

· 指南与共识 ·

阿尔茨海默病创新药物临床试验 中国专家共识

阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家小组

一、概述

2010 年, WHO 报道全球痴呆患者为 3500 万, 中国为 540 万。自 2010 年起, 全世界痴呆总人口每二十年将翻一倍, 其中中低收入国家痴呆患者的增长率更高^[1]。《世界阿尔茨海默病 2015 报告》指出, 到 2050 年, 全球阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的患病人数将从目前的 4 680 万增加至 1.315 亿^[2]。AD 是最常见的痴呆类型, 占 60% ~ 80%, 是一种原因未明的中枢神经系统退行性变性疾病, 以渐进性记忆障碍及认知功能丧失伴日常生活能力下降和行为改变为特征, 其发病率随年龄增加而增长^[3-4], 至今尚无有效治疗方法。痴呆及认知功能障碍相关疾病已成为导致我国老年人功能障碍及进入医疗机构、养老机构的主要疾病之一, 是人类所面临的最大的全球公共卫生事件, 日益受到各国政府和学者的高度重视。2011 年, 美国总统奥巴马签署了“国家阿尔茨海默病计划法案”(National Alzheimer's Project Act, NAPA)^[5], 旨在于 2025 年之前研发出针对 AD 的有效疗法。欧盟于 2014 年也就 AD 等类型痴呆发布了欧委会交流实践报告^[6], 以期使其能得到早期有效的识别、预防、诊断、治疗、康复, 从而为痴呆的控制和管理提供统一策略。

AD 发病机制尚不明确, 目前已上市的治疗药物仅 4 种 (多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀以及美金刚), 均以改善 AD 临床症状为主, 迄今尚无逆转或阻止病情进展的有效药物^[7]。有研究表明, 在 AD 症状出现前的 10 ~ 20 年即有病理生理改

变, 因此近年来临床对 AD 的诊断和治疗干预研究, 已经从痴呆阶段前移到轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 阶段以及无症状的临床前 AD 阶段^[8]。2010 年 1 月至 2015 年 12 月, 在 ClinicalTrials.gov 注册的抗 AD 药物 II、III、IV 期临床试验达 300 余项, 除改善 AD 临床症状的药物 (如胆碱酯酶抑制药物、神经递质类药物), 以对 AD 疾病起修饰作用 (disease-modifying) 为靶向的新药成为抗 AD 的研究热点, 这些药物包括抑制 A β 斑块形成或促进 A β 清除的药物、抑制 Tau 蛋白纤维缠结形成和促进 Tau 蛋白清除的药物 (如 β 、 γ 分泌酶抑制剂或 α 分泌酶促进剂), 以及针对 A β 和 Tau 蛋白的单 / 多克隆抗体等。此外, 抗氧化药物、抗炎药物、雌激素、降糖、降脂类药物等也备受关注。然而, 针对 AD 的药物研发和临床试验却尚未有真正的突破。近期开展的几项抗 AD 药物大型临床试验, 如 Elan 研发的首个抗 A β 单克隆疫苗 AN1792, 因会导致无菌性脑炎而终止在 II 期临床试验^[9]; 另有研究针对 A β 及纤维缠结的单克隆抗体, 因未达到预期研究结果和药物相关不良事件 (如脑组织微出血、微水肿等) 宣告 III 期临床试验失败^[10-11]; 而 γ 分泌酶抑制剂 Semagacestat 则因治疗组 AD 患者简明智能精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 分值明显下降, 增加皮肤癌、感染及血液细胞学改变等不良事件, 而提前终止了 III 期临床试验^[12]。

神经生物学相关的药物研发具有复杂、长程、不确定性因素多等特点, 药物临床试验的失败率高达 95%, 一种药物从研发到上市可能要经历十余年或是数十年的时间^[13]。故抗 AD 药物临床试验应考虑到疾病和药物自身所具有的特点及其对临床试验结果的影响, 如: AD 表型复杂, 缺乏敏感、特异的客观诊断依据; 老年人群药物安全性要求高, 存在

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2016.01.001

执笔者: 陈怀红 修清玉

执笔者单位: 310013 杭州, 浙江医院神经内科 (陈怀红);
200003 上海长征医院 (修清玉)

通信作者: 严静, Email: zjicu@vip.163.com; 熊玉卿, Email: xyqh2629@163.com

多重用药情况;研究周期长,脱落率和死亡率较高等。这些特点应在试验设计、实施和结果分析时予以充分考虑,因而科学、规范、高质量的临床试验对抗 AD 药物的研发是至关重要的。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 分别于 2013 年和 2009 年发布了抗 AD 药物新药研发的临床试验指南,指导、规范和监管抗 AD 新药的研发,确保临床试验的安全性、有效性,以及后期的药物说明书和生产等问题^[8,14-15]。我国自 2006 年以来无抗 AD 新药上市,缺乏临床研究的经验。随着国际 AD 诊断标准的更新和生物标志物等研究的应用,我国迫切需要制定适用的抗 AD 药物临床试验的指导与规范,因此抗 AD 创新药物临床试验中国专家小组经过充分讨论形成以下共识,旨在帮助和促进我国抗 AD 药物临床试验的开展。

二、受试人群

根据试验药物的作用机制选择合适的受试人群。以改善 AD 临床症状为主的药物 (如胆碱酯酶抑制剂),宜选择有临床症状的 AD 患者 (如轻中度 AD) 为受试人群;以 AD 疾病修饰作用为主的试验药物 (如抗 A β 或抗 Tau 蛋白药物),可选择 MCI 和 (或) 无症状的临床前 AD 人群为受试者。此外,考虑到部分 AD 患者已接受过多种药物治疗而效果不佳,建议进一步将受试人群细分为初治 AD 及复治 AD。

(一) 入组标准

1. 诊断标准: AD 的诊断仍主要为临床诊断,目前常用的诊断标准是美国《精神疾病诊断与统计手册》修订第 IV 版 (DSM-IV-R) 标准和美国神经病学、语言障碍和卒中-老年痴呆和相关疾病学会工作组 (NINCDS-ADRDA) 标准。两个标准都包括 3 个方面:①符合痴呆的标准,存在记忆和其他认知能力减退 (排除意识障碍、谵妄等原因);②痴呆的发生和病情进展符合 AD 的特征,隐袭起病,进行性加重;③排除其他原因引起的痴呆^[16]。

