

中国 AD 临床前期联盟:开启 我国阿尔茨海默病临床研究新时代

韩 璎 陈观群

〔作者简介〕 韩璎,神经病学教授,主任医师,博士生导师。担任国家老年疾病临床医学研究中心——中国 AD 临床前期联盟负责人、北京神经变性病学会常务副会长、中国微循环学会神经变性病专业委员会常委、磁共振学组第一届主任委员、中华医学会放射学分会磁共振专委会委员。2000 年 10 月经国家教委选派,赴法国里尔大学 Roger Salengro 医院神经病学系与记忆中心深造。主要从事阿尔茨海默病早期临床诊断的神经影像学研究工作。2015~2017 年发表 SCI 论文 31 篇,在中文核心期刊发表论文 28 篇,主要发表在放射学和痴呆领域内国际知名杂志,如《Radiology》(IF: 7.296)、《Journal of Alzheimer's Disease》(IF: 3.731)。担任国内外多家学术刊物的编委。目前担任 1 项国家重点研发项目子课题组长,主持和参与国家自然科学基金重点项目各 1 项、主持国家自然科学基金面上项目 2 项、参与北京市自然科学基金重点项目 1 项、参与北京市科委和首都市民健康培育项目各 1 项等基金资助项目,累积获得国家及北京市等课题经费资助近 1000 万元。

中图分类号 R749

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.001

目前,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)因发病机制不清、缺乏行之有效的治疗措施及负担沉重而成世界各国关注的焦点,正处于被攻克的前夜。现阶段,欧美国家在 AD 的病因、诊断、治疗及预后等临床研究领域主导着国际学术话语权。相比之下,中国作为拥有 AD 人数最多的国家,但由于对其研究起步晚,AD 的临床研究处于“散”、“浅”的局面,这种状况亟待改变。为此,笔者通过在国家老年疾病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院)成立中国 AD 临床前期联盟,以首都医科大学宣武医院为中心,联合全国不同层级的医疗单位,构建我国 AD 临床研究协同网络,试图将潜在的病例资源转化为实实在在的研究资源,进而提升我国的临床研究水平,更好地参与国际学术竞争。本文主要对 AD 临床前期联盟成

立的背景、目标、面临的问题及解决途径加以梳理,以期加强联盟单位的专家对其认识,保障 AD 临床研究项目落地实施。

一、我国 AD 的发生现状及应对策略

AD 为各型痴呆中最常见且最主要的一种,主要表现为记忆丧失、语言功能及逻辑思维障碍,最终导致患者丧失独立生活能力^[1]。中国已经成为世界上 AD 患者人数最多的国家,目前已高达 800 多万,65 岁以上老年人 AD 发生率为 4%~6%,并且呈不降反增态势^[2]。显然,AD 已对我国老年人群的健康和我国可持续发展构成重大威胁,攻克 AD 的发病机制及治疗瓶颈已刻不容缓。然而针对 AD 特异病理生理过程的大型临床药物试验始终难以走出失败的怪圈^[3-5]。失败的具体原因虽极其复杂,但错失了最佳治疗时机应是关键因素之一,即轻中度 AD 患者脑组织已发生不可逆损伤^[6]。在 2018 年的阿尔茨海默病协会国际会议(Alzheimer's Association International Conference, AAIC)上就呼吁应转变工作思路,扭转重治疗、轻预防的误区,在 AD 无症状期就开始积极预防。在此次大会上,阿尔茨海默病协会的首席科学家 Maria Carrillo 博士强调,就个体水平而言,很多人通过简单、健康的生活方式改变就能降低认知下降的风险,并且现在可以通过药物和生活方式预防并治愈心脏病、肿瘤等,同样的方法在不远的将来可能也适用于 AD 和其他痴呆。国际著名杂志《Lancet》的委员

基金项目:国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”专项基金资助项目(2016YFC1306300);国家自然科学基金资助项目(31371007、81430037、61633018、81601454);老年重大疾病关键技术研究项目(20170026);北京市自然科学基金重点资助项目(7161009);北京市科委首都市民健康培育项目(Z161100002616020);首都医科大学基础临床合作项目(16JL-L08);中国科学院心理学研究所行为科学重点实验室开放基金资助项目;顺义区卫生和计划生育委员会基金资助项目

作者单位:100053 国家老年疾病临床医学研究中心、首都医科大学宣武医院神经内科(韩璎、陈观群);北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所、北京市老年病医疗研究中心、北大医疗康复医院(韩璎)

