

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20210140

数字出版日期: 2021-10-29; 数字出版网址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1355.N.20211029.1337.001.html>

## 阿尔茨海默病药物研发进展

滕玉鸥, 曹梦麟, 郁 彭, 刘夫锋  
(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

**摘要:** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,目前仍无法完全治愈,对个人及社会造成了重大危害.由于其发病机制尚未明确,因此目前市场上的药物对于 AD 的治疗仅起到缓解作用,而新药的研发也因发病机制不明确而陷入难关,迄今尚未找到治愈 AD 的有效治疗手段和药物.因此,研发有效治疗 AD 的药物迫在眉睫.本文主要对目前市场上抗 AD 药物进行综述及展望.

**关键词:** 阿尔茨海默病; 失败药物; 新药前景

中图分类号: R-1 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2022)01-0001-10

## Progress in Alzheimer's Disease Drug Development

TENG Yu'ou, CAO Menglin, YU Peng, LIU Fufeng

(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that cannot be completely cured, thus causing great harm to individuals and society. Since its pathogenesis is not yet clear, the current drugs on the market only play a relieving effect on the treatment of AD. Also, due to the unclear pathogenesis the development of new drugs is in a difficult situation. So far, no effective treatment and drugs have been found to cure AD. Therefore, it is urgent to develop effective drugs for the treatment of AD. In this article we mainly review and look forward to anti-AD drugs currently on the market.

**Key words:** Alzheimer's disease; failed drug; prospects for new drugs

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是目前最常见的老年期痴呆之一,是一种由于自身中枢神经系统变性所致的慢性神经退行性疾病<sup>[1]</sup>.

目前,AD 患者约占全部痴呆患者的 60% ~ 80%,已成为严重的社会问题<sup>[2-3]</sup>.据统计<sup>[3-4]</sup>,全球 AD 患者已超过 5 000 万人,预计 2050 年将突破 1.52 亿人,其中 65 岁以上患者将达到 1 380 万人.当前,中国 AD 患者已超过 1 000 万人,是新发病例全球增速最快的国家之一<sup>[5-6]</sup>.治疗 AD 的成本负担与流行程度与日俱增,仅 2020 年美国 AD 患者的家人和朋友提供了约 153 亿小时的无偿护理,相当于贡献了 2 570 亿美元<sup>[3]</sup>.到 2050 年预计总费用将达到 1.1 兆亿美元(不包括上述无偿护理费用),患者、家庭、社会和医疗机构都将面临着巨大压力<sup>[3]</sup>.

### 1 AD 发病机制假说

科学家提出多种广为认可的 AD 发病机制假说,如  $A\beta$  级联假说、胆碱能假说、Tau 蛋白异常磷酸化假说、神经炎症假说、金属离子紊乱假说等<sup>[7-9]</sup>,但是其致病机理仍无法明确,目前该疾病仍无法治愈,成为医学界一大难题.

#### 1.1 $A\beta$ 级联假说

$A\beta$  级联假说是一个得到实验结果支持的重要假说,该假说指出 AD 的病变过程受到了淀粉样蛋白前体和  $\beta$ -淀粉样蛋白( $A\beta$ )之间相互作用的影响<sup>[10]</sup>. $\beta$ -分泌酶剪切产生 sAPP $\beta$  蛋白并被释放到胞外,而  $\gamma$ -分泌酶的剪切则产生了  $A\beta$  多肽和  $\beta$ -淀粉样蛋白前

收稿日期: 2021-06-08; 修回日期: 2021-09-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21878234, 21576199)

作者简介: 滕玉鸥(1976—),女,吉林敦化人,教授;通信作者: 刘夫锋,教授, [fufengliu@tust.edu.cn](mailto:fufengliu@tust.edu.cn)

体蛋白胞内结构域 (amyloid precursor protein intracellular domain, AICD).  $A\beta$  多肽会被释放到胞外并在脑内积累, 它们的过度积累造成了  $A\beta$  老年斑产生, 这是神经元损伤或死亡的重要原因. 目前, 针对  $A\beta$  级联假说所开发的药物包括  $\beta$ -淀粉样蛋白聚集抑制剂、 $\gamma$ -分泌酶和  $\beta$ -分泌酶的抑制剂等, 但是相关药物 (如  $\gamma$ -分泌酶抑制剂 Semagacestat、与可溶性  $A\beta$  蛋白特异性结合 Solanezumab 等) 的研发并不顺利, 副作用和不良反应较多, 主要停留在临床 II 期和临床 III 期<sup>[11-12]</sup>.

### 1.2 胆碱能假说

胆碱能假说是最早试图解释 AD 发病机制的假说, 认为 AD 的产生是由于 AD 患者脑内的神经递质存在缺陷, 导致胆碱能神经元受到损伤. 该假说认为乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和乙酰胆碱转移酶 (ChAT) 的活性下降是乙酰胆碱 (ACh) 浓度下降、胆碱能活性下降的主要原因. 目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市的抗 AD 药物中, 包括他克林<sup>[13]</sup>、多奈哌齐<sup>[14]</sup>、加兰他敏<sup>[15]</sup>和卡巴拉汀<sup>[16]</sup>等都与该假说密切相关. 他克林是最早问世的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 但严重的肝毒性使其只能作为参考药物, 之后的多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏在保持有效性和安全性的同时, 对轻度和中度 AD 患者具有疗效. 但是, 由于这些与胆碱能假说相关的抗 AD 药物的疗效并不显著, 所以该假说仍存在较大争议.

