



阿尔茨海默病治疗药——仑卡奈单抗注射液上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞



贺飞, 肿瘤临床药师, 副主任药师, 2005年毕业于北京大学医学部。就职于国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院。

2024年1月9日, 国家药品监督管理局通过优先审评审批程序批准仑卡奈单抗注射液(商品名: 乐意保/Leqembi)上市, 用于治疗由阿尔茨海默病(AD)引起的轻度认知障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆。

流行病学调查指出: 中国60岁以上人口中痴呆患者约1507万, 其中AD患者约983万; 轻度认知损害(MCI)患者约3877万。随着人口老龄化的程度不断加深, 我国已成为全球AD患者数增速最快的国家之一。研究发现, AD的典型病理生理特征之一是脑内 β 淀粉样蛋白($A\beta$)斑块积聚。而仑卡奈单抗注射液是一种人源化单克隆抗体(IgG1), 可直接拮抗聚集的 $A\beta$, 减少 $A\beta$ 斑块。因此, 仑卡奈单抗注射液的上市, 为AD患者带来了全新

的选择。今天, 借这种新药, 我们就一起来聊聊AD。

一、阿尔茨海默病及关注人群

AD是一种起病隐匿、呈进行性发展的神经退行性疾病, 临床特征主要表现为认知障碍、精神行为异常和社会生活功能减退。根据发病年龄, 65岁以前发病的AD为早发型, 65岁以后发病的则为晚发型。同时, 根据是否有家族史, 又可分为家族性AD和散发性AD。遗传是AD发病主要的因素之一。目前, 确定与AD相关的基因有4种: 淀粉样前体蛋白(APP)基因、早老素1(PSEN1)基因、早老素2(PSEN2)基因和载脂蛋白E(ApoE)基因。其中, 前3种基因的突变或多态性与早发型家族性AD的关系密切,



ApoE与散发性AD的关系密切。

研究发现，AD患者的大脑呈弥漫性脑萎缩，镜下病理改变以老年斑（SP）、神经原纤维缠结（NFT）和神经元减少为主要特征。其中，SP的主要成分是 $A\beta$ ，NFT的主要组分是高度磷酸化的微管相关蛋白，即tau蛋白（与微管系统的形成和稳定相关，微管系统是形成神经细胞骨架的成分）。虽然学界对AD发病机制的认识并不完全统一，但“ $A\beta$ 生成和清除失衡诱导tau蛋白过度磷酸化，进而导致神经元变性和痴呆发生”的说法比较

公认。同时，AD患者大脑中存在广泛的神经递质异常，包括乙酰胆碱系统、单胺系统、氨基酸类及神经肽等。

2018年，美国国立老化研究院-AD协会（NIA-AA）发表了AD诊断的生物学标准。依靠 $A\beta$ 检查，将AD分为六个阶段：

第一阶段： $A\beta$ 阳性，尚无症状；

第二阶段： $A\beta$ 阳性，伴主观认知下降（SCD）；

第三阶段： $A\beta$ 阳性，客观检查出现MCI（如个人生活不能自理），开始进入痴呆阶段：

第四阶段： $A\beta$ 阳性，伴轻度AD痴呆，出现时间定向障碍（如不知今时为何年）；

第五阶段： $A\beta$ 阳性，伴中度AD痴呆，出现地点定向障碍（如离家走失）；

第六阶段： $A\beta$ 阳性，伴重度AD痴呆，出现人物定向障碍（如不认识亲人）。

在《前驱期AD的简易筛查中国专家共识(2023年版)》中，我国专家一致认为，AD的诊断标准应基于人群大脑或脑脊液中 $A\beta$ 和tau以及头颅MRI、FDG-PET的检查结果，

并进一步将认知功能划分为6级：

第1级表现为客观认知神经心理测验正常、无认知主诉、无神经行为症状、无知情者报告认知下降或神经行为症状、无认知下降的随访测试证据；第2级包括SCD、客观轻微认知下降（Obj-SCD）以及神经行为症状。第1级与第2级合称临床前期。