通讯作者:韩璎,电子信箱:hanying@xwh.ccmu.edu.cn

会在此次大会上明确指出,全球超过 1/3 的痴呆是可以通过改善生活方式来预防的^[7]。因此,就当前对 AD 有限的认识,治愈 AD 的真正希望在于早期识别和早期干预。研究确已证实 AD 存在长达 15~20 年的临床前期,该期患者脑内已经出现特异性病理改变,但无临床症状,随着疾病进展最终出现认知损害等临床表现^[8]。AD 临床前期由于脑组织可能损伤轻微,有望为 AD 临床药物试验获得成功提供可能。于是研究热情投向该期,由此掀起了 AD 二级预防试验浪潮^[9]。AD 预防试验前景诱人,但毕竟其历史短暂,经验不足,诸多理论和操作层面需要完善。考虑到药物不良反应、预防研究耗时长且所需样本量大等因素,为保证预防试验的可行性,首要的任务是确定 AD 预防试验的最佳受试者,即日后进展至 AD 风险最大的人群。

当前越来越多的证据表明主观认知下降 (subjective cognitive decline, SCD) 这部分人群处于 AD 临床前期,增加了日后认知下降及进展至 AD 痴呆的风险^[10]。相关标志物研究也发现 SCD 人群具有和 AD 类似的生理学改变,进一步提示 SCD 为 AD 高风险人群^[11]。SCD 的提出将改变多数人对 AD 的印象还停留在痴呆期的现状,并再一次将 AD 的防治关口前移,势必扭转重治疗、轻预防的临床实践。因此,积极探索 SCD 发生发展规律,不论是在理论上还是实践中都具有重要的战略意义。也正因为如此,AD 临床前期联盟将以 SCD 这部分人群为研究对象,开展 AD 的病因、诊断、预防及预后等多任务、多阶段的临床研究。

二、中国 AD 临床前期联盟的建立

笔者课题组紧跟国际学术前沿,以 SCD 人群为突破口,始终围绕“寻找 AD 早期诊断生物学标志物”这一重大课题在我国积极开展了一系列的 SCD 多模态神经影像学的探索性研究。笔者发现 SCD 的脑功能和结构已发生了异常改变,并且这些改变可以有效地鉴别 SCD 和正常人群^[11~13]。这些研究成果因立题新颖、数据处理方法高精尖而发表在了国际知名期刊,如《CNS Neuroscience & Therapeutics》、《Radiology》、《J Alzheimers DIS》,也因此获得了国内外同行的关注和认可。但笔者也清醒地认识到研究存在着以下两大缺陷:一是样本的代表性差不高,受试基本来自北京地区;二是样本量太小,统计效能不稳定。我国幅员辽阔,地区间的风俗习惯、经济水平、文化素质等因素不平衡。因此,笔者现有研究结果的外部真实

性差,结果的外推性受限,无法推广到全国其他地区人群。造成研究结果外部真实性差的根本原因是什么?怎么解决?深层次的原因在于本研究组织方式是传统的小组研究模式。小组研究模式类似于经济生产领域的小作坊,一个科主任或一名导师领导着手下的一群医生或学生组成一个研究团队^[14]。这种研究模式组织实施简单,至今仍广泛应用。但正是由于该种研究组织形式规模小、辐射范围局限决定了其研究效率不高、选择偏倚大及结果的外推性受限等不足。AD 作为一种多因素、多种病理途径参与下导致的复杂疾病,不存在患相同 AD 的患者^[15]。因此,小组研究对 AD 的经验总结很难在其他 AD 人群中应用和重复。采用群体研究模式可以很好的解决这个问题,在群体水平对 AD 的病因、诊断、干预及预后进行观察、归纳总结进而推广临床应用。群体研究模式需要较大的样本量,而当收集样本量的能力超出一家医院或一个科室的能力时,需要联合不同的医疗单位收集患相同疾病的受试者,多中心研究应运而生。鉴于一家医院的研究结果说服力小,国际上更推崇多中心研究,如 AD 领域的阿尔茨海默病神经影像学计划 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)。ADNI 纳入了来自美国和加拿大的 50 多家参研单位,每个阶段征集受试 800 名左右^[16]。该计划全面采集涵盖 AD 整个疾病谱的临床、神经影像、基因、生物学标志物等信息,并进行纵向随访以确定不同信息间的关系。ADNI 以多中心和大样本的优势取得了系列的开创性成果,极大地推动了 AD 研究。其标志性工作是直观地刻画了 AD 标志物随着病程进展而改变的动态模型,该成果被写入随后的国际 AD 权威诊断标准中^[17,18]。

多中心研究看似是医院数量的变化,实则是一项复杂的系统工程,组织实施难度远高于小组研究,需要顶层设计,也需要搭建资源丰富的平台,有充足的经费和人力资源保障其可持续发展。国家“十二五”规划以来,科技部会同国家卫生健康委员会(原卫生部)、原中国人民解放军总后勤部卫生部在一系列重大疾病防治领域建设了国家临床医学研究中心,致力于打造我国临床研究的“国家队”,引领我国临床研究的发展,孵化出国家级的研究成果^[19]。作为国家级临床研究平台的国家临床医学研究中心将获得长期、大量的资金和政策支持,其主要目的就是领导全国的医院开展多中心临床研究,加快研究成果转化于临床实践,提升我国的临床研究水平。