随着对 AD 研究的深入,AD 临床诊断工具也有增加。2011 年美国国家老龄问题研究所-阿尔茨海默病协会 (National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) 提出 AD 的诊断标准包括临床前 AD、AD 所致轻度认知障碍、AD 所致痴呆,并建议在临床研究中增加与 AD 病理生

理机制相关的生物标志物作为辅助证据^[17]。2014 年国际工作者组织 (International Working Group, IWG) 和 NIA-AA 提出的 AD 标准 (IWG-2) 将 AD 的临床表型和生物标志物整合进诊断标准中,使其更适用于临床研究^[16]。

2. 排除标准:需排除其它原因所致的痴呆或认知功能障碍:如血管性痴呆、帕金森病痴呆、路易体痴呆、正常颅压脑积水、颅内占位、中枢神经系统感染 (如艾滋病、梅毒等)、代谢性脑病等;服用认知功能障碍相关药物的,若不能避免,应在研究中为此类药物设定一个可接受的使用剂量,并在试验期间保持相对稳定水平。此外,还应对接受认知康复训练等其他治疗手段的情况予以说明。

伴随其他严重内科疾病的受试者也需排除,如严重的肝肾功能不全、心肺功能不全、血液系统疾病及恶性肿瘤等。已知既往对 (同类) 试验药物和 (或) 对照药物过敏的受试者也应排除。

对于涉及需要问询照料者内容的研究,如无照料者或照料者不能帮助受试者正确使用试验药物或照料者不能准确反馈病情变化配合完成随访问询的均应予以排除。

脱落、退出、剔除、终止标准等基本原则与一般临床试验相似,可参照药物临床试验管理规范 (Good Clinical Practice, GCP) 原则,并根据试验药物的特点及临床试验不同阶段设定。

(二) 疾病严重程度判断:认知水平对疾病严重程度的影响主要采用 MMSE 量表评估,同时辅以临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 或总体衰退量表 (Global Deterioration Scale, GDS) 作出严重程度的判断。采用 MMSE 等评估工具时,对于不同教育背景的患者,评价其严重程度的分值设定可能不一样,临床试验对此应有详细说明并严格执行。

三、有效性评价

(一) 研究周期:试验周期取决于 AD 的疾病特点、药物的起效时间以及评价指标。一般疗程为 6 ~ 24 个月,考虑到 AD 药物起效较慢,短期临床获益量表评估多不明显,建议适当延长观察时间。

特殊情况下可以根据药物的特性及观察目的设计研究周期,如:短期有效性评估 (6 ~ 12 个月),常用于 II 期临床试验,或以改善 AD 临床症状为主的药物临床试验。中期有效性评估 (12 ~ 24 个月),

常用于Ⅲ期临床试验,或以改善 AD 临床症状以及对 AD 有疾病修饰作用的药物临床试验。长期有效性评估(24~80个月),常用于Ⅲ或Ⅳ期临床试验,尤其是对 AD 有疾病修饰作用的药物临床试验。

(二)有效性评价指标:AD 的临床症状、认知水平、日常生活能力均为判断疾病进程和评价试验药物疗效的主要指标和重要依据。但近年来,EMA 和 FDA 对抗 AD 药物临床试验均提出了增加生物标志物作为丰富临床试验客观评价指标的要求,以期获得更多的临床数据,从而探讨 AD 的发病机制、病理进程以及评价药物的有效性。目前,临床试验中常用的 AD 生物标记物有脑脊液、 $A\beta$ 、tau 蛋白水平等,也有将某些危险因素(如载脂蛋白 4)作为受试者筛选的生物标记物。生物标记物对临床试验的意义,包括辅助疾病早期诊断、丰富试验客观依据、预测疾病转归及疗效或标注药物作用过程等。但目前临床试验中仅有少数生物标记物与疾病和疗效之间符合某种相关性,需要更多有效性和特异性验证。

1. 神经心理量表:目前,AD 的疗效评价手段仍以量表评估为主,在 AD 药物临床试验中通常采用以下神经认知功能评定量表进行疗效评价。

(1)疾病状态:MMSE 由于简单、易操作,具有良好的信度和效度,至今仍是临床评估 AD 严重程度的主要工具之一^[18-19],其识别 AD 痴呆程度的敏感度及特异度较高,分别为 89% 和 90%^[20]。但其缺点主要有存在天花板效应,受试者受教育程度高容易造成假阴性,对记忆、语言等的检查内容不足,且对识别 MCI 和痴呆的作用有限^[21],因此 MMSE 主要用于有症状的 AD 疾病状态及严重程度的评估。

蒙特卡罗认知评定量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)强化了各项认知功能评估方法,记忆评价效果也优于 MMSE^[22]。普通话版本的 MOCA 有显著的敏感度(90.4%),但特异度不高(31.3%)。当分值<22 分时,特异度为 63.9%^[23];不同年龄段受试者切分值不同^[24]。

临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)通过与患者及家属交谈获得有效的信息,完成对痴呆患者认知功能和日常生活功能损害的严重程度临床分级^[25]。评估的领域包括记忆、定向力、判断与解决问题的能力、工作和社会交往的能力、家庭生活和业余爱好、独立生活能力 6 项,CDR

用于正常老年人群痴呆筛查的敏感性和特异性分别为 95% 和 100%。

全面衰退量表(Global Deterioration Scale, GDS)是由 Reisberg 等人创立发展起来的一组分期方法^[26]。从正常(无认知下降)到非常严重的认知下降分为 7 期,内容涉及记忆(即刻记忆、近期记忆和远期记忆)、操作性日常生活能力、人格和情绪、日常生活能力、定向力。该量表通过对患者和护理者进行访谈,对患者病情进行评分及分期。其评定内容丰富,较全面反映患者疾病状况,主要适用于有症状的 AD 患者。

