



延伸阅读

## 敢问药在何方?

本世纪以来的阿尔茨海默病药物研究开发史,不啻是一部制药业血泪史。

有位医生曾在论文里统计2002年至2012年间所有阿尔茨海默病药物的临床试验,结论是阿尔茨海默病药物的研究失败率高达99.6%。”

全球市场现有四款阿尔茨海默病药物,均是所谓“对症疗法”——它们可以短期内控制或改善阿尔茨海默病的临床表现,却无法影响病因,无力延缓疾病本身进展。患者服用这类药物,病情只能在一段时间内好转,但由于疾病本身仍在加重,进展至一定程度临床表现终将恶化。

相对“对症疗法”,科学家提出“疾病修饰疗法”概念。这类药物能够直接干预疾病本身进展:或延缓、或暂停,理想状态下甚至逆转。以淀粉样蛋白假说为基础研制的药物,被认为作用于阿尔茨海默病病因,属于疾病修饰疗法范畴,是近年新药研究无可争议的热点。

无奈的是,从本世纪初的淀粉样蛋白疫苗开始,无论小分子化学药物或大分子生物药物,无论针对淀粉样蛋白假说上下游的哪个关键环节,所有药物研究均以失败告终。无数跨国制药巨头心灰意冷,宣布退出;还有一些坚持不懈,终于看到一缕隐约的曙光。

2019年3月,美国制药企业渤健与日本制药企业卫材宣布,终止两项轻度认知功能受损(MCI)或早期阿尔茨海默病人群的临床试验。这两项试验正在研究的药物是另一种抗淀粉样蛋白药物。但到了2019年10月,渤健经过重新分析试验数据,发现药物对部分病例有效——“患者通过诸如记忆、定向、语言等认知和功能评估,观察到显著获益。”该公司目前已向美国食品药品监督管理局(FDA)递交了药物上市申请。

如果这一药物成功获得批准上市,将成为阿尔茨海默病第一款疾病修饰治疗用药。

## 寻找诊断标志物

阿尔茨海默病诊断亦非易事。

老年人出现认知功能损伤,其实未必阿尔茨海默病一种原因,还有额颞叶痴呆、路易体痴呆等多种可能性。单纯评估患者认知功能,无法准确鉴别这些疾病,需要联合与疾病过程密切相关的客观指标(或“标志物”)才能诊断。目前,世界公认的阿尔茨海默病诊断标志物,就是测定大脑内两种疾病相关蛋白质的浓度:淀粉样蛋白和tau蛋白。

临床常见的血液化验,同为有创检查,却采集方便,对医疗人员、设施要求较低,结果易于解读,是阿尔茨海默病诊断标志物最理想的探索方向。2020年6月的阿尔茨海默病联盟年度会议上,与会者对一种检验方法寄予希望,或许能够区分阿尔茨海默病与其他神经退行性疾病,并在症状出现前数年识别高风险个体。这种检验方法测定某种tau蛋白p-tau217,预测阿尔茨海默病准确率达到96%。

这方面国内医学研究者同样正不懈努力。首都医科大学北京宣武医院贾建平教授团队2020年8月发表论文,提出检测血液多种蛋白质浓度,有望在认知受损出现前5—7年预测阿尔茨海默病,准确率近90%。探索标志物的经历,其实也是从不同角度观察疾病发病机制或过程的尝试,可以帮助我们加深疾病认识、理解。

据瞭望智库

出门忘记拿钥匙,购物需要写备忘录,拿在手里东西却找不到……当我们自嘲得了“老年痴呆”的时候,许多人却在被这种没有痛感的疾病折磨。

9月21日是“世界阿尔茨海默病日”,今年的主题是“知彼知己,早诊早智”。面对这些白发苍苍的“老小孩”,能在早期控制疾病进展,留住他们的记忆吗?

## 每三秒就会增加一位患者

3秒能做什么?眨眨眼睛?做个深呼吸?但你应该想不到,每过3秒,世界上就可能多一个人“遗忘了自己”。

2020年世界卫生组织发布的《2019年全球卫生估计报告》显示,在过去20年全球十大死因中,阿尔茨海默病和其他形式的痴呆症就跻身全球十大死因之列。根据《世界阿尔茨海默病2018年报告》,每3秒钟,全球就会新增一位失智症患者。

“很多人知晓阿尔茨海默病,可能是从影视作品里知道的。看到《归来》女主角的丈夫回来了,她就是不认识,老往外撵他,这是重度痴呆(不认识亲人:人物定向障碍)的表现。这时候大家才觉得是病了,才想起来医院看。而真正的阿尔茨海默病最有效的治疗阶段,是临床前期。大家即便知晓了,但不为此做什么,也不行。”

国家老年疾病临床医学中心-中国AD临床前期联盟主席、首都医科大学宣武医院韩樱教授介绍,阿尔茨海默病是一种神经系统退行性疾病。通常的发病群体是65岁以上的老年人群,年龄越大,患病风险也越大。

阿尔茨海默病起病隐匿,是神经系统退行性疾病。它缓慢地、进行性地破坏大脑功能,导致患者认知能力下降。情绪复杂多变,生活不能自理,外出迷路走失……除了健忘,阿尔茨海默病还有可能造成这些后果。