### 1.3 Tau 蛋白异常磷酸化假说

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白. 在正常情况下, Tau 蛋白主要集中于神经元轴突中. 由于正常情况下可溶性的 Tau 蛋白可与微管蛋白结合促进微管的稳定, 而在 AD 患者脑中, 高度磷酸化的 Tau 蛋白会由可溶转变为不可溶的同时高度聚集. 这不但会使其自身微管结构受损失, 丧失其正常的功能作用, 而且会导致突触蛋白失去功能和神经退行性病变引起神经纤维缠结 (NFTs)<sup>[17]</sup>. Tau 蛋白的磷酸化与 AD 患者病程中认知功能缺失密切相关<sup>[18]</sup>. 在以 Tau 蛋白为靶点开发候选药物的研究方向主要包括抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抑制 Tau 蛋白聚集和促进 Tau 蛋白分解等<sup>[9]</sup>, 但是对于 Tau 蛋白相关药物的开发仍处于早期阶段. 目前, 在研的 Tau 蛋白抑制剂包括 Semorinemab、Gosuranemab、Zagotenemab 等, 绝大多数仍处于临床 II 期, 后续研究进展仍有待观察.

### 1.4 神经炎症假说

由于在 AD 患者大脑功能的检测中存在炎症因

子、急性期反应物等诸多炎症指标, 证明炎症与 AD 的病程发展密切相关, 而神经炎症主要是由小胶质细胞介导的. 小胶质细胞在免疫防御中发挥巨噬细胞的作用, 脑内  $\beta$ -淀粉样蛋白的聚集可能会引起小胶质细胞过度激活, 导致促炎因子大量释放促进 AD 的发展. 因此, 阻断小胶质细胞的炎症通路或可作为抗 AD 药物开发的思路.

### 1.5 金属离子紊乱假说

与正常人群脑内金属离子浓度相比, AD 患者脑内淀粉样斑块中的金属离子浓度为前者的 5 倍左右. AD 患者脑内高浓度的铜离子、铁离子和锌离子等金属离子会引起氧化应激作用, 同时与  $A\beta$  多肽聚合形成更具毒性的  $A\beta$  寡聚体<sup>[19-20]</sup>. 其中  $A\beta$ - $Cu^{2+}$  复合物会催化产生氧自由基造成氧化损伤, 严重破坏细胞功能, 而  $A\beta$  寡聚体与锌离子、铁离子的结合在加剧氧化应激过程的同时, 也会导致神经元受损, 最终加剧 AD 进程. 金属离子紊乱假说是比较新的假说, 所以可能成为抗 AD 药物开发的新方向.

## 2 上市药物

目前上市的抗 AD 药物包括 4 种, 胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂、 $A\beta$  抑制剂以及肠道菌群调节剂, 这些药物可以通过抑制乙酰胆碱活性促进或恢复胆碱功能, 对于初期和中期 AD 患者起治疗作用, 维持患者的认知状态<sup>[21-22]</sup>. 但是, 这些药物并不能改善 AD 患者病情的发展, 只能发挥延迟作用, 而且大多具有严重副作用, 如他克林具有肝毒性, 卡巴拉汀有恶心、呕吐等胃肠道不良反应等<sup>[23]</sup>. 在治疗效果上, 这些药物也仅仅能延缓疾病进展以及改善症状, 并不能够根治疾病. 这显然亟待开发更有效的药物.

从 2003 年开始, AD 一直没有新的药物获批上市, 直到 2019 年和 2021 年, 才有新的药物获批, 分别是 GV-971 和 Aducanumab<sup>[24-25]</sup>.

2019 年 11 月 2 日我国上市了由中国海洋大学、中科院上海药物所与上海绿谷制药有限公司自主研发的抗 AD 药物 GV-971 (甘露特钠胶囊, 商品名“九期一”). 它是从海藻中获得的甘露寡糖二酸, 是中国原创、全球首个靶向脑-肠轴的 AD 治疗新药, 通过重塑肠道菌群平衡, 从而改善认知功能障碍, 应用于轻度至中度 AD 治疗. 2020 年 4 月, 该药获批在美国进入临床试验. 这款药物也一定程度上填补了市场的空白.