其他疾病状态或临床症状评估量表,如行为病理症状量表(behavioral symptoms in Alzheimer disease, BEHAVE-AD)和神经精神科问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)^[21]。BEHAVE-AD 包括 7 个方面的症状:偏执妄想、幻觉、活动障碍、每日节律紊乱、攻击行为、情感障碍和焦虑、恐怖,但 BEHAVE-AD 对淡漠、易激惹及脱抑制等精神行为症状评估不足,而 NPI 可弥补其不足,是目前应用广泛的神经行为评定量表。在药物临床试验的有效性比较中,NPI 单项分值的变化比总分更具有临床意义。评定时应尽可能询问受试者本人及照料者相关的精神行为症状,并考虑伴随的躯体疾病或药物不良反应可能是导致痴呆精神行为的原因。

综上所述,MMSE、CDR 对药物治疗过程中疾病进展的评估应用较多,推荐作为抗 AD 药物临床试验疗效评估的重要评价工具。

(2)认知水平:阿尔茨海默病评估量表-认知分量表(Alzheimer disease assessment scale-cognition, ADAS-cog)自 1994 年修订后,其信效度得到一致肯定^[27],是目前 AD 临床试验中评估认知功能水平的重要工具。FDA 及 EMA 认为 ADAS-cog 可作为评估轻中度 AD 患者药物临床试验疗效的“金标准”^[28]。中文版的 ADAS-Cog 准确性、敏感性及特异性均较高,建议用于临床研究及轻中度 AD 分级^[29-30]。尽管 ADAS-cog 无明显的天花板效应,但存在缺乏对 MCI 和轻度 AD 敏感的延迟回忆项目、非言语项目少等不足^[27]。

严重损害量表(severe impairment battery, SIB)由 Saxton 于 1990 年研制,包括简单容易的问题和指令,可测定定向、记忆、语言、运用、注意、视知觉、结构、呼名回应和社会交往等 9 个因子。主要用于

对中晚期痴呆患者的各种认知能力和日常功能严重损害进行有效的评估^[31]。SIB 对于评估 AD 病情进展有较高的可靠性,特别是中重度的 AD 患者,可用于以中晚期 AD 为受试人群的临床试验^[32]。

其他认知水平评估工具有成套神经心理试验(neuropsychological test battery, NTB)、单项神经心理测验等。NTB 由 Gilman 等^[9]于 2001 年的一项抗 A β 药物 AN1792 的临床试验中首次使用,是一套综合的神经心理测试工具,能较全面细致地评估患者神经认知功能状况,对早期无明显临床症状的 AD 人群有较好的识别或(和)预测作用,如延迟回忆对 5~10 年内 AD 发生的预测敏感度为 73%,特异度为 70%^[33],但因费力、耗时,仅有少数的临床试验应用,临床试验中更多的是提取其中一部分测试项目用于 AD 患者认知评估。临床试验中更多应用的单项神经心理测试项目,除外 NTB 中的各单项测试外,还有加州词汇学习测试^[34-35]、Buschke 自发和线索提示回忆测试^[36]等,其对特定的认知功能损害敏感,但这些测试不完全适用于中国受试者,如加州词汇学习测试,建议研究制定适用于中国受试者的汉语词汇测试。

综上所述,认知水平是 AD 药物疗效评价的重要指标,而 ADAS-cog 是目前评估 AD 药物临床试验疗效的主要工具。

(3)日常生活能力:AD 评估量表—日常生活能力量表(ADAS-ADL),由 AD 协作研究组(AD cooperative study, ADCS)调查编制,可独立使用,亦可与 ADAS-cog 联合使用,对患者日常生活功能检查较为详细。其包括 2 个版本,其中 ADCS-ADL19 量表主要涉及基本日常生活能力,对于中重度 AD 患者 6~24 个月的疗效跟踪更敏感、准确^[37],适用于中重度 AD 患者的临床试验^[21,38]; ADCS-ADL23 量表则涉及更复杂的生活能力,适用于轻、中度 AD 患者的评估^[39]。

ADL 由躯体生活自理量表(physical self-maintenance scale, PSMS)和工具性日常生活活动量表(instrumental activities of daily living scale, IADL)组成^[40]。其中 PSMS 共 6 项:如厕、进食、穿衣、梳洗、行走和洗澡; IADL 共 8 项:打电话、购物、备餐、做家务、洗衣、使用交通工具、服药和自理经济。IADL 敏感度及特异度分别为 90.2% 和 78.8%,相比于认知评估,其受文化程度的影响更小,因此适

用于低教育程度人群,能简易地对患者日常生活情况和生活能力作出评估^[21]。

日常生活能力评定的其他量表还有痴呆残疾评估量表(disability assessment for dementia, DAD)^[41]、进行性病情恶化评分量表(progressive deterioration scale, PDS)^[42]、AD 相关生活质量(Alzheimer disease related quality of life, ADRQL)^[43]、AD 生活质量量表(quality of life scale-Alzheimer disease, QOL-AD)^[44-45]等。DAD 分值与受试者的性别、教育程度无明显相关,中文版 DAD 有较高内部一致性(0.91)、重测信度(0.99)、评分者间信度(0.98),并与 GDS 高度负相关^[46]。其中, DAD 和 PDS 均须由经过培训的专业人员完成, PDS 被认为是 AD 患者最完整的生活质量评定工具,包含 27 项生活质量相关的问题,对抗 AD 药物治疗期间患者的生活质量有较好的评价作用。QoL-AD 普通话版的内部一致性(0.90)、重测信度(0.7)、评分者间信度(0.98),可用于轻度 AD 患者的日常生活能力、生活质量评估^[47]。

综上所述, ADAS-ADL 仍是 AD 患者日常生活能力评价的主要工具,评价患者日常生活能力时应综合患者本人和照料者的报告结果。而对于轻度 AD 受试者则推荐 QoL-AD 作为疗效评价的工具之一。

