

阿尔茨海默病药物治疗临床证据评价

李梦秋 张文武 陈涛 刘凌

【摘要】 目的 评价阿尔茨海默病不同药物治疗方案之疗效和不良反应,从循证医学角度为制定最佳治疗方案提供依据。方法 分别以阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、多奈哌齐(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、加兰他敏(galantamine)、美金刚(memantine)、罗格列酮(rosiglitazone)等中英文词组为检索词,检索美国国立医学图书馆(PubMed)、英国Cochrane图书馆、万方数据知识服务平台学术期刊库和中国知网中国期刊全文数据库并辅助手工检索,获得阿尔茨海默病药物治疗相关系统评价、随机对照试验、临床对照试验和病例观察研究,采用Jadad量表对文献质量进行评价。结果 经筛选共纳入阿尔茨海默病药物治疗相关文献33篇(系统评价14篇、随机对照临床试验14篇、临床对照试验4篇、病例观察研究1篇)。其中28篇为高质量文献,评分分别为4分(12篇)、5分(10篇)和7分(6篇);5篇为低质量文献,评分为3分。药物疗效及安全性评价显示:(1)阿尔茨海默病药物治疗以症状性治疗为主,多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚均能改善患者认知功能,且安全性和耐受性良好,但不能影响疾病之病理进程。(2)疾病调节药物可以影响疾病潜在的病理生理学进程,已作为新型药物进入临床试验,为促进治疗方式的转变和更好地改善患者预后提供了线索。结论 借助循证医学方法可以为阿尔茨海默病药物治疗提供最佳临床证据。

【关键词】 阿尔茨海默病; 药物疗法; 循证医学

Evaluation of medication treatment for Alzheimer's disease on clinical evidence

LI Meng-qiu, ZHANG Wen-wu, CHEN Tao, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】 Objective To formulate the best treatment plan for Alzheimer's disease patients by evaluating the therapeutic efficacy and side effect of various evidence-based programs. **Methods** Alzheimer's disease, donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine, rosiglitazone, etc. were defined as retrieval words. PubMed, Cochrane Library, Wanfang Data and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases were used with applying of manual searching. Systematic reviews, randomized controlled trials (RCT), controlled clinical trials and case-observation studies were collected and evaluated by Jadad Scale. **Results** After screening, 33 selected resources included 14 systematic reviews, 14 randomized controlled trials, 4 controlled clinical trials and 1 case-observation study. According to Jadad Scale, total 28 articles were evaluated to be high quality (12 with score 4, 10 score 5, 6 score 7), and 5 were low quality with score 3. It was summarized as follows: 1) Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease for which no cure exists. To date, only symptomatic treatments with cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine) and an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor noncompetitive antagonist (memantine), are effective and well tolerated to counterbalance the neurotransmitter disturbance, but cannot limit or impact on disease progression. 2) Disease modifying drug is an potential agent, with persistent effect on slowing the progression of structural damage, and can be detected even after withdrawing the treatment. Many types of disease modifying drugs are undergoing clinical trials. **Conclusions** Using evidence-based medicine methods can provide best clinical evidence on Alzheimer's disease treatment.

【Key words】 Alzheimer disease; Drug therapy; Evidence-based medicine

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.009

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@163.com)

阿尔茨海默病又称老年期痴呆,为临床常见神经变性疾病之一。临床表现为记忆力减退、持续性认知功能下降和运动障碍等,同时伴随一系列精神症状。随着人口老龄化程度的加剧,阿尔茨海默病已成为继心血管病、肿瘤和脑卒中之后的第四位杀手,随着患病人数的增加,给社会和家庭带来沉重负担。目前,药物治疗是阿尔茨海默病的主要治疗方法,分为症状性治疗(symptomatic therapy)和疾病调节治疗(disease modifying therapy)两大类;其中仅多奈哌齐(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、加兰他敏(galantamine)和美金刚(memantine)的临床疗效较为肯定,并已获得美国食品与药品管理局(FDA)批准作为临床一线药物。然而,这些药物均属于症状性治疗药物,仅能改善临床症状,并不能改变疾病进程。因此,能够影响阿尔茨海默病病理进程的疾病调节药物更值得研究^[1]。近年来,阿尔茨海默病相关药物研究颇受瞩目,已进入Ⅲ期临床试验的药物包括罗格列酮(rosiglitazone)、司马西特(semagacestat)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、苏兰珠单抗(solanezumab)、Latrepidine、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和 Tramiprosate。笔者拟从循证医学角度探讨不同药物治疗方案的有效性和安全性,以为临床治疗提供一些参考依据。