第3级是客观认知测试异常或受损，但尚未达到痴呆，即轻度认知障碍（MCI）。

第4~6级分别为轻度、中度和重度痴呆。

二、药物治疗现状

考虑AD的症状往往呈进行性加重，且治疗难度不断变大、治疗预后不断变差，目前国际上主张将AD干预的窗口前移，即关注AD痴呆前阶段的患者。因此，MCI是防控AD的重要关口，针对MCI阶段的干预可能是延缓AD发生最为有效的策略；及早发现并管理AD源性MCI，将有助于更长时间地维持患者现有认知功能，延缓疾病进展。

目前，全球公有两种用于AD源性MCI的生物治疗药获美国FDA批准上市，第一个获批的是阿杜那单抗注射液（Aducanumab）。阿杜那单抗可以减缓疾病进展，使早期AD患者拥有更多的时间参与日常生活并做到生活自理。另一个就是仑卡奈单抗注射液。

改善认知的药物如胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐（donepezil），可在早期延缓AD源性MCI向AD的进展。研究结果表明，多奈哌齐治疗6个月可显著改善AD源性MCI患者的步

态并降低跌倒的发生率，但其长期效果仍需研究。对中度或中重度的AD患者，使用胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂（如美金刚）联合治疗，可以获得更好的认知、日常生活能力和社会功能，改善神经行为症状。重塑肠道菌群平衡药物如甘露特钠，能降低外周相关氨基酸代谢产物、减轻脑神经炎症，改善认知功能，对AD源性MCI可能具有改善作用。

此外，对AD源性MCI患者的情绪（焦虑、抑郁状态等）关注及处理，可能在降低MCI向AD转化风险方面获益。多奈哌齐可延缓伴有抑郁的AD源性MCI向AD的进展。常用的抗抑郁药物如曲唑酮、舍曲林、西酞普兰、米氮平等。心境稳定剂如丙戊酸钠，可缓解冲动和激越行为等症状。针对AD源性MCI的非认知性神经精神症状（NPS），可使用抗精神病药物治疗，但必须权衡其可导致认知功能下降的风险。常用的药物如利培酮、奥氮平、喹硫平等。

三、仑卡奈单抗注射液

作为第一个被国内批准、第二个被美国FDA批准的针对AD治疗的生物药，仑卡奈单抗注射液已被证明可降低AD动物模型大脑和脑脊液中的致病性 $A\beta$ ，并防止 $A\beta$ 沉积。理论上，仑卡奈单抗注射液静脉给药后可穿过血脑屏障与脑 $A\beta$ 分子结合，通过小胶质细胞（被称作“脑常驻巨噬细胞”）途径清除；仑卡奈单抗也可捕获、清除外周血中的 $A\beta$ ，使脑、外周血中 $A\beta$ 形成浓度梯度，促使脑内的 $A\beta$ 外流。

在轻度AD受试者的临床试验中，仑卡奈单抗注射液均表现出较好的临床疗效，有效改善了多项评价指标（如ADCOMS、CDR-SB及ADAS-Cog14等）。整体而言，仑卡奈单抗注射液的耐受性良好。临床试验显示：最常见的不良事件为输注相关反应，其次是淀粉样蛋白相关影像学异常-含铁血黄素沉积（ARIA-H）和淀粉样蛋白相关影像学异常-水肿/沟积液（ARIA-E）。ARIA-H最常见的症状为眩晕，常见症状为头疼、视觉障碍和意识模糊。这些不良事件通常发生在治疗早期（6个月内），且在ApoE4纯合子受试者中的发生率远高于ApoE4杂合子受试者。其他发生率 $\geq 5\%$ 的不良事件还包括头痛（11.1%）、跌倒（10.4%）、尿道感染（8.7%）、背痛（6.7%）、关节痛（5.9%）、眩晕（5.3%）和焦虑（5.0%）等。

仑卡奈单抗注射液有500 mg/5 mL和200 mg/2 mL两种规格，使用前均需以氯化钠注射液稀释。推荐剂量为10 mg/kg，并在1小时内完成静脉输注，每两周给药1次。临床试验显示：在每两周给药1次的情况下，第6周后将会达到稳态血药浓度，药物终末半衰期为5~7天。

目前，仑卡奈单抗注射液的经济成本较高。按照最新定价2508元/200 mg/2 mL/盒计算，60 kg体重患者月均费用约1.5万元，年费用约18万。虽然用药成本较高，但对于患者及家属而言，有药可用已经前进了一大步。期待未来变得更好！

药物与人