015, 85(8): 692-700.
- [37] Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH, et al. Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E epsilon 4 genotype in Alzheimer's disease[J]. Biol Psychiatry, 2010, 68(10): 879-884.
- [38] Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials[J]. Alzheimers Res Ther, 2016, 8(1): 18.
- [39] Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10062): 2873-2884.

(收稿日期: 2018-03-03)