资料与方法

一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:选择国内外公开发表的有关阿尔茨海默病药物治疗的临床研究文献,语种不限。(2)研究设计:选择阿尔茨海默病药物治疗相关系统评价、随机对照试验(RCT)、临床对照试验及病例观察研究,采用 Jadad 量表^[2]质量标准进行评价。(3)研究对象:符合阿尔茨海默病诊断标准的患者,性别、年龄、种族、受教育程度不限。(4)干预措施:治疗措施包括症状性治疗和疾病调节治疗。(5)资料完整性:随访结束时试验资料完整且随访时间达 6 个月以上。(6)随访:随访率达 95% 以上。(7)结局变量或疗效判断指标:主要结局变量为评价随访结束时神经心理学测验[简易智能状态检查量表(MMSE)、阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-Cog)等]成绩。

2. 排除标准 参照 Jadad 量表^[2]质量标准对文献质量进行评价,排除随访结束时计数资料不明确,即生存和死亡、有效和无效、治愈和未治愈、失

访和退出病例数不明确的数据。

二、文献检索

分别以阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、多奈哌齐(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、加兰他敏(galantamine)、美金刚(memantine)、罗格列酮(rosiglitazone)等中英文词组作为检索词,检索美国国立医学图书馆(PubMed)、英国 Cochrane 图书馆、万方数据知识服务平台学术期刊库、中国知网中国期刊全文数据库等数据库中阿尔茨海默病药物治疗相关系统评价、随机对照试验、临床对照试验和病例观察研究,并对每篇文章进行质量评价,判断研究结论的真实性和可靠性。同时手工检索相关会议资料和中英文原著、教科书,并通过与从事该研究领域的学者联系以获得发表信息。

三、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量证据水平参照 Jadad 量表^[2]质量标准进行评价,若一项试验经过补充资料而多次发表则选择资料最全者。(1)随机分组序列的产生方法:通过计算机产生的随机序列或随机数字表产生的序列,为 2 分;试验提到“随机分配”但文中未交待随机序列的产生方法,为 1 分;半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数分配病例的临床试验,为 0 分。(2)随机化隐藏:由医疗中心或药房控制分配方案,或采用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密不透光的信封或其他使临床医师和受试者无法预知分配序列的方法,为 2 分;文献中仅提及应用随机数字表或其他随机分配方案,为 1 分;交替分配、病例号、日期、开放式随机号码表、系列编码信封,以及任何不能防止分组的可预测性的措施或未采用随机原则,为 0 分。(3)双盲法:文献中描述了实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂,为 2 分;文献中仅提及采用双盲法但方法不恰当,为 1 分;文献中未提及采用盲法,0 分。(4)退出与失访:文献中对退出与失访病例数和退出理由进行了详细描述,为 1 分;未提及退出或失访,为 0 分。(5)评价结果判断。其中,文献质量评分 ≥ 4 分者为高质量文献、 < 4 分者为低质量文献,本研究主要纳入高质量文献。

结 果

一、文献质量评价

通过上述检索途径共计获得 120 篇相关中英文

文献,中文文献43篇、英文文献77篇。按照纳入与排除标准最终共纳入英文文献33篇,其中系统评价14篇^[1,3-15]、随机对照临床试验14篇^[16-29]、临床对照试验4篇^[30-33]、病例观察研究1篇^[34],分别评价多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚、罗格列酮、司马西特、巴匹珠单抗、苏兰珠单抗、Latrepidine、静脉注射免疫球蛋白和Tramiprosate的临床疗效和药物安全性,研究对象共3120例。根据Jadad量表质量评价标准,33篇文献中28篇被评为高质量文献,评分分别为4分(12篇)、5分(10篇)和7分(6篇);5篇被评为低质量文献,评分为3分。所有试验均详细报告了失访病例数和失访原因。