GV-971 研究者通过表面等离子共振 (SPR) 芯片筛选方法获得国际首个靶向  $A\beta$  的寡糖分子 971. 通过体内研究表明 971 能够明显改善转基因小鼠的学习记忆能力以及日常生活能力, 可通过多环节抑制  $A\beta$  的神经细胞毒性. 在研究过程中, 研究者使用 AD 小鼠模型, 通过粪便移植实验证明了肠道微生物群的失调与 AD 发病机理中的神经炎症存在着某种潜在的机制联系<sup>[26]</sup>. 通过对小鼠肠道菌群的变化和体内相关指标的分析发现, 在 AD 进展过程中, 肠道菌群组成的改变会导致苯丙氨酸和异亮氨酸的外周积累, 进而刺激促炎性 Th1 细胞的分化和增殖<sup>[26]</sup>. 而脑浸润的外周血 Th1 免疫细胞与 M1 小胶质细胞激活相关, 会促成神经炎症<sup>[27]</sup>. GV-971 可恢复正常的微生物特征, 降低苯丙氨酸和异亮氨酸的浓度, 从而减少与 Th1 细胞相关的神经炎症. 因此, GV-971 的出现揭示了肠道菌群失调促进神经炎症在 AD 进展中的作用, 提出了通过重塑肠道菌群平衡, 抑制肠道菌群特定代谢产物的异常增多, 减少外周及中枢炎症, 降低  $A\beta$  沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 为抗 AD 药物的研发提供新思路<sup>[27]</sup>.

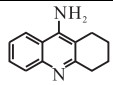
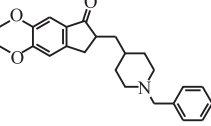
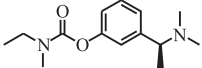
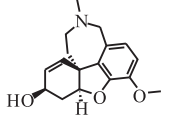
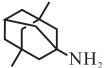
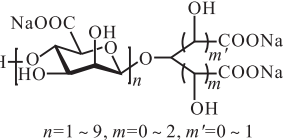
事实上, 在过去一段时间内, GV-971 这款新药

一直伴随着学术界和业界的争议. 鉴于 AD 疗法的紧缺性和病患的需求, 国家药监局批准了 GV-971 的上市申请, 但在这款药物上市后, 仍然被要求继续进行药理机制方面的研究, 继续进行长期安全性和有效性研究, 并完善寡糖的分析方法. 如果后续数据不理想, 可能意味着这款药物会被撤回.

在 2021 年 6 月 7 日, 美国 FDA 批准了渤健与卫材公司联合开发的 Aducanumab 的上市申请. 这是近 20 年间, 美国 FDA 针对 AD 唯一批准上市的新药. 它是一款基于  $\beta$ -淀粉样蛋白靶点研发的人类单克隆抗体. 它能够有选择性地与 AD 患者大脑中的  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积结合, 然后通过激活免疫系统, 将沉积蛋白清理出大脑. 患者使用 Aducanumab 后, 能显著改善其认知能力<sup>[28-29]</sup>. 另外, 之前基于  $\beta$ -淀粉样蛋白的在研药物基本失败于临床试验中, 这导致  $\beta$ -淀粉样蛋白假说一直备受争议. Aducanumab 的成功也进一步证实  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积假说的正确性. 虽然 Aducanumab 在临床试验中历经坎坷, 但是其成功获批上市, 给正在进行 AD 药物研发的公司带来希望, 坚定其研发信心.

总结目前抗 AD 的上市药物见表 1.

表 1 抗 AD 的上市药物  
Tab. 1 Anti-AD drugs on the market

药物类别	药物名称	结构式	适应证	批准时间	剂型
	他克林 <sup>[30]</sup>		轻度至中度 AD	1993 年	片剂/注射剂
AChEI	多奈哌齐 <sup>[31]</sup>		轻度至中度 AD (5 ~ 10 mg) 中度至重度 AD (10 ~ 23 mg)	1996 年	片剂/崩解片
	卡巴拉汀 <sup>[32]</sup>		轻度至中度 AD	2000 年	片剂/口服液/透皮贴剂
	加兰他敏 <sup>[22]</sup>		轻度至中度 AD	2001 年	速释片剂/缓释片剂/口服液
NMDA 受体拮抗剂	美金刚 <sup>[33]</sup>		中度至重度 AD	2003 年	片剂/口服液
联合药物	多奈哌齐 + 美金刚 <sup>[34]</sup>		中度至重度 AD	2014 年	缓释胶囊
$A\beta$ 抑制剂	Aducanumab (BIIB037)	未公开	轻度 AD	2021 年	针剂
肠道菌群调节剂	GV-971 <sup>[25-26]</sup>	 $n=1 \sim 9, m=0 \sim 2, m'=0 \sim 1$	轻度至中度 AD	2019 年	片剂

### 3 失败药物

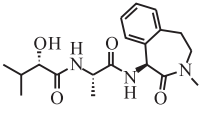
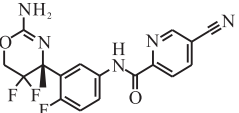
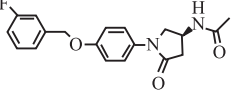
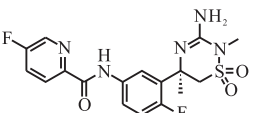
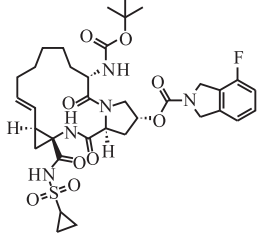
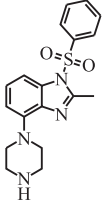
许多潜在的治疗 AD 药物在开发过程或者后期临床试验中出现疗效或者安全性问题, 药物研发不得不宣告失败<sup>[10]</sup>(表 2), 另外还有部分在研药物其研发进展停滞不前, 处于“休眠期”。关于治疗 AD 药物的研发, 其成功率接近零。研究<sup>[25-37]</sup>显示, 全世界约有 120 种 AD 药物正在开发中, 而恶性肿瘤药物为 6 833 种, 糖尿病药物为 433 种; AD 临床试验的失败率高达 99.6%, 而癌症药物的失败率为 92%。每一种药物的研发, 在时间上为 10~15 年, 在金钱上花费

