# 行业

**研 证券研究报告**

# 究 医药生物

阿尔茨海默病深度报告：诊疗终现双突破，蓝海市场正起航

**行 投资要点**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **推荐** | **(** | **维持** | **）** |

# 业

|  |
| --- |
| **相关报告** |
| 《【兴证医药】医药生物行业 2023 年中期策略：复苏、创新，把握行业结构性机会》  2023-06-28 |
| **分析师：** |
| 孙媛媛[sunyuanyuan@xyzq.com.cn](mailto:sunyuanyuan@xyzq.com.cn) S0190515090001  黄翰漾[huanghanyang@xyzq.com.cn](mailto:huanghanyang@xyzq.com.cn) S0190519020002 |
| 杨希成 |

## 2023 年 7 月 31 日

 **阿尔茨海默病的药物研发已有单抗药物成功上市，血液测试亦将写入指南，**

**深 AD 领域终实现治疗和诊断领域的双突破。**Lecanemab 已于近期获得 FDA 的

**度** 完全批准，未来随着美国医疗保险和医疗补助服务中心的医保覆盖也将实现

**研** 进一步的销售放量。与此同时，礼来的 Donanemab 也显示出可比的治疗效果，

**究** 且对亚组有更优的治疗效果，包括疾病早期或 75 岁以下 Tau 蛋白中低表达的

**报** 人群。此外，还有几款产品展现出不错的临床表现，包括口服小分子 ALZ-801、

**告** 注射用单抗 TB006、抗 Aβ寡聚体（AβOs）单抗 ACU193 和口服小分子σ- 1 受体激活剂 ANAVEX®2-73，另外司美格鲁肽也可能有治疗 AD 患者的潜

力；阿尔茨海默病协会国际会议公布了一项最新的 AD 诊断指南草案，提出将血液生物标志物应用于 AD 的诊断。

* **国内阿尔茨海默病患者需求旺盛，现有传统治疗药物尚无法满足用药需求。**国内已有至少 983 万 AD 患者和 3877 万 MCI 患者，随着人口老龄化的发展， 国内 AD 和 MCI 患者数量也将维持增长态势。目前的治疗方案仍然以多奈哌

齐和美金刚等传统药物为主，缺乏有效的药物治疗方案，仅有 5%左右的患者

[yangxicheng@xyzq.com.cn](mailto:yangxicheng@xyzq.com.cn) S0190522090002



在用药后明显好转。随着 Lecanemab、Donanemab 及其他创新药物的审批进展，国内的 AD 创新药物的渗透率有明显提升，市场容量将进一步提高。

* **健康中国行动推动阿尔茨海默病的早发现早治疗，助力国内诊断和治疗相关行业发展。**同时为贯彻落实健康中国行动提出的“到 2022 和 2030 年，65 岁及以上人群老年期痴呆患病率增速下降”的目标要求，增强全社会的老年期痴呆预防意识，推动预防关口前移，政府部门加大对于老年痴呆病症的宣传， 强调预防的重要性。因此，政策推动叠加药物的审批进展，将开启国内 AD 治疗和诊断的新篇章。
* **建议关注国内相关布局公司**：AD 药物的研发成功率低，因此在阿尔茨海默病领域有技术经验积累或将为公司相关产品的开发奠定扎实的基础。在国内行

业上游领域建议关注药明生物，目前已有相关药物的合作基础，如 TB006； 在 AD 治疗领域建议关注的恒瑞医药、先声药业、康弘药业、天士力、东阳光等，其中恒瑞医药的 SHR-1707 以 2~60mg/kg 的剂量单次静脉注射给年轻健康受试者和老年受试者时体现了良好的安全性、耐受性。先声药业获得Vivoryon 授权的口服小分子 Varoglutamstat 已推进至临床 II 期。康弘药业的五加益智颗粒与化药多奈哌齐头对头治疗 AD 的 II 期临床试验也将有数据读出；AD 诊断领域建议关注的相关企业包括东诚药业、金域医学等，其中东诚药业的 18F-APN-1607 已处于临床 III 期阶段，金域医学也推出了外周血 p- Tau181 检测项目，可用于 AD 高危人群早期筛查。

* 风险提示：行业政策变动超预期，市场竞争加剧风险，药品研发失败的风险

# 目 录

* 1. [病理学和流行病学 .- 4 -](#_bookmark0)

[1.1. 病理学............................................................................................................- 5 -](#_bookmark3)