(4)总体状况: ADAS-临床总体印象变化(ADAS-clinical global impression of change, ADAS-CGIC)临床医生访谈的印象变化量表(the clinician's interview-based impression of change plus caregiver input, CIBIC-plus)^[48]、ADCS-CGIC^[49]通过对患者及知情者进行半定式访谈,在不知晓患者神经心理测验结果的情况下,由有专业培训和资质的临床医师根据患者状况进行全面客观的评价,与临床医生的临床经验有关,主观性较强,差异较大,对药物作用的判断缺乏敏感性。

临床痴呆评定量表——汇总量表(sum of the boxes of the clinical dementia rating, CDR-SB)^[50],因其较高的准确性及内部一致性(0.88)广泛应用于 AD 临床试验中,也可用于评定疾病严重程度,也适用轻度及仅有前驱症状的受试者^[51]。FDA 推荐其可单独作为临床前期 AD 或 MCI 临床试验的评估手段。此外, CDR-SB 由于组内变异性较小,可用于小样本临床试验的评估^[52]。

近年来,对抗 AD 药物临床疗效的量表评价还涉及到痴呆资源利用(resource utilization in dementia-lite, RUD-Lite)^[53]、看护者匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index)、看护者紧张指数(caregiver strain index, CSI)^[54]等,也为 AD 药物治疗提供了新的评价工具。

2. 生物标记物:是指与疾病筛查、诊断、病情进展及预后有某种相关性,并具有敏感性和特异性的生物学、影像学指标。可用于受试人群分层、疾病进展监测及药物疗效评价。目前常用的 AD 生物标记物为脑脊液和脑影像指标。研究者可根据试验目的及试验条件选择相关的生物学标志物。

(1) 脑脊液标本:脑脊液直接与脑细胞间隙相连,可以敏感地反映脑细胞的生化变化,是 AD 最理想的生物样本。核心的脑脊液生物标记物有 A β 1-42、T-tau、P-tau。

A β 1-42 对 AD 识别的敏感度是 78% ~ 100%,特异度 47% ~ 81%,也见于路易体痴呆、额颞叶痴呆、血管性痴呆、克雅氏病等^[55]。其识别 AD 的临界值为 500 pg/ml,但准确性可能受生物样本反复冻融影响^[56]。亦有研究认为 A β 1-42/A β 1-40 作为识别 AD 的指标更准确^[57]。

T-tau 识别 AD 的敏感度为 84%,特异度为 91%,也见于 VaD、额颞叶痴呆、克雅氏病、脑卒中及严重脑外伤^[58]。识别 AD 的临界值根据年龄不同分为:51 ~ 70 岁为 450 pg/ml, > 70 岁为 600 pg/ml^[56]。T-tau 升高不见于老年抑郁患者,> 3 000 pg/ml 应考虑为脑损害性克雅氏病^[59-60]。

P-tau 识别 AD 的敏感度为 92%,特异度为 80%^[55]。P-tau 水平增高也见于克雅氏病患者,下降见于帕金森病,其他脑退行性疾病无明显变化^[61]。目前,在药物临床试验中 P-tau 可用于区分 MCI 和 AD。其中, P-tau181 最常用,敏感度和特异度均为 85%,临界值是 60 pg/ml^[62]。此外,也有将 T-tau、A β 1-42、A β 1-42/P-tau 作为联合生物标记物用于临床试验,特异度为 95%,敏感度为 83% ~ 87%,能够更有利于观察和评价抗 AD 药物疗效^[63]。

脑脊液其他的生物标记物还有 BACE1 (β 分泌酶,是 A β 生成的限速酶之一)、APP 同工酶、A β 单聚体、脑啡肽、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、神经调节剂、神经生长因子、IL-1、GABA、神经肽等^[64],其与 AD 发生、发展的关系有待进一步探索。

(2) 血液样本:相对于脑脊液而言,血液样本具有更高的安全性和可操作性。除目前较广泛应用的同型半胱氨酸 Hcy、维生素 B12 和叶酸,AD 潜在的血液生物标志物还有硝化氧化物和氧化低密度脂蛋白等。蛋白质硝化和氧化应激作用产生的炎症反应和神经元损伤可能参与 AD 的发病过程^[65],硝化应激的标志物 RNS 指的是 NO、HNO₂、ONOO⁻、NO₂ 等,其中最具代表性的是 3-NT^[66-67]。

脑内胆固醇主要以非酯化形式存在于髓鞘、星形胶质及神经细胞膜。AD 变性的神经元和突触释放胆固醇增加,继发的氧化应激将 LDL 转变成氧化脂蛋白,携带有凋亡神经元胆固醇的氧化脂蛋白可以在外周血液中检测到^[68]。

其他体液还有如尿液中 AD7c-N、唾液中 A β 等生物标志物,可作为 6 ~ 24 个月及以上的临床试验监测指标^[64]。

(3) 影像学检查:近年来,影像学显像和分析技术已成为 AD 研究中最有潜力研究工具,如磁共振显像(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)技术,可显示 AD 患者大脑结构、功能和分子病理水平上的特征性改变,成为理想的生物标记物来源。

结构性磁共振可测定大脑体积和大脑皮层厚度来判断大脑的萎缩速度和程度。有研究指出,携带载脂蛋白 E4 基因的遗忘型轻度认知功能减退组海马年萎缩速率和脑室扩张速率加快^[69];轻度 AD 者海马年萎缩速率为 3% ~ 5%,且在临床诊断前 5 年已经开始加速^[70]。功能性磁共振能反映任务状态下和(或)静息状态下不同脑区激活程度,通过分析不同脑区间活动的同步性关系,形成整个大脑的功能连接网络,反映大脑的高级认知功能。

目前,主要的同位素示踪物质有 18FDG 和 B11C-PIB。葡萄糖是大脑主要的能量来源,18FDG 是一种示踪了的葡萄糖类似物,18FDG-PET 测定大脑葡萄糖代谢率来反映 A β 斑块形成和 Tau 纤维缠结情况,可用于预测疾病转归、协助诊断,敏感度为 93%,特异度为 84%^[71]。PiB-PET 是应用 11C 标记的荧光匹兹堡化合物 B11C-PIB 与 AD 的特征性病理沉积 A β 特异结合并在 PET 中显像,由计算机给出每一感兴趣脑区的 11C-PIB 标准吸收值,从而了解 AD 患者脑区形态学改变或功能变化。为了增