近 30 亿美元。21 世纪以来, 各大制药企业为 AD 市场投入了约 2 000 多亿美元, 但仅 2018 年至 2019 年初, 就有 8 种药物因为疗效差或毒性高, III 期临床试验均宣布失败。

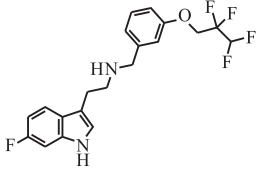
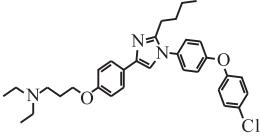
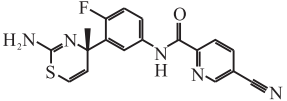
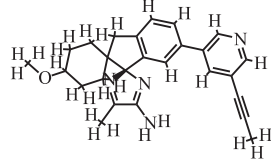
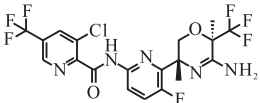
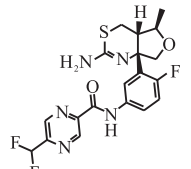
针对治疗 AD 药物的研发领域, 由于 AD 的生物学定义不明确、生物标志物有限, 并且研发试验时间长、费用高等原因, 大型制药企业频频受挫, 对其打击重大。世界上几家制药巨头公司已纷纷中止 AD 药物 III 期临床试验, 例如美国辉瑞公司在 2018 年就宣布退出 AD 药物研发领域。在全球医药界, AD 药物的研发始终是一大难题。

表 2 部分研发失败的 AD 药物

Tab. 2 Some AD drug candidates that have been terminated

药物名称	结构式	所属公司(国别)	靶点	投入时间	现状	失败原因
Semagacestat (LY450139) <sup>[11, 38]</sup>		Lilly (英国)	$\gamma$ -分泌酶	2008 年 3 月 III 期临床	2010 年 8 月 17 日 失败	安全问题
Bapineuzumab <sup>[39-40]</sup>	未公开	Johnson/Pfizer (美国)	BACE	2007 年 12 月 III 期临床	2013 年 7 月 16 日 失败	未能改善 AD 患者的认知功能
RG7129 <sup>[41-42]</sup>		Roche (瑞士)	BACE	2012 年 1 月 III 期临床	2013 年 10 月失败	肝毒性
Sembragiline <sup>[43]</sup>		Roche (瑞士)	MAO-B	2006 年	2015 年失败	未能改善 AD 患者的认知功能
Solanezumab <sup>[12, 44]</sup>	未公开	Lilly (英国)	$A\beta$	2002 年	2016 年 11 月 23 日 失败	未能改善 AD 患者的认知功能
Verubecestat <sup>[45-47]</sup>		Merck (美国)	BACE	2012 年 4 月 I 期临床	2017 年 2 月失败	中期结果没有达到预期
Intepirdine <sup>[48]</sup>		Axovant Sciences (英国)	5-HT6	2014 年	2017 年 9 月失败	未达到主要疗效终点
PF-05212377 (SAM-760) <sup>[49]</sup>		Pfizer (美国)	5-HT6	2010 年 8 月 19 日	2018 年 1 月 8 日 终止研发	退出 AD 新药研发

续表

药物名称	结构式	所属公司(国别)	靶点	投入时间	现状	失败原因
PF-05236812 (AAB-003) <sup>[42, 50]</sup>	未公开	Pfizer (美国)	A $\beta$	2010年9月 I期临床	2018年1月8日 终止研发	退出AD 新药研发
Idalopirdine <sup>[51-53]</sup>		Lundbeck (丹麦)	5-HT6R	2013年10月 III期临床	2018年1月9日 失败	未达到主要疗效 终点
Azeliragon <sup>[54-55]</sup>		VTV Therapeutics (美国)	RAGE	2015年 III期临床	2018年4月10日 失败	未达到主要疗效 终点
Atabecestat <sup>[56-58]</sup>		Janssen/Shionogi (美国/日本)	BACE	2015年10月 II期临床	2018年5月终止 研发	肝酶严重升高
Lanabecestat <sup>[59]</sup>		AstraZeneca/Lilly (瑞典/英国)	BACE	2014年	2018年6月12日 失败	未达到主要疗效 终点
Crenezumab <sup>[60-62]</sup>	未公开	Genentech/Roche (美国/瑞士)	A $\beta$	2006年	2019年1月30日 失败	未能改善AD患 者的认知功能
Umibecestat (CNP520) <sup>[63]</sup>		Novartis/Amgen (丹麦/美国)	BACE	2015年 III期临床	2019年7月11日 失败	患者认知功能恶 化,潜在益处未 超过风险
Elenbecestat (E2609) <sup>[64]</sup>		Eisai/Biogen (日本/美国)	BACE	2016年 III期临床	2019年9月14日 终止研发	风险大于收益