[1.1.1. β 淀粉样蛋白级联假说...........................................................................- 5 -](#_bookmark5)

[1.1.2. Tau 蛋白假说 ...........................................................................................- 6 -](#_bookmark7)

[1.1.3. 其他假说.................................................................................................- 7 -](#_bookmark9)

[1.2. 流行病学........................................................................................................- 8 -](#_bookmark11)

[1.2.1. 痴呆患者数量预测.................................................................................- 8 -](#_bookmark12)

[1.2.2. 与痴呆相关的 12 个风险因素 .............................................................- 10 -](#_bookmark17)

[1.2.3. 中国痴呆患者特征...............................................................................- 10 -](#_bookmark18)

[2. 诊断与治疗.........................................................................................................- 12 -](#_bookmark21)

[2.1. 诊断方案......................................................................................................- 12 -](#_bookmark22)

[2.1.1. 诊断标准...............................................................................................- 12 -](#_bookmark23)

[2.1.2. 诊断技术对比.......................................................................................- 13 -](#_bookmark25)

[2.1.3. AD 早诊试剂盒......................................................................................- 14 -](#_bookmark28)

[2.1.4. PET 成像................................................................................................- 16 -](#_bookmark30)

[2.1.5. AI 也可构成临床决策辅助的基础.......................................................- 17 -](#_bookmark32)

[2.2. 治疗方案......................................................................................................- 17 -](#_bookmark33)

[2.2.1. 药物干预...............................................................................................- 18 -](#_bookmark34)

[2.2.2. 非药物干预...........................................................................................- 30 -](#_bookmark47)

[3. 中国诊疗现状.....................................................................................................- 31 -](#_bookmark49)

[4. 投资建议.............................................................................................................- 33 -](#_bookmark53)

[5. 风险提示.............................................................................................................- 34 -](#_bookmark54)

# 图目录

[图 1、AD 相关病理机制概览...................................................................................- 5 -](#_bookmark4)

[图 2、Aβ 淀粉样蛋白级联假说...............................................................................- 6 -](#_bookmark6)

[图 3、Tau 蛋白假说..................................................................................................- 7 -](#_bookmark8)

[图 4、2019 至 2050 年全球痴呆患者数量预测（例）...........................................- 8 -](#_bookmark13)

[图 5、中国 60 岁以上各分型痴呆患者数量（百万例）, 2015-2018 年横断面研究 -](#_bookmark14) 9 -

[图 6、国内 60 岁以上 AD 患者数量预测（万例）................................................- 9 -](#_bookmark15)

[图 7、国内 60 岁以上 MCI 患者数量预测（万例）..............................................- 9 -](#_bookmark16)

[图 8、痴呆和轻度认知障碍在农村与城市中不同年龄的占比............................- 11 -](#_bookmark19) [图 9、1990-2019 年中国经年龄调整的前十大疾病死亡率排名变化.................- 11 -](#_bookmark20) [图 10、AD 诊断行业上游.......................................................................................- 14 -](#_bookmark27) [图 11、1998-2017 年 AD 研发成功与失败案例总计（例）................................- 18 -](#_bookmark35) [图 12、1998-2017 年 AD 研发失败阶段占比 .......................................................- 18 -](#_bookmark36)

[图 13、全球在研药物临床阶段和对应机制分析..................................................- 19 -](#_bookmark37)

[图 14、淀粉样蛋白-β 相关病理免疫调节的潜在机制.........................................- 20 -](#_bookmark38)

[图 15、Aducanumab 临床试验结果......................................................................- 21 -](#_bookmark39)

[图 16、Lecanemab 的 III 期临床试验（Clarity AD） .........................................- 22 -](#_bookmark40) [图 17、Donanemab 的 III 期临床试验（TRAILBLAZER-ALZ 2）....................- 23 -](#_bookmark41) [图 18、Galectin-3 抑制剂机制介绍........................................................................- 25 -](#_bookmark43)

[图 19、TB006 的 Ib/II 期临床试验结果................................................................- 25 -](#_bookmark44)

[图 20、ALZ-801 作用于 AD 中所有抗淀粉样蛋白药物的上游 .- 26 -](#_bookmark45)

[图 21、脑刺激装置示意图.....................................................................................- 31 -](#_bookmark48)

[图 22、国内公立医院抗痴呆药物市场情况（单位：亿元）..............................- 32 -](#_bookmark50) [图 23、国内公立医院抗痴呆药物市场情况（剔除促智类，无甘露特钠）（单位： 亿元） ......................................................................................................................- 32 -](#_bookmark51)