截止当前,我国已建设包括老年疾病、心血管病等 11 个重点疾病领域的国家临床医学研究中心。AD 作为老年疾病领域的重点病种已布局。以老年医学和神经科学为特色的首都医科大学宣武医院于 2016 年获批为国家老年疾病临床医学研究中心的依托单位。可以肯定地说我国临床研究处在历史上最好的时代。所以在这样的背景下,笔者顺势而为,于 2017 年 3 月发起了 AD 临床前期 SCD 多中心研究启动会。接着,在 11 月举办的 2017 宣武老年医学国际论坛上为遍及全国 20 多个省市的 130 多家中国 AD 临床前期联盟分中心进行了授牌。由此,我国 AD 领域首个国家级的协同研究网络平台——中国 AD 临床前期联盟正式成立,标志着我国阿尔茨海默病临床研究进入了新时代。

三、中国 AD 临床前期联盟的目标

临床研究是在复杂的临床工作平台进行简单的科学研究,科学问题越简单,临床价值和可操作性越高。中国 AD 临床前期联盟建立的初衷很简单,就是以 SCD 为研究对象,开展多中心、大样本、前瞻性的临床研究,采集 SCD 人群必要的临床资料、生物样本及神经影像数据等信息,研发 AD 早期诊断技术并应用临床诊疗常规,实现 AD 可防可治的目标。为降低研究成本,提高项目产出,病例资源应得到重复使用,在早期诊断的研究基础上适时开展 AD 的病因学、预防及预后等临床研究,即设定多目标多任务的临床研究方案,以保障项目可持续发展^[20]。

四、中国 AD 临床前期联盟多中心研究面临的挑战及解决途径

现阶段国家临床医学研究中心建设工作正在全面铺开,给我国临床研究带来了前所未有的机遇同时也有挑战。为统筹加强多中心研究的运行和管理在理论和技术层均有众多问题需要解决。目前国内有些学科的国家临床医学研究中心已开展了多年的多中心研究,并取得了很好的成绩。为避免走不必要的弯路,同时考虑到每个疾病特点毕竟有别,“拿来主义”是不可取的。但临床研究实施过程中一些共性的方面,如研究的设计、实施、总结值得我们学习借鉴,取其精华,走一条有 AD 特色的多中心研究道路。

简单说来中国 AD 临床前期联盟的多中心研究的核心任务是将不同单位采集的 SCD 临床、影像等数据合并一起分析,数据的同质性是其基础。SCD 的数据信息是多维的,需要不同学科参研人员按同一研究方案协同完成,如临床医生、神经心理评估员、护

士、检验及影像等医技科室人员参与。一份完整的数据采集过程类似于工业生产中的流水线作业,每个环节都有专人严格按照相应的要求对产品加工打磨。可想而知,如果有一位参研人员不按照研究方案执行,数据的同质性和完整性无疑会受到影响,最终降低整个研究的水准。因而始终要把确保数据的同质性、完整性、真实性工作放在首位。

1. 统一数据采集工具:要保证不同中心间数据的同质性,需使用相同的数据采集工具。联盟单位使用相同的病例报告表(case report form, CRF)和配套的操作手册以保证临床数据的同质性。此外每家中心磁共振机器将采用相同的参数以确保影像数据同质性。

2. 定期培训:不定期对每位参研人员进行数据采集规范化培训,掌握数据采集的流程和要领。培训后达标的人员才有资格参与研究。此外,培训也是提高参研者依从性的重要手段。参研者通过培训掌握了新知识、新理论、新技术,从而提升了自身的科研能力,从“要我做科研”向“我要做科研”发生转变。因此定期培训极为重要,培训形式可多样,包括培训班、远程会议、微信等多种渠道。

3. 数据质量控制:即使有了统一的数据采集工具和规范化培训也无法避免数据在采集、整理、录入等环节出错的风险。在数据易出错的核心环节建立起防范制度,如规定数据录入数据库时须采取双人双录入方式。数据质量控制应该覆盖数据采集的全过程

除此之外,多中心研究还有一系列关键的问题需要解决。如多中心研究需要众多人员协同完成,每个参研者都发挥了无可替代的作用,论文按什么顺序署名?数据该如何共享?这些都需要在研究开始前沟通协商以达成共识,避免日后引起不必要的纠纷。AD 疾病的特点决定了对其开展研究费时、费力,对工作繁重的临床医生来说是个不小的考验。是否有看病的过程中顺带把研究给做了的可能?即把临床工作平台改造成临床研究平台,将研究方案融入日常的诊疗过程中,把临床资源直接转化为研究资源,实现临床科研一体化^[20]。一旦突破,AD 临床研究将省时、省力,医生得以解放。