#### 4 在研药物

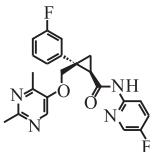
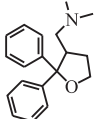
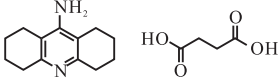
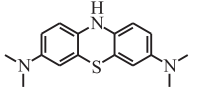
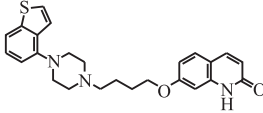
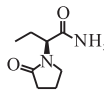
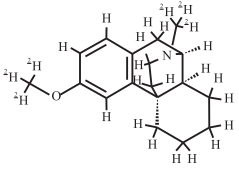
根据“创新药周期理论”,AD药物市场将是下一个医药大市场,尽管目前AD药物的研发可谓举步维艰,但依然有很多公司仍愿意屡败屡战,未来如果癌症得到有效控制,创新药市场的一大盛宴将是AD.因此,为了研发治疗AD药物,全球制药企业和科研人员仍在不懈努力,其进展在各界均备受关注<sup>[65]</sup>.

尽管2019年有大规模的II期、III期临床试验中止,但是截至2021年1月,在全球临床试验数据库(<https://clinicaltrials.gov/>)搜索,仍有232项尚未招募/

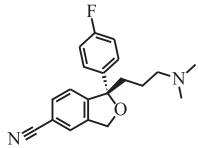
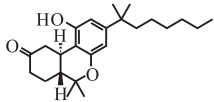
正在招募/正在进行的AD临床试验.在研的AD药物有126种<sup>[36, 66-67]</sup>,其中处于III期临床试验中的有28种,II期临床试验中的有74种,I期临床试验中的有24种<sup>[60-67]</sup>.目前有21种药物披露了临床试验数据(表3).综上所述,与2020年的121种相比,增加了5种(III期减少1个药剂,II期增加9个药剂,I期减少3个药剂),且针对A $\beta$ 或Tau蛋白以外的在研药物数量有所增加.自2020年以来,III期临床试验有5个预防试验,II期临床试验有2个预防试验;在过去的6年中,III期临床试验的数量保持不变,而II期预防试验的数量则有所不同(0~4次)<sup>[67]</sup>.因此,AD药物研发的势头仍然迅猛.

表3 部分正在临床研究的AD药物

Tab. 3 Some AD drug candidates under clinical study

药物名称	结构式	所属公司(国别)	靶点	临床试验批号	开始时间	结束时间	研究阶段
MEDI1814 <sup>[68]</sup>	未公开	AstraZeneca (瑞典)	A $\beta$	NCT02036645	2014-02-04	2016-09-15	I期临床 完成
ACI-24	未公开	AC Immune (瑞士)	A $\beta$	NCT02738450	2020-05-04	2024年10月	II期临床
LY3372993	未公开	Lilly (英国)	A $\beta$	NCT04451408	2020-06-30	2022-04-01	I期临床
Lu AF87908	未公开	Lundbeck (丹麦)	Tau 蛋白	NCT04149860	2019-11-27	2021年5月	I期临床
RO7126209	未公开	Roche (瑞士)	A $\beta$	NCT04639050	2020-11-20	2024-10-03	II期临床
Lemborexant		Eisai/Purdue (日本/美国)	OX1 和 OX2 双重拮抗剂	NCT04549168	2020-11-06	2022-11-11	II期临床
Semorinemab <sup>[69]</sup>	未公开	Genentech (美国)	Tau 蛋白	NCT03828747	2019-01-30	2023-10-20	II期临床
BIIB092	未公开	Biogen (美国)	Tau 蛋白	NCT03352557	2018-05-03	2021-08-30	II期临床 完成
Donanemab (LY3002813)	未公开	Lilly (英国)	A $\beta$	NCT05026866	2021-08-30	2027-09-25	III期临床
Zagotenemab (LY3303560)	未公开	Lilly (英国)	Tau 蛋白	NCT03518073	2018-05-08	2021-10-22	II期临床
CAD106 <sup>[63]</sup>	未公开	Novartis (丹麦)	A $\beta$	NCT02565511	2015-10-01	2021-07-08	III期临床 完成
ANAVEX 2-73		Anavex (美国)	Sigma-1	NCT04314934	2019-10-10	2024年6月	III期临床
Lecanemab (BAN2401)	未公开	Eisai/Biogen (日本/美国)	A $\beta$	NCT04468659	2020-07-03	2027-10-25	III期临床
Octohydroaminoacridine Succinate		上海市精神卫 生中心(中国)	神经递质	NCT03283059	2017-08-16	2021-02-16	III期临床 完成
TRx0237		TauRx Therapeutics (英国)	Tau	NCT03446001	2018-01-10	2023年6月	III期临床
Brexpirazole		Otsuka/Lundbeck (日本/丹麦)	神经递质	NCT03724942	2018-11-09	2022年2月	III期临床
AGB101		AgeneBio (美国)	神经递质	NCT03486938	2019-01-15	2022年12月	III期临床
AVP-786		Avanir (美国)	神经递质	NCT04464564	2020-09-03	2024-12-31	III期临床
Gantenerumab <sup>[40, 70-71]</sup>	未公开	Roche (瑞士)	A $\beta$	NCT04374253	2021-08-24	2024-12-27	III期临床