# 表目录

[表 1、痴呆分型及比例.............................................................................................- 4 -](#_bookmark1)

[表 2、AD 与VD 的鉴别诊断...................................................................................- 4 -](#_bookmark2)

[表 3、其他假说.........................................................................................................- 7 -](#_bookmark10)

[表 4、AD 诊断标准发展历程，1984-2023 年 ......................................................- 12 -](#_bookmark24)

[表 5、AD 的临床诊断技术对比.............................................................................- 13 -](#_bookmark26)

[表 6、国内已获批阿尔茨海默病检测试剂盒（不完全列举）............................- 15 -](#_bookmark29) [表 7、全球用于 AD 患者影像识别的 PET 成像剂的临床研发进展...................- 16 -](#_bookmark31) [表 8、Lecanemab 和Donanemab 的 III 期临床试验对比.....................................- 24 -](#_bookmark42)

[表 9、国内处于临床阶段的 AD 治疗产品汇总....................................................- 29 -](#_bookmark46)

[表 10、重点省市公立医院终端抗痴呆药 TOP10 厂商........................................- 32 -](#_bookmark52)

**报告正文**

# 病理学和流行病学

痴呆（dementia）是由于脑功能障碍而产生的获得性和持续性智能障碍综合征，变性病性痴呆是指大脑出现退行性病变的痴呆类型。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）属于变性病性痴呆，患者数量约占痴呆的 60~70%。AD 的显著特征是β-淀粉样蛋白和Tau 蛋白在大脑中积聚到阻碍正常认知功能，通常表现为记忆、抽象思维、判断、行为和情绪的变化，并最终干扰对身体的物理控制。

### 表 1、痴呆分型及比例

|  |
| --- |
| **分型 占比** |

**阿尔茨海默病 60~70%**

变性病性痴呆

路易体痴呆病(DLB) 5％-10％

额颞叶痴呆(FTD) 5％-10％

帕金森病痴呆(PDD) 3.6%

非变性病性痴呆

血管性痴呆(VD) **15％~20％**

正常压力性脑积水及继发于其他疾病(如感染、

肿瘤、中毒和代谢性疾病等)的痴呆

5.0％~6.4％

资料来源：世界卫生组织，非阿尔茨海默病痴呆的流行病学现状及临床诊断，兴业证券经济与金融研究院整理

阿尔茨海默病和血管性痴呆的早期症状鉴别比较容易，到晚期鉴别比较困难。二者发病机制不同，AD 由神经系统病变导致，而 VD 与血管疾病引起，此外两类患者在发病速度、流行病学、发展进程、高风险因素、症状和治疗方面仍有所差异。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **表 2、AD 与 VD 的鉴别诊断** | | |
| 区分项 | **AD** | **VD** |
| 概述 | 由神经系统病变导致，如 Aβ 蛋白的生成  与清除失衡引起神经元变性 | 由血管疾病引起，如血管阻塞/破  裂，脑缺血/出血引起大脑氧供不足 |
| 发病速度 | 缓慢，从发病至死亡，持续加重 | 迅速，在数天内发病 |
| 流行病学 | 女性相对多见 | 男性相对多见 |
| 疾病病程 | 进展性，持续进行性发展 | 波动性进展 |
| 高风险因  素 | 基因、低教育程度、饮食、吸烟、女性激  素水平降低、高血糖 | 中风、肥胖、糖尿病、高血压、动脉  硬化、吸烟 |
| 症状 | 症状随时间逐渐加重；  记忆力随病程加深逐渐减退； 人格崩坏，焦虑，暴躁易怒；  其他症状：语言和运动功能障碍，注意力 | 症状通常不跟随时间加重； 人格相对保留；  头痛、眩晕、肢体麻木等自觉症状； 难以集中注意力或做决定； |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 与执行能力下降，谵妄，激越/攻击性；  抑郁、情感淡漠 | 幻觉；  抑郁、情感淡漠 |
| CT/MRI | 脑萎缩 | 脑梗死灶或出血灶 |
| PET/SPE  CT | 颞、顶叶对称性血流低下 | 局限性、非对称性血流低下 |
|  |  | 改善认知：胆碱酯酶抑制剂； |
|  | 改善认知功能：胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受 | 高血压药物：ACEIs 等； |
| 药物治疗 | 体拮抗剂； | 糖尿病药物：胰岛素等； |
|  | 控制精神症状：抗抑郁药物、抗精神药物 | 降低未来中风风险：阿司匹林、氯吡 |
|  |  | 格雷 |
| 资料来源：《黄手环行动》，兴业证券经济与金融研究院整理 | | |

