

研究发现精准诊断阿尔茨海默病的生物标志物

●丁思月

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病,目前临床诊断仍十分困难,如何破题成为医学界不断探索的课题。

今年8月,复旦大学附属华山医院神经内科教授郁金泰临床研究团队联合青岛市立医院教授谭兰临床研究团队开展的一项纳入100例进行过生前分子影像、脑脊液或血浆检测,以及接受死后尸检病理检查的受试者的大型队列研究发现,血浆、脑脊液和分子影像中的相关分子影像生物标志物水平不论是在临床前期还是临床后期,预测尸检AD病理的准确性都很高,其水平升高显著增加AD病理风险;脑脊液生物标志物准确性仅次于分子影像生物标志物;血浆生物标志物只在临床后期表现出较高的诊断性能。该项成果发表在国际AD协会官方杂志《阿尔茨海默病与痴呆》上。

郁金泰说,AD的生物学诊断依赖于美国国家衰老研究院-AD学会于2018年提出的仅供研究使用的ATN框架,即 β -淀粉样蛋白和Tau蛋白聚集,以及神经退行性病变。目前,美

国食品药品监督管理局仅批准脑脊液和分子影像作为检测ATN生物标志物的工具,但随着检测技术的进步,血液中也检测出AD病理相关蛋白质,并有望成为诊断AD的一种重要手段。根据2023年美国国家衰老研究院-AD学会更新的诊断建议,血液生物标志物被推荐作为AD诊断的工具。

然而,AD的金标准诊断是尸检病理,基于脑脊液、分子影像和血液的ATN框架与尸检AD病理变化之间的一致性尚不清楚。因此,在将这些生物标志物应用于临床实践时,解决这一问题显得至关重要。

针对这一现状,郁金泰、谭兰研究团队利用AD神经影像学计划队列,纳入了100例平均死亡年龄在82.6岁且生前进行过分子影像、脑脊液或血浆检测,以及死后接受尸检病理检查的受试者。

研究结果显示,单独使用分子影像和脑脊液中的ATN框架生物标志物就能够准确地区分是否存在AD尸检病理变化,且基于分子影像和脑脊液中的ATN框架与尸检AD病理阶段之



图片来源:
摄图网

间存在较好的一致性。而单独使用血浆中的ATN框架生物标志物在诊断上具有一定效能,但与尸检AD病理阶段之间的一致性并不明显。

郁金泰称,这一研究的意义还在于发现AD的生物标志物在所有神经退行性疾病中的发展最为迅速。随着检测技术的进步,AD预测已从原本价格昂贵且技术要求高的分子影像或脑脊液转向价格更低且侵入性较小的血液检测中,这无疑是AD患者的福音。虽然血浆标志物检测结果有其局限性,但也显示出巨大潜力。首先,与分子影像和脑脊液相比,血浆生物标志物诊

断AD病理的准确性较低,但在临床实践中,它的价格低廉更适合作大规模筛查工具,在获得阳性结果后,可以使用分子影像或脑脊液检测进一步确认患者病理状态。其次,血浆生物标志物不适用于具体病理阶段的评估。对于AD患者来说,明确其处于AD病理哪个阶段十分重要,因为大量研究证实,不同病理阶段对患者未来认知状态的影响有显著不同。

综上所述,尽管血浆标志物是未来临床应用非常有前景的标志物,但也存在一定的局限性。在临床实践中,应合理使用血浆标志物,并谨慎解释其结果。

阿尔茨海默病新药再现新证据

●丁思月

今年7月,阿尔茨海默病协会国际会议(AAIC)上,研究人员公布了美国食品药品监督管理局(FDA)20年来首个全面获批的阿尔茨海默病(AD)治疗药物仑卡奈单抗的最新研究结果。在使用仑卡奈单抗治疗18个月后,处于AD病程更早阶段的受试者(低水平Tau组)整体功能衰退速度减慢了549%,部分早期患者甚至出现了病程逆转。同时,AD治疗领域另一潜力新药多纳单抗3期临床试验的完整结果也在会上公布。结果显示,在最早期AD患者中使用多纳单抗治疗可使病情延缓60%。

不过,60%、549%并不代表两大药物的早期疗效差异。

实际上,此次AAIC大会上公布的仑卡奈单抗与多纳单抗的研究结果中

提到的“低水平Tau亚组”与“最早期AD”对应的患者群体不同。

虽然仑卡奈单抗与多纳单抗都是针对AD早期阶段轻度认知障碍(MCI)的疾病修饰治疗(DMT),但两者3期临床研究的试验设计其实并不相同。从Tau-PET(可视化Tau蛋白的新型成像技术)分组条件可以看出,仑卡奈单抗的3期临床研究中的“低水平Tau亚组”的早期AD患者相比多纳单抗3期临床研究中的低-中水平Tau亚组MCI患者脑内Tau蛋白水平更低。

此外,两项临床研究除了亚组患者的分组标准不同,患者入组条件和主要疗效终点评估标准也都不相同,亚组的例数也较少。这也就是为什么两种药物的临床数据——60%或549%,

不能代表两大药物的早期疗效差异。

虽然两项研究的结果不能相互比较,但仑卡奈单抗与多纳单抗在各自3期临床研究结果却表现出相似的趋势——病理改变程度越轻,患者对A β 靶向治疗的效果越明显,这提示越早干预AD患者获益越大。

在多纳单抗基于临床分期的中低水平Tau患者亚组分析研究中,与安慰剂组相比,MCI患者的iADRS(AD综合评分量表)和CDR-SB(临床痴呆评定量表)下降幅度减缓了60%和46%,而AD引起的轻度痴呆患者的iADRS和CDR-SB下降幅度减缓了30%和38%。仑卡奈单抗的Tau-PET亚组分析中,低Tau组的CDR-SB的下降幅度减缓了549%,而全部AD患者中CDR-SB的下降幅度减缓了

37.9%。

据统计,全球大概有4.16亿人处于AD的疾病风险中,其中包括6900万前驱期AD以及3.15亿AD临床前期人群。福建省立医院神经内科副主任医师何莹超表示,早期诊疗不足是全球AD临床治疗领域的共性问题。近年来,AD早期筛查得到广泛重视并不断取得突破,但早期干预却似乎难以通过药物治疗实现。

仑卡奈单抗与多纳单抗等A β 靶向药物被相继开发,以针对AD病理过程的早期环节实施DMT。而越来越多的临床实证也提示,越早启动DMT,AD患者的获益越大。何莹超指出,A β 靶向药物大多难以避免淀粉样蛋白相关影像异常等不良事件的发生,因此AD的DMT仍处于起步阶段。“仑卡奈单抗等新药的获批上市标志着20年来AD诊疗终于向前迈出了一步,而AD的DMT的时代也终将到来。”何莹超说。