二、阿尔茨海默病药物治疗效果分析

本研究共纳入33篇与阿尔茨海默病药物治疗相关的文献,其中系统评价14篇、随机对照临床试验14篇、临床对照试验4篇、病例观察研究1篇,其中28篇为高质量文献。

1. 胆碱酯酶抑制剂 通过对胆碱酯酶的可逆性抑制使乙酰胆碱在突触处积累,延长其作用时间,属于间接拟胆碱类药物。阿尔茨海默病患者基底前脑的类胆碱能系统在疾病早期极易受累,包括胆碱能神经元减少、乙酰胆碱合成酶功能损害等,最终导致记忆力及其他认知或非认知功能下降。胆碱酯酶抑制剂具有延缓突触间隙乙酰胆碱降解以改善认知功能之作用。迄今为止,仅有3种胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏)被授权作为治疗轻至中度阿尔茨海默病的标准和一线药物。在一项关于多奈哌齐的多中心随机双盲安慰剂对照临床试验中,受试者分别服用多奈哌齐(5或10 mg/d)或安慰剂,主要终点事件采用ADAS-Cog量表和临床医师访谈时对病情变化的印象补充量表(CIBIC-Plus)进行评价;最终共纳入473例轻至中度阿尔茨海默病患者,结果显示,多奈哌齐可以明显改善轻至中度阿尔茨海默病患者认知功能^[30]。另一项为期24周的随机双盲安慰剂对照临床试验,患者在连续服用多奈哌齐(5 mg/d)28天后,剂量增至10 mg/d,试验终点临床医师访谈时对照者提供消息的印象补充量表(CIBIC+)显示,多奈哌齐组中至重度阿尔茨海默病患者认知功能均获改善^[16]。鉴于此,该药又被美国授权用于治疗重度阿尔茨海默病;而且多奈哌齐的胃肠道不良反应(如恶心、呕吐、腹泻、腹部痉挛等)发生率较卡巴拉汀、加兰他敏低^[3]。有3项大型随机安慰剂对照临床试验结果

表明,卡巴拉汀(6~12 mg/d)对轻、中、重度阿尔茨海默病均有效^[4]。若于疾病早期即开始治疗可明显改善患者预后,一项为期52周的关于卡巴拉汀治疗轻至中重度阿尔茨海默病的临床研究显示,一经明确诊断即开始药物治疗的患者其认知功能改善明显优于明确诊断6个月后方开始治疗者^[31]。一项为期3个月的观察加兰他敏临床疗效的多中心随机双盲安慰剂对照临床研究,患者服用不同剂量的加兰他敏(18、24和36 mg/d),主要终点事件采用ADAS-Cog量表进行评价,结果显示,服用加兰他敏24 mg/d的轻至中度阿尔茨海默病患者认知功能改善;采用临床总体印象-变化量表(CGI-C)和进行性衰退量表(PDS)评价次要终点事件,提示加兰他敏24和36 mg/d亦可使患者获益^[17]。

2. N-甲基-D-天冬氨酸受体阻断药 是一类通过抑制N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体以防止谷氨酸介导的兴奋毒性作用的药物。美金刚为非竞争性NMDA受体阻断药,是第一种非胆碱能类抗阿尔茨海默病药物,亦是美国和欧洲授权用于治疗中至重度阿尔茨海默病的一线药物。其药物作用机制源自氧化应激反应,后者为阿尔茨海默病病理进程的主要环节,而阿尔茨海默病患者脑组织产生的 β -淀粉样蛋白(A β)可以激活NMDA受体,进一步促进氧自由基生成,进而推动整个疾病进程的发生与发展。美金刚可以抑制A β 与NMDA受体结合,从而改善临床症状。来自美国32所医学中心的6项双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验结果显示,无论短期或长期服用美金刚(20 mg/d)的阿尔茨海默病患者,均对该药具有良好的安全性和耐受性^[5]。另一项为期12周的随机双盲安慰剂对照临床试验结果亦表明,服用不同剂量美金刚(20 mg/d或10 mg/次、2次/d)的患者其药物耐受性和安全性无明显差异^[18]。另有3项多中心随机双盲安慰剂对照临床试验进一步证实,美金刚维持剂量(20 mg/d)对中至重度阿尔茨海默病患者有效^[6]。