* 1. **病理学**

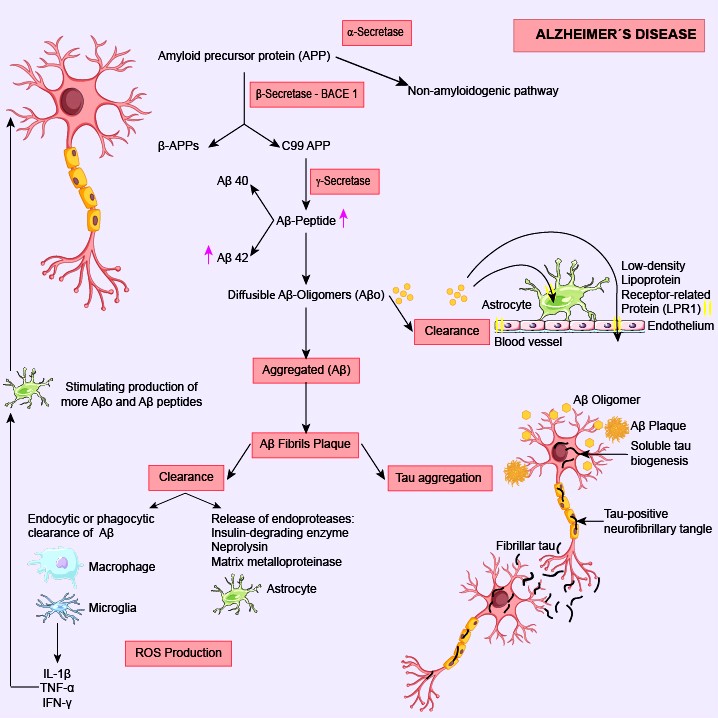
阿尔茨海默病涉及多种病理生理变化，发病机制多元化且尚无定论，包括β淀粉样蛋白级联假说、Tau 蛋白假说等。

|  |
| --- |
| **图 1、AD 相关病理机制概览** |
|  |
| 资料来源：Curr Neuropharmacol,2020,18(11):1106-1125，兴业证券经济与金融研究院整理 |

### β淀粉样蛋白级联假说

β淀粉样蛋白级联假说是 AD 最流行的假说。随着年龄的增长或β和γ分泌酶的功能异常，导致 APP（淀粉样蛋白前体蛋白）产生过多 Aβ到神经元胞外沉积（经历 Aβ42 单体-Aβ42 寡聚体-Aβ斑块形成-Aβ神经元胞外沉积），诱发线粒体损伤，破坏系统稳态并导致突触功能障碍，部分研究表明 Aβ神经毒性是由可溶性淀粉样蛋白低聚物而非不溶性聚集体介导的。β淀粉样蛋白级联假说强调 Aβ

寡聚体及淀粉样斑块的形成对神经变性的作用，目前争议主要在于具体致病因素的认定，也有学者认为可溶性Aβ的消耗或为致病因素。



|  |
| --- |
| **图 2、Aβ淀粉样蛋白级联假说** |
|  |
| β-分泌酶启动毒性途径，导致 C99 生成  C99 被γ-分泌酶非精确切割，产生大小不一的Aβ 片段（主要是 **Aβ40**、**Aβ42**）和 AICD 片段  可溶性异常沉积的Aβ42 比Aβ40 更易于  聚集和形成斑块，神经毒性更强  同时，小胶质细胞和星形胶质细胞被激活并诱导相关炎症反应和氧化  可溶性Aβ 寡聚物比纤维状毒性更高，引起对突触膜的氧化损伤外还能诱导tau 蛋白过度磷酸化 |
|  |
| 资料来源：The beneficial effects of wine polyphenols on Alzheimer’s disease，兴业证券经济与金融研究院整理 |

β淀粉样蛋白级联假说的争议来源于一项发表在 Neurology 的研究，结果表明出现细微认知困难的人群大脑中淀粉样蛋白的沉积速度更快，但斑块浓度无差异； 在淀粉样蛋白大量沉淀之前，细微认知困难人群的神经退行性病变就已经开始。EClinicalMedicine 上的一篇研究表明认知障碍可能是由于可溶性淀粉样蛋白β肽的减少而不是淀粉样蛋白斑块积累，认为 AD 的未来治疗方法可以着眼于把这些脑可溶蛋白补充到正常水平。