加特异性,目前研发的新的示踪剂还有 18F-FDDNP、AV-45 等,但技术和应用均不成熟。此外,还有针对 Tau 蛋白的 PET 成像技术,因成本高昂及放射线因素而应用较少^[64]。

四、安全性评价

AD 患者的年龄均较大,临床试验可分为不同年龄组(如 65 ~ 75 岁老年组、75 ~ 85 岁老年组)。因患者有不同程度的认知障碍,无法正确表述症状与不适,因此应根据药物的作用机制将可能出现的不良反应详细告知其照料者,必要时应增加随访频率以便及时发现及处理。根据 AD 特点一般需要有足够的暴露量和暴露时间进行安全性观察。建议在试验的双盲期结束后,根据患者及照料者的意愿(需补充签署知情同意书),可选择继续进行更长时间的开放性试验,一般在半年以上。

(一)不良事件:试验过程中应完整记录所有不良事件,并提供意外过量或故意过量患者临床特征及救护措施及结果等。

1. 神经学不良事件:需要特别关注神经系统不良事件的发生或恶化,尤其是中枢神经系统炎症、脑血管事件、锥体外系症状、步态障碍、惊厥发作等。试验药物撤药阶段的影响也应进行系统监测。

2. 精神病学不良事件:应该根据试验药物的药效学来记录其他精神行为异常,需要特别关注幻觉、谵妄等的发生以及抑郁、焦虑等情感或激越和攻击性行为等精神症状。

3. 心血管不良事件:根据药物的药效,需要监测药物对心血管系统的影响,例如直立性低血压的发生、诱发心律失常的可能性或增加心肌梗死的风险等。

4. 其他不良事件:根据药物的作用、代谢途径,需要监测药物对消化道、肝功能、皮肤等的影响,如胆碱酯酶抑制剂的饱胀、恶心及对食欲的影响,贴剂引起局部皮肤的过敏、干燥,免疫制剂可能相关的皮肤癌等。尤其应该说明可能出现的其他不良事件,并嘱受试者本人或照料者观察,或在随访中进行询问,如老年综合征相关事件:尿失禁、跌倒、营养状况及睡眠等。

(二)药物过量:对于任何药物过量,都应收集患者的详细临床资料,包括临床特点、治疗手段、转归等信息。

(三)其他:关注受试者各器官生理机能对药物

的耐受性以及合并疾病、合并用药。应注意临床试验中药物相互作用导致的不良反应,在试验设计和试验结果评价中应有所体现。

(四)长期安全性:在获得上市许可之前尚不需要进行发病率和死亡率的研究,但必须长期监测对死亡率的影响。可以在上市后通过实现风险最小化或风险管理计划进行监测。

五、药物临床试验的质量管理

药物临床试验的质量控制是至关重要的,直接影响新药研发的上市,AD 药物临床试验过程中需更加严格的质量管理。鉴于生物标记物的采集通常为创伤性操作,可能会间接影响受试者量表评估的结果,建议临床试验过程中量表评估优先于生物标记物采集;由于 AD 患者的特殊性,临床试验过程中除严格落实 AD 患者与照料者知情同意书的双签体制外,尽量获取法定监护人的同意。

(一)研究相关人员:在药物临床试验过程中,合格的研究者是保证试验质量的主体,研究者应该接受系统培训和标准化管理(如操作时统一指导语、对量表评估人员予以一致性评价等),严格执行 GCP 规范、严格遵循药物临床试验方案,根据新药临床试验特点,采用标准操作规程,接受药物临床试验机构的质控管理体系保证研究数据的真实、准确、完整。

受试者的配合能力可能会影响照料者或医护人员的评估结果,故量表评估存在偏倚风险。建议不同方面的疗效评价由不同的研究者执行,并保持相对独立性,照料者也应该被充分培训,以减少偏倚的产生。

(二)数据中心化管理:AD 药物临床试验的数据管理除遵循一般临床试验数据管理的基本原则外,为确保数据的真实完整,避免量表等主观指标的偏倚,应建立独立的数据管理委员会,由包括临床相关、生物统计、伦理学等的专家组成,建立相应的管理制度和标准操作规程。

六、分期临床试验设计

(一)I 期药物临床试验:研究内容包括人体安全性、耐受性、药动学和(或)药效学研究及药物相互作用研究等。人体安全性、耐受性研究、药动学和(或)药效学研究又分为单剂量递增试验和多剂量研究。其目的通常应在一个研究设计中完成,试验方法应符合 I 期药物临床试验的要求。其基本原

则为以尽可能少的人群暴露获得足够的安全性、药动学和(或)药效学的数据。但 AD 治疗药物的 I 期临床研究又有以下不同。

1. 研究一般选择老年肝肾功能正常者为受试者,应进行单剂量递增和多剂量递增的安全性、耐受性、药动学和(或)药效学研究,研究持续时间主要由药物的消除半衰期决定。试验终止的标准应结合 AD 的特点和药物特点保证受试者安全。

2. 必要时探索与 AD 患者的药物动力学特征的比较,如有差异应给出剂量调整的方案。

3. 早期人体药效学试验非必须,但在痴呆药物开发的早期,取得药效学结果客观指标可以支持药物的疗效确证。同时,若在受试者中出现的不良反应和药物的药理活性(常以替代指标表示)相关,则有利于在早期对药物进行安全性评价,并选择最佳剂量。

4. 申办者也可以选择 II 或 III 期研究中纳入老年受试者,应用药代筛选法进行结果评价。这一方法包括获得 II / III 期临床研究患者(包括老年人和年轻人)在稳态条件下的血药谷浓度或其他设定的时间点的血药浓度,以识别年龄相关的药物动力学差异。当发现较大的具有临床意义的差异时,仍需要进一步行不同年龄组药物动力学研究。

(二) II 期药物临床试验: II 期临床试验是药物的初步评价阶段,需遵循 II 期临床试验的一般原则,为减少研究过程中各种干扰造成的误差,排除非药物因素对新药临床评价的影响,建议设置对照,采用盲法。对照组的选择以安慰剂居多,也可设置阳性药物对照组。如若设置阳性药物对照,一般需要采用已经上市,且公认对 AD 治疗有效的药物。II 期临床试验中使用的药物最大剂量不能超过 I 期试验中确定的最大耐受剂量。可设置多个剂量组,评价药物的量效关系。