3. 罗格列酮 是一种过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)激动药,目前已获得美国食品与药品管理局批准作为糖尿病治疗药物。有研究显示,随着年龄的增长,糖尿病和痴呆发病率均相应增加,尤其糖尿病人群痴呆发病率显著升高^[34]。该药可部分抑制 β -分泌酶的表达,并通过作用于PPAR- γ 而增加树突棘线粒体数目,达到抑制A β_{42} 诱导脑组织损伤之目的。此外,罗格列酮还具有改善阿尔茨

海默病大鼠空间学习和记忆力之功效,通过轻微降低脑组织中 $A\beta_{42}$ 水平,而诱导胰岛素降解酶(IDE)降解胰岛素和 $A\beta$ 。II 期临床试验结果证实,与对照组相比,轻度阿尔茨海默病组患者连续服用罗格列酮 6 个月后,延迟回忆和选择性注意力不同程度改善^[19];轻至中度阿尔茨海默病组患者经不同剂量的罗格列酮治疗 24 周后,采用载脂蛋白 $E\epsilon 4$ (*ApoE\epsilon 4*) 等位基因进行分层,其中 *ApoE\epsilon 4* 等位基因阴性者认知功能改善较好,而该等位基因携带者并无阳性结果^[32]。然而,针对所有类型 *ApoE* 基因遗传人群的罗格列酮 III 期临床试验,并未获得其可有效改善阿尔茨海默病患者认知功能的证据^[20]。

4. 司马西特 为首剂进入临床试验阶段的 γ -分泌酶抑制剂,具有降低血浆 $A\beta$ 水平和减少中枢神经系统 $A\beta$ 生成的作用^[7]。 γ -分泌酶为蛋白酶复合物,可在其单跨膜域内裂解蛋白,最常见的作用底物是 β -淀粉样前体蛋白(APP),裂解后生成 $A\beta$, $A\beta$ 聚集体对突触乃至神经元均有毒性作用。因此,理论上讲,抑制 γ -分泌酶可以减少 $A\beta$ 生成,在一定程度上阻断阿尔茨海默病病理进程。然而, γ -分泌酶不仅与 $A\beta$ 产生有关,还涉及其他蛋白质膜内裂解反应如 Notch 受体、表皮生长因子受体-4(erbB4)、神经生长因子受体(p75NTR)、N 型钙黏蛋白(N-cadherin)和钠离子通道 $\beta 4$ 亚基^[8]。因此, γ -分泌酶抑制剂也会带来一些不良反应。两项关于司马西特药物疗效的 III 期临床试验,由于其严重不良反应(血液系统、消化系统和皮肤毒性作用)而提前终止,这一结果可能归因于司马西特阻断了 Notch 信号转导通路。Notch 具有多种调控作用,包括增殖、细胞命运决定和细胞生长等。在机体的正常生理过程中,Notch 信号转导具有至关重要的地位^[9]。另一种 γ -分泌酶抑制剂 Tarenflurbil 经 III 期临床试验证实,不具有延缓认知功能减退之疗效,而且治疗过程中可伴随出现头晕、贫血、感染等药物不良反应^[21]。据认为,该项研究的失败可能与 Tarenflurbil 血-脑屏障通透性较低有关^[10]。

5. 巴匹珠单抗 系人源性 $A\beta$ 氨基末端(N 末端)单克隆抗体,属被动免疫治疗(passive immunotherapy)。对阿尔茨海默病转基因大鼠模型进行研究发现,被动免疫治疗可以消除 $A\beta$ 负荷、减少 tau 蛋白沉积,并减轻记忆力损害等。基于较短的 $A\beta$ 抗原以氨基末端(B 细胞抗原决定基)为靶点,探讨用于被动免疫治疗的抗体是否可以作为替代