2022 年 Sylvain Lesné 被 Science 认定为学术不端，他认为寡聚体 Aβ\*56（56 kDa）或为致病因素，但有几个实验室试图找到 Aβ\*56 都失败了。事实上这种低聚物不稳定，会自发地转化为其他低聚物类型。即使经过纯化工作，样品中也可以存在多种类型，因此很难说任何认知影响都是由于 Aβ\*56 单独引起的（假设它存在)。但Aβ在 AD 的发病机制中的作用已经被众多基因、生物标志物和病理研究所证实，所以并不意味着整个 Aβ致病假说被推翻，而仅意味着 Aβ\*56 细分领域的完全崩塌。

### Tau 蛋白假说

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白。在正常情况下，Tau 蛋白主要集中于神经元轴突中。由于正常情况下可溶性的 Tau 蛋白可与微管蛋白结合促进微管的稳定，而在AD 患者脑中，高度磷酸化的 Tau 蛋白会由可溶转变为不可溶同时高度聚集。这不但会使其自身微管结构损失，丧失其正常的功能作用，而且会导致突触蛋白失去功能和神经退行性病变引起神经纤维缠结（NFTs），Tau 蛋白的磷酸化与 AD 患者病程中的认知功能缺失密切相关。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **图 3、Tau 蛋白假说** |  |
|  |  |  |
|  | 资料来源：the breakdown of clumped tau proteins to cure Alzheimer’s disease，兴业证券经济与金融研究院整理 |  |

P-tau181 已经被认为是NFT 的标志物，用于支持临床 AD 的诊断和轻度认知障碍的预测，包括 P-tau181、P-tau217 和 P-tau231 在内的很多磷酸化的 P-tau 都显示它们有具有成为 AD 诊断标志物的潜能。

### 其他假说

其他机制还包括基因突变假说、胆碱能损伤假说、氧化应激假说、神经炎症假说、雌激素缺乏假说、传染病假说、肠道微生物群破坏假说和自噬缺陷假说等，诸如此类的机制也为 AD 的干预提供了新颖的治疗方案。

|  |  |
| --- | --- |
| **表 3、其他假说** |  |
| **假说** | **内容** |
| 基因突变假说 | 淀粉样蛋白前体 APP、早老素 1 和早老素 2 基因与家族性 AD 相关。此外，APOE 基因与散  发性 AD 关系密切。 |
| 胆碱能损伤假说 | 认为 AD 的产生是由于 AD 患者脑内的神经递质存在缺陷，导致胆碱能神经元受到损伤。该假说认为乙酰胆碱酯酶和乙酰胆碱转移酶的活性下降是乙酰胆碱浓度下降、胆碱能活性下降的主要原因。但由于这些与胆碱能假说相关的抗 AD 药物的疗效并不显著，所以该假说仍存  在较大争议。 |
| 氧化应激假说 | 线粒体功能障碍和氧化应激长期以来一直与 AD 早期的发病机制有关。细胞色素 c 氧化酶水平降低可导致线粒体功能障碍。此外，氧化应激引起的糖原合酶激酶的过度激发可以改变线粒体的通透性，这可能导致活性氧（ROS）的过度生产。金属离子特别是锌和铜可以结合到Aβ斑块并产生 ROS。这样产生的 ROS 带来 Aβ肽本身的氧化变化，使其难以去除，并且还  导致细胞膜的脂质和蛋白质氧化，使其具有渗透性，因此易于变性。 |
| 神经炎症假说 | 认为 AD 的开始主要是小胶质细胞对“损伤信号”或 Tau 寡聚物反应的结果。这些引起神经炎症反应，随着核因子 Kappa β（NFkB）的释放，促炎细胞因子的过度产生以及随之而来的神经元受体的激活，诱导异常的级联信号传导。从神经退化神经元释放的 Tau 寡聚物和聚合物可以重新激活小胶质细胞，从而促进与导致神经元变性的改变分子信号的连续级联相关的  正反馈机制。 |