AD 新药的试验周期取决于 AD 的疾病特点、药物的起效时间以及评价指标。一般疗程 6 ~ 24 个月。部分研究在试验完成后,继续一段时间的开放性研究,给予患者试验药物,多用于评估药物更长期的安全性和耐受性。入组对象数根据药物特性及分组情况而定,需遵循统计学和临床显著性一般原则。

AD 的 II 期临床试验的入组标准一般需要涉及以下几方面:患者的年龄范围、性别要求、诊断标准的选择、患者痴呆严重程度的纳入界限、为了与其他原因所致痴呆区分的量表所需分值以及对

照料者的要求等。建议受试人群入组标准:①年龄 50 ~ 85 岁;②符合 NINCDS/ADRDA 诊断标准^[72];③ Hachinski 缺血量表 ≤ 4 分^[73];④ MMSE 分值视具体情况而定^[19];⑤老年抑郁量表 ≤ 6 分^[74];⑥过去 2 年内头颅 MRI 或 CT 支持 AD 诊断。排除标准:①有其他神经退行性改变,如 PD;②有其他精神科疾病,如精神分裂症、双相情感障碍;③有脑卒中或癫痫发作病史;④严重视力、听力障碍患者;⑤根据试验要求排除联用其他影响认知功能的药物;⑥根据试验要求排除无照料者的受试者。以上几方面是较普遍的一般原则,具体到某个新药,应根据药物特性和作用机制设定更明确和个体化的入组及排除标准。

AD 新药 II 期临床试验设计的终点指标应包括对认知功能、日常生活能力、精神行为的评价(常用工具为神经心理量表),生物标记物指标评价(如 CSF A β 、Tau 蛋白浓度、CSF 中 A β 1-42/Tau 比值、脑容量、淀粉样蛋白 PET 扫描等),并尽可能进行照料者负担评价。推荐 ADAS-Cog 为主要疗效指标。

(三) III 期药物临床试验: III 期临床试验是治疗作用确证阶段。目前抗 AD 药物 III 期临床试验主要以长期观察为主。以改善症状为主要终点试验,可以采用随机平行对照设计、交叉设计和添加治疗设计等。以安慰剂为对照的试验应采用优效性试验设计。试验设计应遵循 AD 诊治指南,考虑伦理因素,对既往治疗效果不佳的受试者可考虑纳入抗 AD 药物临床试验,对初治的受试者应尽量采用已上市的抗 AD 药物作为基础治疗,给药方案根据前期试验的结果拟定。III 期临床试验的入组及排除标准建议参考 II 期内容。终点指标应包括认知和功能评价、生物标记物指标评价等,并尽可能进行照料者负担评价,酌情予以医疗资源占用、药物经济学等评价。疗效结果应该在认知或功能评价上获得有临床意义的统计学差异,对于临床前 AD 以及 AD 相关轻度认知功能损害的患者认知功能评价更为重要,生物标记物的统计学差异结果作为药物作用机制、疗效评价、疾病转归等的佐证。建议进行长期的开放性研究定期评价疗效,并观察长期用药的安全性。开放研究可以在初期治疗有效受试者或要求继续治疗受试者中进行。考虑到 AD 药物临床试验样本量大、试验周期长,建议进行中期分析以降低研发风险。

七、统计分析的考量

需遵循《药物临床试验的生物统计学指导原

则》。

(一) 统计分析数据的选择: ①意向性分析: 所有经随机化分组的受试者均应作为该组成员进行统计分析。统计分析时将其中未能观察到全部治疗过程的病例资料, 用最接近的一次观察数据结转至试验最终结果, 对疗效进行意向性分析。②符合方案数据分析: 所有符合试验方案、依从性好 (服用试验用药数量在 80% ~ 120%)、试验期间未服禁止用药、完成 CRF 规定填写内容的病例, 对其疗效进行统计分析。③安全性数据分析: 所有随机化后接受试验药物并至少有一次安全性评估的病例, 对不良事件和不良反应发生情况、生命体征及实验室指标的正、异常变化进行分析。

(二) 统计分析计划: 统计分析方法应根据研究目的、设计方法和观察资料的性质等特点加以选择, 应明确统计比较的类型、统计检验的单双侧性、统计学意义的显著性水平、不同性质资料的统计描述和假设检验方法, 以及将采用的统计分析软件名称等。主要分析内容应包括病例脱落分析、基线值的同质性分析、有效性分析和安全性分析等方面。

八、附件

(一) 受试者知情同意要点: AD 患者, 尤其是中晚期患者, 丧失了判断、分析和解决问题的能力, 直至进入植物状态或缄默状态, 无法对自身的病情和治疗方案作出决定和选择, 这一疾病特征限制了患者的知情同意权和选择权, 如何为其选择合理的治疗和护理方案, 如何为其提供更好的治疗和护理, 备受关注和争议^[75-76]。因此, 研究者必须最大限度的保护受试者, 务必详细讲解知情同意内容, 保证受试者/法定代理人/监护人理解整个试验方案的目的、内容、流程、风险与获益, 以及可能发生的不适和不良事件及其报告方法。此外, 尚需考虑受试者视力、听力、阅读能力等问题, 根据具体情况提供大字体的知情同意书、辅助听力设备等以确保受试者充分理解并知情, 或向其法定代理人/监护人详细解释知情内容。

基于 AD 患者自身理解、分析、判断能力的不足, 以及伴随试验进行可能出现的认知能力等进一步下降的情况, 建议采取入组前指定法定代理人/监护人并授权的方法, 实行知情同意书双签名制度, 以最大程度的保护受试者权益。知情同意书应针对 AD 受试者的特殊性增加相应内容。