主动免疫治疗的新疗法,此类抗体对巴匹珠单抗羧基末端(C 末端,T 细胞抗原决定基)无影响,可避免疫苗不良免疫反应发生率高的缺点。一项 II 期临床试验以全长人源性 $A\beta_{42}$ 进行主动免疫治疗,由于约有 6% 的患者罹患无菌性脑膜脑炎而被迫提前终止。然而,特异性抗体虽可清除脑组织中 $A\beta$,但既不能阻断阿尔茨海默病病理进程,也不能抑制过磷酸化 tau 蛋白沉积^[22]。此外,被动免疫治疗可伴随一些不良反应,如血管源性脑水肿、淀粉样脑血管病等。巴匹珠单抗 $A\beta$ 免疫治疗的疗效及安全性可能与 *ApoE\epsilon 4* 等位基因有关,*ApoE\epsilon 4* 等位基因携带者接受巴匹珠单抗 $A\beta$ 免疫治疗易诱发血管源性脑水肿,且最大剂量不能超过 2 mg/kg,从而限制了其在临床的推广应用^[33]。两项关于巴匹珠单抗 $A\beta$ 免疫治疗的随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验,共纳入 1221 例携带和 1331 例不携带 *ApoE\epsilon 4* 等位基因的轻至中度阿尔茨海默病患者,巴匹珠单抗和安慰剂的剂量不同,每 13 周静脉注射 1 次,为期 78 周;采用 ADAS-Cog 量表和痴呆残疾评价量表(DAD)作为主要终点事件评价标准,以 ¹¹C-PIB PET 显像和脑脊液磷酸化 tau 蛋白水平作为次要观察终点。最终共 1090 例携带者和 1114 例非携带者纳入有效性分析,其结果显示,主要终点事件二者无明显差异,试验结束时,携带 *ApoE\epsilon 4* 等位基因的患者药物治疗后 ADAS-Cog^[11]和 DAD 评分下降 0.20 和 1.20 分;而非携带者下降 0.30 和 2.80 分,其中剂量为 0.50 mg/kg 组和 1 mg/kg 组患者分别下降 0.40 和 0.90 分。药物安全性评价结果显示,巴匹珠单抗 $A\beta$ 免疫治疗患者淀粉样蛋白相关显像可见脑水肿之严重程度随疫苗剂量和 *ApoE\epsilon 4* 等位基因数目的增加而加剧,因此 2 mg/kg 剂量因不良反应严重而无法继续临床试验。上述两项 III 期临床试验并未显示出巴匹珠单抗 $A\beta$ 疫苗能够改善阿尔茨海默病患者预后之效果,尽管 *ApoE\epsilon 4* 等位基因携带患者生物学标志检测与非携带者之间存在差异^[23]。

6. 苏兰珠单抗 系人源性 mAb266 单克隆抗体,通过结合 $A\beta$ 氨基酸第 16~24 位抗原表位而发挥治疗作用。mAb266 可螯合可溶性 $A\beta$,抑制 $A\beta$ 病理进程,同时显著提高血浆 $A\beta$ 水平。两项关于苏兰珠单抗的 III 期临床试验,共纳入 800 例轻至中度阿尔茨海默病患者,治疗剂量为 5.70 mg/kg,每 4 周静脉注射 1 次,治疗第 80 周时其认知功能与对照组之间无明显差异^[11],提示其对轻度阿尔茨海默病患者

认知功能的改善作用十分明显,与巴匹珠单抗相比,苏兰珠单抗治疗并未发现相关并发症即淀粉样蛋白相关显像异常(ARIA)^[24]。这也给继续进行临床试验带来了可能,同时也部分支持阿尔茨海默病淀粉样蛋白级联假说的理论。Gantenerumab和CrenezumabⅢ期临床试验也正在进行中^[12]。