续表

药物名称	结构式	所属公司(国别)	靶点	临床试验批号	开始时间	结束时间	研究阶段
Escitalopram		JHSPH Center for Clinical Trials/NIA (美国)	神经递质	NCT05004987	2021-08-13	2026年6月	IV期临床
Nabilone		Sunnybrook Health Sciences Centre/ADDF (加拿大)	神经递质	NCT04516057	2021-02-01	2025年10月	III期临床

## 5 抗AD新药的研发展望

(1) 高效生物标志物的发现. 目前医药公司的研发重点为症状明显的临床治疗阶段, 对于预防研究相对较少. 当AD患者出现早期临床症状时, 体内病理现象早已出现, 单纯的药物治疗无法根治, 因此寻找有效的AD生物标志物是早期发现AD的前提, 也是治疗AD的关键.

(2) 新发病机制的探究. 过去百年间, 由于AD发病机制尚不明确, 虽有几种药物被FDA批准, 但其不能改变疾病的进展, 并且能引起严重的副作用, 导致AD治疗药物的研发艰难而缓慢. 直到最近GV-971的成功上市, 说明了AD的发生可能与葡萄糖代谢、慢性炎症反应和脑-肠轴等方面息息相关, 提供新的思路拓展AD研究的新领域, 也意味着AD新发病机制的探究迫在眉睫.

(3) 新研发思路的探究. 固有无序蛋白(IDP)是一种结构会随着微环境的改变而变化的蛋白质. 目前, Graffinity 制药公司发现了一些能够抑制在AD中发挥重要作用的无序蛋白的小分子. 因此, IDP有望成为抗AD新药研发的新靶点.

随着科技发展, CRISPR-Cas9 编辑技术不仅可以治疗基因缺陷方面的疾病(例如通过去掉编码AD疾病相关蛋白的基因, 中止致病蛋白的合成), 而且可以成功培育理想的AD动物模型, 精准模拟人类神经退行性疾病, 为治疗老年痴呆等疾病提供稳定、可靠的动物模型, 推动药物筛选和治疗方案制定.

随着医学、生物学等基础研究的不断发展, 人们在不断对AD进行探索, 先前失败的经验也为未来药物研发提供了新的线索, 在此基础上不断调整药物研发方向并转变思路, AD药物研发仍充满希望.

### 参考文献:

- [1] 刘睿婷, 吕秋军. 抗阿尔茨海默病的多靶向药物研究进展[J]. 药学学报, 2009, 44(3): 258-263.
- [2] 陶莉, 王诗, 谢剑梅, 等. 芦荟大黄素对痴呆小鼠学习记忆功能的改善研究[J]. 现代食品科技, 2014, 30(12): 7-10.
- [3] Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's association, 2020, 16(3): 391-460.
- [4] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2019. Attitudes to dementia[R]. London: Alzheimer's Disease International, 2019.
- [5] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2018. The state of the art of dementia research: new frontiers[R]. London: Alzheimer's Disease International, 2018.
- [6] 王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等. 2020—2050年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2019, 2(1): 289-298.
- [7] 徐佳. 次血红素六肽抗阿尔茨海默症及其作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [8] 来兰梅. 阿尔兹海默症的快速荧光成像分析[D]. 南京: 东南大学, 2017.
- [9] 陈光银, 董长治, 王静, 等. 阿尔茨海默症的发病机理假说[J]. 广东化工, 2019, 46(11): 115-117.
- [10] 朱杰, 张钊, 董一筱, 等. 阿尔茨海默病及其治疗药物研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(12): 1629-1634.
- [11] DOODY R, RAMAN R, FARLOW M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease[J]. The New England journal of medicine, 2013, 369(4): 341-350.
- [12] SIEMERS E, SUNDELL K, CARLSON C, et al. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients[J]. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's association, 2016, 12(2): 110-120.
- [13] DE LOS RÍOS C, MARCO-CONTELLAS J. Tacrine for