五、展 望

随着社会的发展,生活环境与生活方式的变化,疾病谱的改变,传统的临床研究模式所形成的生产关系已无法适合现代医学科学生产力的发展要求,临床研究的生产关系必须与时俱进。笔者希望借助国家

临床医学研究中心建设这一契机,建立中国 AD 临床前期联盟这一平台,联合全国不同层级的医院进行 SCD 多中心研究来开发我国丰富的病例资源,把论文写在健康中国建设的大地上,推动 AD 早期诊断及我国临床医学的跨越式发展。

参考文献

- 1 Sabayan B, Sorond F. Reducing risk of dementia in older age[J]. JAMA, 2017,317(19):2028
- 2 潘晓东,陈晓春. 阿尔茨海默病的治疗——路在何方[J]. 中华神经科杂志, 2017,50(5):323-325
- 3 Salloway S, Sperling R, Fox NC, *et al.* Two Phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. New England J Med, 2014,370(4):322-333
- 4 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
- 5 Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, *et al.* Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2016,388(10043):505-517
- 6 St-Amour I, Cicchetti F, Calon F. Immunotherapies in Alzheimer's disease: too much, too little, too late or off-target? [J]. Acta Neuropathol, 2016,131(4):481-504
- 7 Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care[J]. The Lancet, 2017,390(10113):2673-2734
- 8 Visser PJ, Tijms B. Brain amyloid pathology and cognitive function: Alzheimer disease without dementia? [J]. JAMA, 2017,317(22):2285-2287
- 9 Hsu D, Marshall GA. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer disease: looking back, moving forward[J]. Curr Alzheimer Res, 2017,14(4):426-440
- 10 Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2014,10(6):844-852
- 11 Sun Y, Yang F C, Lin C P, *et al.* Biochemical and neuroimaging studies in subjective cognitive decline: progress and perspectives[J]. CNS Neurosci Ther, 2015,21(10):768-775
- 12 Sun Y, Dai Z, Li Y, *et al.* Subjective cognitive decline: mapping functional and structural brain changes - A combined resting-state functional and structural MR imaging study[J]. Radiology, 2016,281(1):185-192
- 13 Shu N, Wang X, Bi Q, *et al.* Disrupted topologic efficiency of white matter structural connectome in individuals with subjective cognitive decline[J]. Radiology, 2017:162696
- 14 赵一鸣. 试论临床研究模式转变[J]. 中华医学杂志, 2009,89(46):3307-3309
- 15 韩璿,戴建平. 处于研究转折中的阿尔茨海默病——解读 2016 年 Lancet 新论述[J]. 医学研究生学报, 2016,29(12):1233-1236
- 16 Müller SG, Weiner MW, Thal LJ, *et al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2005,15(4):869-877
- 17 Jack CJ, Knopman DS, Jagust WJ, *et al.* Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. Lancet Neurol, 2013,12(2):207-216
- 18 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011,7(3):280-292
- 19 李则. 国家临床医学研究中心竞标[J]. 中国医院院长, 2012,17:33-34
- 20 赵一鸣,曾琳,李楠,等. 临床医学研究协同网络建设的意义[J]. 中华医学杂志, 2014,94(44):3460-3462

(收稿日期:2018-04-20)

(修回日期:2018-04-25)

(接第 70 页)

- 10 胡泓,李红,郑芬萍,等. 不同神经病变评分系统在无症状糖尿病周围神经病变筛查中的临床价值比较 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1):13-17
- 11 唐键,王博,张玄娥,等. 2 型糖尿病患者并发糖尿病周围神经病变危险因素分析 [J]. 中国全科杂志, 2015, 18(30):3657-3661
- 12 Yuan HJ ZJ, Zhao ZG, *et al.* Evaluating the usefulness of the diabetic peripheral neuropathy screening process [J]. Diabetes Metab, 2012, 38(Suppl 5):1
- 13 聂琛,鲍海萍. 糖尿病周围神经病变的相关危险因素分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2012, 26(6):467-469
- 14 Li L, Chen J, Wang J, *et al.* Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with over-

weight/obese in Guangdong province, China [J]. Prim Care Diabetes, 2015, 9(3):191-195

- 15 胡晓莉. 氧化应激与糖尿病神经病变相关性研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(4):318-320
- 16 Clair C, Cohen MJ, Eichler F, *et al.* The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Gen Intern Med, 2015, 30(8):1193-1203
- 17 Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes [J]. Transl Res, 2017, 184:101-107
- 18 Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, *et al.* Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function [J]. Chest, 2016, 150(3):606-612

(收稿日期:2017-10-20)

(修回日期:2017-10-26)