7. Latrepirdine 亦称为Dimebon,是由俄罗斯研发的抗组胺药,1983年批准临床应用和销售。有研究显示,Latrepirdine能够通过抑制A β 诱导的线粒体通透性转换孔而维持线粒体稳定性,最终达到脑保护作用。20世纪90年代,莫斯科生理活性化合物研究所的研究人员证实该化合物对阿尔茨海默病模型有效后,开始了人体试验,Latrepirdine I和Ⅱ期临床试验均证实其可显著并持续改善阿尔茨海默病患者认知功能,且不良反应轻微^[25]。但在美国进行的Ⅲ期临床试验并未显示出任何改善阿尔茨海默病症状的功效^[13]。一项多中心随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验以轻度至中度阿尔茨海默病患者为研究对象,Latrepirdine(15或60 mg/d)辅助多奈哌齐口服治疗,以ADAS-Cog量表和阿尔茨海默病协作研究-日常生活活动能力量表(ADCS-ADL-sever)作为终点事件评价工具;连续治疗12个月后,发现该药并不能降低主要终点事件(认知损害和日常生活活动能力减退)发生率,故被终止进一步研究^[26]。

8. 静脉注射免疫球蛋白 是乙型肝炎疫苗免疫健康人群血浆经低温乙醇法提取的成分,经沉淀后剔除抗体补体活性并经巴氏法灭活病毒制成的正常人体免疫球蛋白液体制剂。含广谱抗病毒、细菌或其他病原体IgG抗体,且能够形成复杂的免疫网络,故有免疫替代和免疫调节双重作用,可增加机体抗感染能力和免疫调节功能。静脉注射免疫球蛋白能够识别A β 抗原的自身抗体,抗原-抗体结合可诱导免疫清除反应^[14]。一项Ⅱ期临床试验结果显示,阿尔茨海默病患者对静脉注射免疫球蛋白具有良好的耐受性,且该药对改善认知功能有效^[27]。在美国和加拿大45所医学中心开展的一项随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验共纳入390例轻度至中度阿尔茨海默病患者,依据剂量分为200 mg/kg组和400 mg/kg组,其中275例进入最终分析,但不同剂量组之间主要终点事件发生率无明显差异,且对患者认知功能和临床预后无改善作用^[28]。

9. Tramiprosate 其化学名为3-氨基-L-丙磺酸(3-amino-L-propanesulfonic acid),可与A β 结合,进

而抑制A β 低聚体形成,促进脑组织A β 清除。一项随机双盲安慰剂对照Ⅰ期临床试验纳入北美地区67所临床医疗中心共1052例轻度至中度阿尔茨海默病患者,最终790例获得有效性分析,依据剂量分为两组,即100 mg/次(2次/d)组和150 mg/次(2次/d)组,采用ADAS-Cog量表和临床痴呆评价量表-总量表(CDR-SB)行终点事件评价,每13周评价1次,共治疗78周;次要终点事件为试验开始和结束时MRI和海马体积变化;其结果显示,不同剂量组之间主要终点事件无明显差异,阿尔茨海默病患者认知功能和临床预后均未获得有效改善^[29]。

结 论

阿尔茨海默病病因尚未阐明,早期诊断、早期治疗有助于改善认知损害等临床症状,并提高患者生活质量。目前临床所用药物均为症状性治疗,包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和美金刚,可改善临床症状并具有较好的安全性和耐受性,但不能阻断疾病病理进程。而近年广为关注的疾病调节治疗药物则显示出能够阻断疾病进程、进一步改善患者预后的良好趋势,然而此类药物一般仅对阿尔茨海默病的某一环节产生阻断作用,这也是上述药物基础研究和临床前试验有效,而反复Ⅲ期临床试验失败的主要原因。因此,寻找能够阻断阿尔茨海默病病程进展的多靶点药物,具有重要临床意义。目前,阿尔茨海默病药物治疗的焦点逐渐从治疗转为预防^[15],随着在临床症状出现之前预测阿尔茨海默病的生物学标志研究的发展,症状发生前应用疾病调节药物的神经保护作用将获得更好的研究。