|  |  |
| --- | --- |
| 雌激素缺乏假说 | 据研究显示，雌激素可以直接促进脑内损伤神经细胞的修复，并且可以通过促进星形胶质细胞发育进而支持神经元功能。另外，雌激素也有促进乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺等神经递质合成的作用。同时，雌激素还可以通过改善脑部供血、直接营养神经、抑制 APOE 基因而  促使淀粉样蛋白清除等途径发挥作用。 |
| 传染病假说 | 被螺旋体和其他病原体如衣原体和 HSV-1 感染的神经元有更多的 Aβ沉积和 NFTs。因此，  持续未经治疗的感染可能是 AD 的原因之一。 |
| 肠道微生物群破坏假说 | 脑肠通过脑肠代谢轴进行双向交流。肠道菌群紊乱导致次生细胞毒性胆汁酸(主要是脱氧胆酸)的产生增加，它可以穿过血脑屏障并沉积在大脑中，导致细胞凋亡、活性氧的产生、炎症和神经退行性变。另外，肠道菌群失调会导致全身炎症、神经炎症和胰岛素抵抗，这些都可  能与 AD 的发病机制有关。 |
| 自噬缺陷假说 | “自噬液泡”被称为细胞的内务系统或废物管理系统，包括吞噬老化的蛋白质或细胞成分。早老素 1 蛋白、氧化应激、Tau 神经纤维缠结等多种 AD 生长因子可引起自噬液泡功能障碍，  从而参与 AD 的发病机制。 |
| 资料来源：老年人认知障碍的预防与康复，Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11):1106-1125，兴业证券经济与金融研究院整理 | |

## 流行病学

### 痴呆患者数量预测

2019 年全球痴呆患者数量达到 5500 万人。假设在未来几十年特定年龄的患病率

没有变化，并应用联合国人口预测，预计到 2030 年将有大约 7800 万人患有痴呆症，CAGR（2019 至 2030）为 3.2%；到 2050 年该数值将攀升至 1.39 亿人次， CAGR（2030-2050）为 2.9%。

|  |
| --- |
| **图 4、2019 至 2050 年全球痴呆患者数量预测（例）** |
|  |
| 资料来源：Global status report on the public health response to dementia (WHO)，兴业证券经济  与金融研究院整理 |

根据 2020 年第七次全国人口普查，国内 60 岁及以上人口和 65 岁以上人口共 264

018 766 人及 190 635 280 人，分别占人口的 18.70%和 13.50%。与 2010 年相比， 中国老龄化人口增长更快，与老龄化相关的疾病的发病率和死亡率明显更高。

与此同时，阿尔茨海默病发病率持续上升，其社会和经济负担正在放大，给中国城乡居民带来重大的医疗和社会问题。根据一项 2015 至 2018 年的全国横断面研

究，中国有 1507 万 60 岁以上的患者患有痴呆，其中 AD 患者 983 万人，血管痴

呆 392 万人，其他形式痴呆患者 132 万人。此外，60 岁以上人群中轻度认知障碍

（MCI）的患病率为 15.5%，患病人数达到 3877 万人。一项全国性研究显示，2015

年中国 AD 患者年度治疗费用为 1677.4 亿美元，预计到 2050 年将增加至 1.8 万亿美元。然而国内的 AD 诊断和治疗率仍然很低，医学专家少，公众意识较低。因此，在政府的领导下，加强 AD 的预防和治疗迫在眉睫。

|  |
| --- |
| **图 5、中国 60 岁以上各分型痴呆患者数量（百万例）, 2015-2018 年横断面研究** |
|  |
| 资料来源：Lancet Public Health, 2020, 5(12):e661-e671，兴业证券经济与金融研究院整理 |

王英全等人将近年(2015-2018)全国不同年龄组阿尔茨海默病合并患病率与未来人口相结合，预测我国 2050 年老年人阿尔茨海默病患病情况，预计到 2050 年国内

60 岁以上 AD 患者数量将达到 3003 万人。结合该计算结果的增速情况，本文预

测了国内 60 岁以上 MCI 的患者数量，预计到 2050 年将达到 8029 万人，CAGR 为 2.5%。

|  |  |
| --- | --- |
| **图 6、国内 60 岁以上 AD 患者数量预测（万例）** | **图 7、国内 60 岁以上 MCI 患者数量预测（万例）** |
|  |  |
| 资料来源：2020-2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究，  头豹研究院，兴业证券经济与金融研究院整理 | 资料来源：兴业证券经济与金融研究院整理。注：以 3877 万  人为 2020 年的起始值，2030、2040、2050 年的增速参考左图 |