(二) 入选标准要点: ①年龄 50 ~ 85 岁 (含 50、85 岁), 性别不限。②符合美国国立神经病学、语言障碍和脑卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会 (NINCDS-ADRDA) 的 AD 诊断标准 (1984)。③病情程度为轻、中度的患者, 即 11 分 ≤ MMSE 总分 ≤ 26 分 (小学文化程度受试者: 11 分 ≤ MMSE 总分 ≤ 22 分); 如果基线期与筛选期比较, 受试者 MMSE 评分升高或降低 > 2 分, 研究者应再次复核受试者的诊断之后决定其是否适宜入组; 如重度则 MMSE < 10 分; 也可根据试验需求, 参考 DSM-V 诊断标准评定认知障碍程度。④哈金斯基缺血量表总分 ≤ 4 分。⑤汉密尔顿抑郁量表 (17 项版) 总分 ≤ 10 分。⑥记忆减退至少 12 个月, 并有进行性加重趋势。⑦头颅 MRI 平扫和斜冠状位海马扫描检查: 直径 > 2 cm 的梗死灶少于或等于 2 个, 无关键部位如丘脑、海马、内嗅皮质、旁嗅皮质、角回、皮质和皮质下其他灰质核团的梗死灶, MRI 显示阿尔茨海默病的可能性最大 (内侧颞叶萎缩视觉评定量表 MTA 分级为 2 级或更高); 如患者可提供在筛选前 6 个月内符合方案要求的头部 MRI 可入组。⑧神经系统检查无明显阳性体征。⑨受试者应有稳定可靠的照料者, 或者至少能够与照料者频繁联系 (每周至少 4 d, 每天至少 2 h), 照料者将帮助患者参与研究全过程。照料者必须陪伴受试者参加研究访视, 并且必须与受试者有充分的互动与交流, 以便为 NPI、ADCS-ADL、CIBIC-plus 等量表评分提供有价值的信息。⑩受试者为小学及以上文化程度, 有能力完成方案规定的认知能力测定和其他测试。⑪按试验方案要求签署知情同意书。

专家组成员 (按姓氏拼音排名)

陈怀红 (浙江医院), 陈生弟 (上海交通大学附属瑞金医院), 崔一民 (北京大学第一医院), 李晶 (上海张江生物技术有限公司, 抗体药物与靶向治疗国家重点实验室), 李雪宁 (复旦大学附属中山医院), 蒋皓媛 (江西青峰集团), 金肖青 (浙江医院), 熊玉卿 (南昌大学临床药理研究所), 修清玉 (第二军医大学附属长征医院), 严静 (浙江医院), 于浩 (南京医科大学), 赵靖平 (中南大学湘雅二医院), 赵忠新 (第二军医大学附属长征医院)

执笔者: 陈怀红 修清玉

学术秘书: 寿晓玲 (浙江医院), 金煜 (浙江医院), 吴月静 (浙江医院)

参 考 文 献

- [1] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis[J]. *The Lancet*, 2013, 381(9882): 2016–2023.
- [2] Weuve J, Hebert LE, Scherr PA, et al. Prevalence of Alzheimer disease in US states[J]. *Epidemiology*, 2015, 26(1): e4–e6.
- [3] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 2015, 11(3): 332–384.
- [4] Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease[J]. *BMJ*, 2009, 338:b158.
- [5] Khachaturian ZS, Khachaturian AS, Thies W. The draft “National Plan” to address Alzheimer's disease–National Alzheimer's Project Act (NAPA) [J]. *Alzheimers Dementia*, 2012, 8(3): 234–236.
- [6] EUROPEAN COMMISSION. Implementation report on the Commission Communication on a European initiative on Alzheimer's disease and other dementias in EUROPEAN COMMISSION 2014 Brussels, 2014. [2016-01-15]. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/newsroom/reports-studies-etc>.
- [7] Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, et al. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2006, 18(2): 158–162.
- [8] Kozauer N, Katz R. Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13): 1169–1171.
- [9] Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial[J]. *Neurology*, 2005, 64(9): 1553–1562.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 341–350.
- [13] Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Researching Alzheimer's Medicines: Setbacks and Stepping Stones, 2012. [2016-01-15]. <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/alzheimersetbacksreportfinal912.pdf>.
- [14] Use, C.f.m.p.f.h., Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's Disease and other dementias (Doc. Ref. CPMP/EWP/553/95 Rev. 1). London, European Medicines Agency, 2008.
- [15] Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 251–283.
- [16] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614–629.
- [17] Frisoni GB, Winblad B, O'Brien JT. Revised NIA-AA criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: a step forward but not yet ready for widespread clinical use[J]. *Int Psychogeriatr*, 2011, 23(08): 1191–1196.
- [18] 彭丹涛, 许贤豪, 刘江红, 等. 简易智能精神状态检查量表检测老年期痴呆患者的应用探讨 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2005, 12 (4): 187–190.
- [19] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189–198.
- [20] Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: CD010783.
- [21] 贾建平, 王荫华, 张振馨, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (三): 神经心理评估的量表选择 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91 (11): 735–741.
- [22] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695–699.
- [23] Yu J, Li J, Huang X. The Beijing version of the montreal cognitive assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study[J]. *BMC psychiatry*, 2012, 12(1): 156.
- [24] Tan JP, Li N, Gao J, et al. Optimal cutoff scores for dementia and mild cognitive impairment of the montreal cognitive assessment among elderly and oldest-old chinese population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(4): 1403–1412.
- [25] Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules[J]. *Neurology*, 1993, 43(11): 2412–2414.
- [26] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia[J]. *Am J Psychiatry*, 1982, 139(9): 1136–1139.
- [27] Doraiswamy PM, Kaiser L, Bieber F, et al. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: evaluation of psychometric properties and patterns of cognitive decline in multicenter clinical trials of mild to moderate Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2001, 15(4): 174–183.
- [28] Romero K, Ito K, Rogers JA, et al. The future is now: Model-based clinical trial design for Alzheimer's disease[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(3): 210–214.
- [29] Li X, Xiao Z, Xiao S. Reliability and validity of Chinese version of Alzheimer's disease assessment scale-cognitive part[J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2009, 17(5): 538–540.
- [30] Wang H, Yu X, Li S, et al. The cognitive subscale of Alzheimer's disease assessment scale, Chinese version in staging of Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004, 18(4): 231–235.
- [31] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(3): 317–324.
- [32] Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, et al. The severe impairment

- battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1997, 11(Suppl): 51-56.
- [33] Tierney MC, Yao C, Kiss A, et al. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years[J]. *Neurology*, 2005, 64(11): 1853-1859.
- [34] Fox LS, Olin JT, Erblieh J, et al. Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT) [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998, 13(8): 544-549.
- [35] Crosson B, Novack TA, Trenerry MR, et al. California Verbal Learning Test (CVLT) performance in severely head-injured and neurologically normal adult males[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1988, 10(6): 754-768.
- [36] Grober E, Lipton RB, Hall C, et al. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia[J]. *Neurology*, 2000, 54(4): 827-832.
- [37] Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(6): 469-478.
- [38] Winblad B, Gauthier S, Aström D, et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14(9): 770-774.
- [39] Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Lanctôt, Memantine in dementia: a review of the current evidence[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(5): 787-800.
- [40] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living[J]. *Gerontologist*, 1969, 9(3): 179-186.
- [41] Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, et al. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia[J]. *Am J Occup Ther*, 1999, 53(5): 471-481.
- [42] Juva K, Mäkelä M, Erkinjuntti T, et al. Functional assessment scales in detecting dementia[J]. *Age and ageing*, 1997, 26(5): 393-400.
- [43] Bicket MC, Samus QM, McNabney M, et al. The physical environment influences neuropsychiatric symptoms and other outcomes in assisted living residents[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(10): 1044-1054.
- [44] Lawton MP. Quality of life in Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1994, 8(Suppl): 138-150.
- [45] Lehmer J, Kalchmayr R, Serles W, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients[J]. *Seizure*, 1999, 8(2): 88-92.
- [46] Mok CC, Siu AM, Chan WC, et al. Functional disabilities profile of Chinese elderly people with Alzheimer's disease-a validation study on the Chinese version of the disability assessment for dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 20(2-3): 112-119.
- [47] Lin Kiat Yap P, Yen Ni Goh J, Henderson LM, et al. How do Chinese patients with dementia rate their own quality of life[J]? *Int Psychogeriatr*, 2008, 20(3): 482-493.
- [48] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 2001, 57(4): 613-620.
- [49] Schneider LS, Olin JT, Doody RS, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1997, 11(Suppl 2): 22-32.
- [50] O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, et al. Staging dementia using clinical dementia rating scale sum of boxes scores: a texas Alzheimer's research consortium study[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(8): 1091-1095.
- [51] Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease—a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study)[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(1): 102-111.
- [52] Coley N, Andrieu S, Jaros M, et al. Suitability of the clinical dementia rating-sum of boxes as a single primary endpoint for Alzheimer's disease trials[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(6): 602-610.e2.
- [53] Wimo A, Jonsson L, Zbrozek A. The resource utilization in dementia (RUD) instrument is valid for assessing informal care time in community-living patients with dementia[J]. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14(8): 685-690.
- [54] George LK, Gwyther LP. Caregiver well-being: a multidimensional examination of family caregivers of demented adults[J]. *Gerontologist*, 1986, 26(3): 253-259.
- [55] Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(10): 605-613.
- [56] Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Trends Biotechnol*, 2011, 29(1): 26-32.
- [57] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 228-234.
- [58] Blennow, K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *NeuroRx*, 2004, 1(2): 213-225.
- [59] Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, et al. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias[J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(3): 343-347.
- [60] Bürger née Buch K, Padberg F, Nolde T, et al. Cerebrospinal fluid tau protein shows a better discrimination in young old (<70 years) than in old old patients with Alzheimer's disease compared with controls[J]. *Neurosci Lett*, 1999, 277(1): 21-24.
- [61] Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2006, 129(11): 3035-3041.
- [62] Parnetti L, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers[J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(2): 129-132.
- [63] Itoh N, Arai H, Urakami K, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Annals of neurology*, 2001, 50(2): 150-156.
- [64] Babić M, Svob Štrac D, Mück-Šeler D, et al. Update on the core and

- developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease[J]. Croat Med J, 2014, 55(4): 347-365.
- [65] Sultana R, Poon HF, Cai J, et al. Identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain using a redox proteomics approach[J]. Neurobiol Dis, 2006, 22(1): 76-87.
- [66] Sinem F, Dildar K, Gökhan E, et al. The serum protein and lipid oxidation marker levels in Alzheimer's disease and effects of cholinesterase inhibitors and antipsychotic drugs therapy[J]. Curr Alzheimer Res, 2010, 7(5): 463-469.
- [67] Tarditi A, Caricasole A, Terstappen G. Terstappen, Therapeutic targets for Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Ther Targets, 2009, 13(5): 551-567.
- [68] Kankaanpää J, Turunen SP, Moilanen V, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to oxidized LDL are increased in Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2009, 33(3): 467-472.
- [69] Jack CR Jr, Weigand SD, Shiung MM, et al. Atrophy rates accelerate in amnesic mild cognitive impairment[J]. Neurology, 2008, 70(19 Part 2): 1740-1752.
- [70] Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, et al. Brain imaging in Alzheimer disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(4): a006213.
- [71] Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET[J]. Neuroimage, 2002, 17(1): 302-316.
- [72] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease[J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-939.
- [73] Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia[J]. Arch Neurol, 1975, 32(9): 632-637.
- [74] Brink TL, Jerom A, Yesavage MD, et al. Screening tests for geriatric depression[J]. Clin Gerontol, 1982, 1(1): 37-43.
- [75] Gusmano M. End-of-life care for patients with dementia in the United States: institutional realities[J]. Health Econ Policy Law, 2012, 7(4): 485-498.
- [76] Golan OG, Marcus EL. Should we provide life-sustaining treatments to patients with permanent loss of cognitive capacities[J]? Rambam Maimonides Med J, 2012, 3(3): e0018.

(收稿日期: 2016-02-22)

(本文编辑: 欧阳卿)

阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家小组. 阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家共识 [J/CD]. 中华老年病研究电子杂志, 2016, 3 (1): 1-11.