参 考 文 献

- [1] Salomone S, Caraci F, Leggio GM, Fedotova J, Drago F. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drug. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73: 504-517.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [3] Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, Green C. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21:17-28.
- [4] Kurz A, Farlow M, Quarg P, Spiegel R. Disease stage in Alzheimer disease and treatment effects of rivastigmine. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004, 18:123-128.
- [5] Farlow MR, Graham SM, Alva G. Memantine for the treatment of

- Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. *Drug Saf*, 2008, 31: 577-585.
- [6] Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24: 20-27.
- [7] Henley DB, May PC, Dean RA. Development of semagacestat (LY450139), a functional gamma-secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10:1657-1664.
- [8] Tomita T. Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease treatment. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9:661-679.
- [9] Schor NF. What the halted phase III gamma-secretase inhibitor trial may (or may not) be telling us. *Ann Neurol*, 2011, 69:237-239.
- [10] Imbimbo BP, Giardina GA. Gamma-secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11:1555-1570.
- [11] Farlow MR, Brosch JR. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Neurol Clin*, 2013, 31:869-878.
- [12] Wisniewski T, Goni F. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol*, 2014. [Epub ahead of print]
- [13] Bezprozvanny I. The rise and fall of Dimebon. *Drug News Perspect*, 2010, 23:518-523.
- [14] Dodel R, Neff F, Noelker C, Pul R, Du YS, Bacher M, Oertel W. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *Drugs*, 2010, 70:513-528.
- [15] Vellas B, Aisen PS, Sampaio C, Carrillo M, Scheltens P, Scherrer B, Frisoni GB, Weiner M, Schneider L, Gauthier S, Gispén-de Wied CC, Hendrix S, Feldman H, Cedarbaum J, Petersen R, Siemers E, Andrieu S, Prvulovic D, Touchon J, Hampel H. Prevention trials in Alzheimer's disease: an EU-US task force report. *Prog Neurobiol*, 2011, 95:594-600.
- [16] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah M, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001, 57:613-620.
- [17] Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001, 16:852-857.
- [18] Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22:258-262.
- [19] Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13:950-958.
- [20] Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, Craft S, Landreth G, Sawchak S. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 30:131-146.
- [21] Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, Zavitz KH; Tarenflurbil Phase 3 Study Group. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 302:2557-2564.
- [22] Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 2008, 372:216-223.
- [23] Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2014, 370:322-333.
- [24] Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH, Aisen PS, Snider BJ, Porsteinsson AP, Friedrich S, Dean RA, Gonzales C, Sethuraman G, DeMattos RB, Mohs R, Paul SM, Siemers ER. Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012, 8:261-271.
- [25] Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, Hung D; Dimebon Investigators. Effect of Dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2008, 372:207-215.
- [26] Sweetlove M. Phase III concert trial of Latrepirdine. *Pharmaceutic Med*, 2012, 26:113-115.
- [27] Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, Barkhof F, Blennow K, Förster S, Winter Y, Bach JP, Popp J, Alferink J, Wiltfang J, Buerger K, Otto M, Antuono P, Jacoby M, Richter R, Stevens J, Melamed I, Goldstein J, Haag S, Wietek S, Farlow M, Jessen F. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 233-243.
- [28] Samson K. News from the Alzheimer's Association International Conference: phase 3 Alzheimer trial of IVIG proves negative, but work continues. *Neuro Today*, 2013, 13:16-17.
- [29] Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, Duong A, Suhy J, Oh J, Lau WC, Sampalis J. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphastudy). *Arch Med Sci*, 2011, 7:102-111.
- [30] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 1998, 50:136-145.
- [31] Farlow M, Anand R, Messina J Jr, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 2000, 44: 236-241.
- [32] Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*, 2006, 6:246-254.
- [33] Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, Seripa D, Paris F, Santamato A, D'Onofrio G, Logroscino G, Pilotto A, Solfrizzi V. Anti-beta-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease: focus on bapineuzumab. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8:808-817.
- [34] Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology*, 1999, 53:1937-1942.

(收稿日期:2014-02-28)