- Alzheimer's disease therapy. III. The pyrido tacrines[J]. European journal of medicinal chemistry, 2019, 166: 381-389.
- [14] SUGIMOTO H, YAMANISHI Y, IIMURA Y, et al. Donepezil hydrochloride (E2020) and other acetylcholinesterase inhibitors[J]. Current medicinal chemistry, 2000, 7(3): 303-339.
- [15] SELTZER B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. Clinical interventions in aging, 2010, 5: 1-6.
- [16] BIRKS J, EVANS J G, LOKOVIDOU V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease[J]. Cochrane database of systematic reviews, 2015(4): CD001191.
- [17] 许杰, 温世荣, 于艳红, 等. Tau 蛋白在阿尔茨海默病中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(3): 573-575.
- [18] GAO Y, TAN L, YU J T, et al. Tau in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies[J]. Current Alzheimer research, 2018, 15(3): 283-300.
- [19] GIAMPIETRO R, SPINELLI F, CONTINO M, et al. The pivotal role of copper in neurodegeneration: a new strategy for the therapy of neurodegenerative disorders [J]. Molecular pharmaceutics, 2018, 15(3): 808-820.
- [20] KHAN M. A possible significant role of zinc and GPR39 zinc sensing receptor in Alzheimer disease and epilepsy [J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2016, 79: 263-272.
- [21] ABHYANKAR D, SHEDAGE A, GOLE M, et al. Bioequivalence study of rivastigmine 6 mg capsules (single dose) in healthy volunteers[J]. American journal of Alzheimer's disease and other dementias, 2017, 32(6): 360-366.
- [22] 李倩倩, 杨珊珊, 黄硕, 等. 加兰他敏抗  $\beta$  淀粉样蛋白的神经保护机制研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(2): 110-115.
- [23] NAKAGAWA R, OHNISHI T, KOBAYASHI H, et al. Long-term effect of galantamine on cognitive function in patients with Alzheimer's disease versus a simulated disease trajectory: an observational study in the clinical setting[J]. Neuropsychiatric disease and treatment, 2017, 13: 1115-1124.
- [24] FDA. FDA Grants accelerated approval for Alzheimer's drug[EB/OL]. [2021-06-08]. [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-Alzheimers-drug?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-Alzheimers-drug?utm_medium=email&utm_source=govdelivery).
- [25] 耿美玉. 新型抗阿尔茨海默病药物甘露寡糖二酸[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(5): 459-460.
- [26] 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]. Cell research, 2019, 29(10): 787-803.
- [27] MARTINS M, SILVA R, PINTO M M M, et al. Marine natural products, multitarget therapy and repurposed agents in Alzheimer's disease[J]. Pharmaceuticals, 2020, 13(9): 242.
- [28] SCHNEIDER L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease[J]. The lancet neurology, 2020, 19(2): 111-112.
- [29] SEVIGNY J, CHIAO P, BUSSIÈRE T, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease[J]. Nature, 2016, 537(7618): 50-56.
- [30] 李慧. 治疗阿尔茨海默病药物的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(6): 648-655.
- [31] 杨南竹, 贡相华, 周玉颖, 等. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 61-66.
- [32] 杜荣蓉, 曲连悦, 孙珊珊, 等. 阿尔茨海默病的药物治疗研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 489-492.
- [33] 章瑜, 谢健. 美金刚对阿尔茨海默病患者精神行为症状和睡眠结构的影响[J]. 浙江医学, 2018, 40(11): 1175-1178.
- [34] CHEN R, CHAN P, 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.
- [35] CUMMINGS J, MORSTORF T, ZHONG K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures[J]. Alzheimer's research and therapy, 2014, 6(4): 37.
- [36] CUMMINGS J, LEE G, RITTER A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019[J]. Alzheimer's & dementia: translational research & clinical interventions, 2019, 5: 272-293.
- [37] NASS D S A. Global oncology trends 2019: therapeutics, clinical development and health system implications[R]. IQVIA: Institute for Human Data Science, 2019.
- [38] TAGAMI S, YANAGIDA K, KODAMA T, et al. Semagacestat is a pseudo-inhibitor of  $\gamma$ -secretase[J]. Cell reports, 2017, 21(1): 259-273.
- [39] VANDENBERGHE R, RINNE J, BOADA M, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease



- in two global, randomized, phase 3 trials[J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2016, 8(1): 18.
- [40] SALLOWAY S, SPERLING R, FOX N C, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *The New England journal of medicine*, 2014, 370(4): 322-333.
- [41] 张贺鼻, 庆宏. 阿尔茨海默症发病机制及治疗方法研究进展[J]. *科技导报*, 2017, 35(10): 52-63.
- [42] HUNG S, FU W. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease[J]. *Journal of biomedical science*, 2017, 24(1): 47.
- [43] NAVE S, DOODY R, BOADA M, et al. Sembragiline in moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial (MAYflOwer RoAD) [J]. *Journal of Alzheimer's disease*, 2017, 58(4): 1217-1228.
- [44] HONIG L, VELLAS B, WOODWARD M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *The New England journal of medicine*, 2018, 378(4): 321-330.
- [45] EGAN M, KOST J, VOSS T, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease[J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380(15): 1408-1420.
- [46] EGAN M, KOST J, TARIOT P, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *The New England journal of medicine*, 2018, 378(18): 1691-1703.
- [47] EGAN M, MUKAI Y, VOSS T, et al. Further analyses of the safety of verubecestat in the phase 3 EPOCH trial of mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2019, 11(1): 68.
- [48] KHOURY R, GRYSMAN N, GOLD J, et al. The role of 5 HT6-receptor antagonists in Alzheimer's disease: an update[J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2018, 27(6): 523-533.
- [49] FULLERTON T, BINNEMAN B, DAVID W, et al. A phase 2 clinical trial of PF-05212377 (SAM-760) in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease with existing neuropsychiatric symptoms on a stable daily dose of donepezil[J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2018, 10(1): 38.
- [50] DELNOMDEDIEU M, DUVVURI S, LI D, et al. First-in-human safety and long-term exposure data for AAB-003 (PF-05236812) and biomarkers after intravenous infusions of escalating doses in patients with mild to moderate Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2016, 8(1): 12.
- [51] ATRI A, FRÖLICH L, BALLARD C, et al. Effect of idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease: three randomized clinical trials[J]. *JAMA*, 2018, 319(2): 130-142.
- [52] LE COUTEUR D, BATEMAN B, BRAYNE C. Idalopirdine: another disappointment for people with dementia[J]. *The BMJ*, 2018, 360: k753.
- [53] MATSUNAGA S, FUJISHIRO H, TAKECHI H. Efficacy and safety of idalopirdine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *International psychogeriatrics*, 2019, 31(11): 1627-1633.
- [54] BURSTEIN A, BRANTLEY S, DUNN I, et al. Assessment of azeliragon QTC liability through integrated, model-based concentration QTC analysis[J]. *Clinical pharmacology in drug development*, 2019, 8(4): 426-435.
- [55] BURSTEIN A, SABBAGH M, ANDREWS R, et al. Development of azeliragon, an oral small molecule antagonist of the receptor for advanced glycation endproducts, for the potential slowing of loss of cognition in mild Alzheimer's disease[J]. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 2018, 5(2): 149-154.
- [56] HENLEY D, RAGHAVAN N, SPERLING R, et al. Preliminary results of a trial of atabecestat in preclinical Alzheimer's disease[J]. *The New England journal of medicine*, 2019, 380(15): 1483-1485.
- [57] TIMMERS M, STREFFER J, RUSSU A, et al. Pharmacodynamics of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor in patients with early Alzheimer's disease: randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2018, 10(1): 85.
- [58] TIMMERS M, SINHA V, DARPO B, et al. Evaluating potential qt effects of JNJ-54861911, a BACE inhibitor in single- and multiple-ascending dose studies, and a thorough QT trial with additional retrospective confirmation, using concentration-QTC analysis[J]. *Journal of clinical pharmacology*, 2018, 58(7): 952-964.
- [59] WESSELS A, TARIOT P, ZIMMER J, et al. Efficacy and safety of lanabecestat for treatment of early and mild Alzheimer disease: the AMARANTH and DAYBREAK-ALZ randomized clinical trials[J]. *JAMA Neurology*, 2020, 77(2): 199-209.
- [60] YOSHIDA K, MOEIN A, BITTNER T, et al.

- Pharmacokinetics and pharmacodynamic effect of crenezumab on plasma and cerebrospinal fluid beta-amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2020, 12(1): 16.
- [ 61 ] SALLOWAY S , HONIGBERG L , CHO W , et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind , placebo-controlled , randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE) [J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2018, 10(1): 96.
- [ 62 ] YANG T , DANG Y , OSTASZEWSKI B , et al. Target engagement in an Alzheimer trial : crenezumab lowers amyloid  $\beta$  oligomers in cerebrospinal fluid[J]. *Annals of neurology*, 2019, 86(2) : 215-224.
- [ 63 ] LOPEZ LOPEZ C , TARIOT P , CAPUTO A , et al. The Alzheimer's prevention initiative generation program : study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's & dementia : translational research & clinical interventions*, 2019, 5: 216-227.
- [ 64 ] IMBIMBO B , WATLING M. Investigational BACE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2019, 28(11) : 967-975.
- [ 65 ] 郑易林, 谢琼, 肖立, 等. 抗阿尔茨海默病药物研发进展[J]. *药学进展*, 2019, 43(2) : 100-110.
- [ 66 ] MORGAN D H D , ROCHELLE P , JEREMIAH P. The current state of Alzheimer's drug development[R]. Washington D.C.: US Against Alzheimer's, 2019.
- [ 67 ] CUMMINGS J L G , ZHONG K. 2021 Alzheimer's disease facts and figures[R]. Fresno : Alzheimer's Association, 2021.
- [ 68 ] ATRI A. Current and future treatments in Alzheimer's disease[J]. *Seminars in neurology*, 2019, 39(2) : 227-240.
- [ 69 ] 黄世杰. MEDI1814 将开发用于治疗阿尔茨海默病[J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(1) : 51.
- [ 70 ] SUSANNE O , LASSER A R , ERNEST D , et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's research and therapy*, 2017, 9: 95.
- [ 71 ] MULLARD A. Failure of first anti-Tau antibody in Alzheimer disease highlights risks of history repeating [J]. *Nature reviews drug discovery*, 2021, 20(1) : 3-5.

责任编辑: 郎婧