### 与痴呆相关的 12 个风险因素

1. 其中三个是不可改变的，包括年龄增长，女性性别和父母家族史。衰老伴随着大脑的变化，包括全身萎缩，尤其是海马体，淀粉样蛋白β的产生和降解不平衡，炎症的激活以及与记忆相关的区域中神经元的虚弱。女性患病率增加可能是由于绝经后雌激素和相关激素的减少，以及大脑结构的差异。父母痴呆史可能会增加该疾病的遗传易感性。
2. 九个风险因素可以改变，包括生活在农村环境、受教育年限较少和独居。农村地区的教育时间比城市地区短，这可能解释了痴呆患病率的差异，支持了更长的教育可能会增加大脑认知储备的观点；较差的医疗支持、不健康的饮食和农村地区较高的合并症率也可能是造成差异的原因；婚姻状况也与痴呆有关。终止婚姻或失去配偶可能会导致孤独和沟通或互助减少，这是损害老年人认知的因素；吸烟、高血压、高脂血症、心脑血管疾病等危险因素和合并症与痴呆密切相关；脑卒中可直接诱发血管痴呆，也可引发阿尔茨海默病致病机制，促进疾病发作。控制这些可改变的风险因素将允许更好地控制痴呆。

### 中国痴呆患者特征

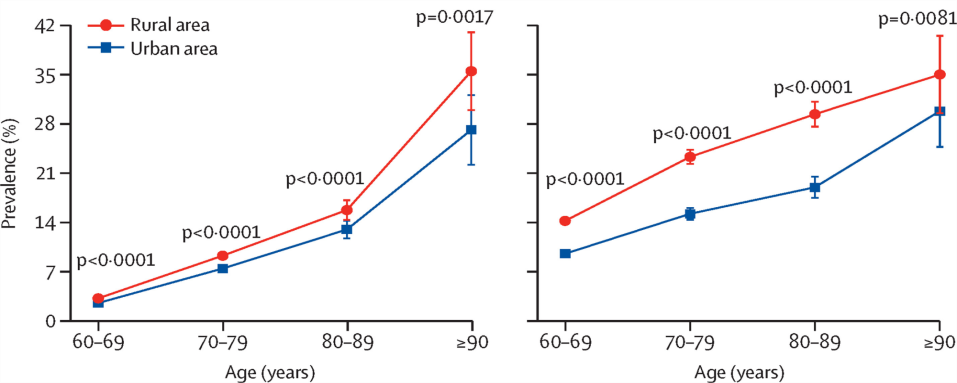
1. **中国痴呆患者中女性患病率是男性的 1.8 倍。**《中国阿尔茨海默病报告 2022》显示，中国男性患病率为 669.3/10 万，而女性为 1188.9/10 万，这与女性的激素水平变化和基因差异相关。高龄后，性别（女性）是迟发性阿尔茨海默病（AD）的

主要危险因素。虽然 AD 并非女性所独有，但女性约占 AD 痴呆患者的三分之二， 绝经后妇女占比超60%。有研究通过对40-65 岁男性和女性患者进行对比后发现， 女性组表现出更高的 PiB β淀粉样蛋白沉积，更低的 FDG 葡萄糖代谢和更低的MRI 灰质和白质体积（p < 0.05），结果与年龄无关，并且在使用年龄匹配组时仍然显著。绝经状态是与观察到的大脑生物标志物差异最一致和最密切相关的预测因子，其次是激素治疗、子宫切除术状态和甲状腺疾病。早在 2021 年，首都医科大学宣武医院卢洁教授团队研究发现，女性携带一个特定载脂蛋白（APOEε4） 等位基因即可导致脑内特定蛋白（tau 蛋白）聚集增加，从而更容易患病；而男性携带两个特定等位基因时脑内特定蛋白聚集才会明显增加。

1. **中国的痴呆患者中农村患病率显著多于城市。**我国痴呆及轻度认知障碍的患 病率均表现为农村地区相对较高，这可能与农村的受教育程度相对低、医疗水平相对落后和合并症率高有关。

|  |
| --- |
| **图 8、痴呆和轻度认知障碍在农村与城市中不同年龄的占比** |
|  |
| 痴呆 轻度认知障碍 |
| 资料来源： Lancet Public Health, 2020, 5(12):e661-e671，兴业证券经济与金融研究院整理 |

1. **AD 已跃升为中国第 5 大死亡原因。**《中国阿尔茨海默病报告 2022》显示，



2019 年我国 AD 及其他痴呆患者年龄标化的患病率达 788.3/10 万（全球为 682.5/10 万），因此导致的死亡人数约 32 万（全球为 162 万人），年龄标化的死亡率为23.3/10 万（全球为 22.9/10 万人），均高于全球平均水平，呈现高患病率和高死亡率的“两高”特点。同时，报告也指出，我国因 AD 导致死亡的顺位从 1990 年时的第 10 位上升至 2019 年的第 5 位，AD 导致的疾病负担伤残调整寿命年从 1990