曾有人形容阿尔茨海默病为“最漫长的告别”,因为在生命的终局之前,阿尔茨海默病患者的一切记忆和理智都将从指缝中溜走,在忘记了周围的一切的同时,他们也将渐渐丢失自己。

而这对于他们的家庭来说同样是不能承受之重,既要像看护孩子一样照顾阿尔茨海默病患者,又要承受逐渐被亲人遗忘的痛苦。

## 不能治愈,重在预防

遗憾的是,阿尔茨海默病是不可逆的疾病。

专家介绍,目前没有药物可以逆转这一疾病的病程。“脑细胞死亡不能再生,丧失了脑功能不能恢复。”

同时,绝大多数阿尔茨海默病患者意识到记忆力减退是疾病,想到就诊的时候,80%已经达到中重度痴呆阶段,错失了诊治的最佳时间。

病因难以预料,诊断错失时机,病情无法治愈,对于阿尔茨海默病,人类似乎毫无招架之力。

韩樱表示,要防控阿尔茨海默病,早期防治是重中之重。早发现、早诊断、早治疗,阻断或延缓疾病进展的最重要阶段,错过这个阶段,尤其是到了痴呆阶段,已没有能够逆转疾病的药物。调查中,近8成的人都知道这个病,但就诊率不足2成,说明大家还没有真正意识到这个疾病的严重性。

那么,如何发现阿尔茨海默病?临床前期的主观认知下降是一个很值得关注的危险信号:

- 1.有长期持续性的记忆力下降;
- 2.发病在近5年内;
- 3.60岁及以上出现记忆力下降;
- 4.担心自身的记忆力下降;
- 5.每周在一起相处时间超过20个小时的合格知情者证实其记忆力下降;
- 6.持续存在记忆力下降的担心情况;
- 7.主动去记忆门诊就医。

也就是说,当出现明显记忆下降,逐渐丧失日常生活能力,伴有精神症状和行为障碍等早期危险信号,就要警惕阿尔茨海默病,主动到医院记忆门诊进行筛查。

## 基因年龄和环境共同导致

专家介绍,阿尔茨海默病可以分为家族性和散发性。家族性阿尔茨海默病呈显性遗传,而95%的阿尔茨海默病为散发性阿尔茨海默病,通常在65岁以后发病。

尽管发病的未知危险因素有很多,但能够有效控制的患病因素仍有12种:

早年受教育水平低、中年高血压、肥胖、脑外伤、听力障碍、酗酒、老年缺乏锻炼、低社会接触、

# 每三秒,就可能有一人『忘了自己』

『阿尔茨海默病日』:如何留住『老小孩』的记忆

吸烟、抑郁、空气污染、糖尿病。

保持良好的生活习惯,科学营养的饮食,加强身体锻炼等都是预防阿尔茨海默病的方式方法。“当家庭中出现阿尔茨海默病患者,家属的照顾也是不可替代的良药。”

而只有早筛查、早诊断、早治疗,才能为阿尔茨海默病按下暂停键,成为对抗疾病最有效的武器。

同时,专家表示,随着老龄化的加快,阿尔茨海默病的发病率和患病率也在逐年增长,患病的年龄也出现低龄化的趋势。

“既不要掉以轻心,觉得二三十岁不会患病,也不需要过度担心、过度医疗。”

## 我国患者超千万

今年“世界阿尔茨海默病日”的主题是“知彼知己,早诊早智”,旨在倡导人们认识到阿尔茨海默病的早期预警信号,意识到早期诊断和干预的重要性。统计显示,我国阿尔茨海默病患者超过1000万,居全球之首,预计到2050年将突破4000万。

专家介绍,一个人患阿尔茨海默病的风险每五年就会翻一番。开展早期评估,早发现,早干预,可以减少30%的老年痴呆病发病,延缓发病5年,降低发病率50%,而我国的阿尔茨海默病发病在逐渐年轻化,临床最年轻的患者甚至不足四十岁。公众认知低,早期就诊率低极大阻碍我国阿尔茨海默病的防治进程。

阿尔茨海默病防治协会会长王军介绍,我们国家的知晓率在城市里是大幅度增加了,但是在农村还有很多广大的中小城市,三线、四线城市里面,这个知晓率很少。我们的早期诊断做得很晚,还没有形成一个系统的标准。

## 我们该做些什么?

为贯彻落实《健康中国行动(2019—2030年)》有关要求,指导各地探索开展老年痴呆等综合防治工作,国家卫生健康委办公厅印发了《探索老年痴呆防治特色服务工作方案》,组织辖区社会心理服务体系试点地区,将防治老年痴呆作为试点特色项目,按照方案要求做好组织实施。

此外,各地也积极采取措施。《北京市老年人养老服务补贴津贴管理实施办法》提出了通过政策创制,整合与衔接,帮助经济困难、失能、高龄等状况的老年人及其家庭提高消费支付能力,推进享受专业化、职业化、多元化的照顾服务,切实减轻居家养老照料负担。

首都医科大学宣武医院神经内科主任医师唐毅建议,除积极推行“医养结合”的养老方式外,可以对失智老人的家庭,特别是农村失智老人家庭提高一些医疗补贴。有专家表示,活跃的社会活动,经常锻炼大脑,健康生活方式,有益的食物对于预防阿尔茨海默病大有裨益。

据新华社、中国新闻网、央视网等