年的第 27 位上升至 2019 年的第 15 位。以上结果均提示，1990 年~2019 年我国

AD 及其他痴呆的患病率和死亡率高，相关疾病负担亦高，并呈现明显上升趋势。

### 图 9、1990-2019 年中国经年龄调整的前十大疾病死亡率排名变化

1990 年

|  |
| --- |
| 1 慢性阻塞性肺病 |
| 2 中风 |
| 3 缺血性心脏病 |
| 4 下呼吸道感染 |

5 高血压性心脏病

10 下呼吸道感染

10 阿尔茨海默病

5 阿尔茨海默病

2019 年

|  |
| --- |
| 1 中风 |
| 2 缺血性心脏病 |
| 3 慢性阻塞性肺病 |
| 4 肺癌 |

传染性受 伤 其他

|  |
| --- |
| 6 胃癌 |
| 7 肺癌 |
| 8 肝癌 |
| 9 新生儿疾病 |

|  |
| --- |
| 6 胃癌 |
| 7 高血压性心脏病 |
| 8 道路伤害 |
| 9 结直肠癌 |

资料来源：Gen Psychiatr, 2022, 35(1):e100751，兴业证券经济与金融研究院整理

# 诊断与治疗

## 诊断方案

在出现典型症状前 20 多年，患者的脑组织就可能发生一系列的病理生理改变，在此过程中出现的轻度认知障碍（MCI），即 AD 源性 MCI。AD 患者从轻度到重度进展平均需要 8-10 年，而从轻度认知障碍发展为轻度痴呆，平均只要 2-6 年的时间。把握这一治疗的黄金窗口期，及时诊断干预，可极大延缓疾病进展。老年人AD 早筛，可通过 AD-8 量表、声纹检测、血液检测的方法，结合 AI 人工智能整合多组学数据，筛查出早期患者，并为患者制定后续治疗康复计划，对每位患者进行全治疗周期管理。

### 诊断标准

**AD 的早发现、早干预有助于改善认知和减缓病程**。AD 检测时机分为临床前 AD 阶段（PCAD；Pre-MCI）和 MCI 阶段（轻度认知障碍）/痴呆阶段。临床前 AD 阶段（PCAD；Pre-MCI）可能长达 15-20 年，无任何症状出现，可检测到 AD 病理的生物标志物（比如Aβ42 和Tau 蛋白，仅病理性生物标志物）。MCI 阶段（轻度认知障碍）或痴呆阶段可检测到神经心理及病理性生物标志物。患者在 MCI 阶

段，早发现、早干预，有助于改善认知功能并减缓 MCI 向认知障碍的真正转变。轻度认知障碍前期生物标记物的研究进展和人工智能在 AD 诊断中的应用，逐步成为国内外学术界关注的热点。

**血液标志物检测或将进入 AD 诊断指南，但生物标志物的参考值仍未确定**：国际临床医生和研究人员委员会在 2023 年 7 月 16 日发布了新修订的阿尔茨海默病诊

断指南草案（NIA-AA Revised Clinical Guidelines for Alzheimer’s），其中包括在临床设置中使用基于血液生物标志物检测的建议。瑞典在三月份的 ADPD 会议上发表的研究表明，生物标志物比初级保健医生的分析更可靠。本次新修订中，指南撰写组未指定生物标志物的参考值，确切标准应等待日后学界研究明确，这对诊断准确性的挑战非常大，因此《修订版 NIA-AA 指南》给出了 3 条防止误诊的保护性措施。

1. 只有经过严格验证的生物标志物（血、脑脊液或 PET）才可应用于临床诊断；
2. 建议对所有生物标志物阈值附近的结果行保守解释
3. 生物标志物不应单独使用，一切应该以临床为导向

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **表 4、AD 诊断标准发展历程，1984-2023 年** | | |
| **时间** | **标准** | **介绍** |
| 1984 年 | NINCDS- ADRDA 标准 | 是第一个国际公认的 AD 诊断标准，该诊断标准主要为排除性诊断，缺乏诊断主动性。  患者生前只能诊断为很可能的 AD，只有等到患者死后尸体解剖得到病理学依据时才能诊断为确定病症。 |
| 1993 年 | ICD-10AD 标准 | 基于临床症状作出的诊断，以排除性诊断为主，相对简单，使得临床医生在工作中便于操作。但该诊断标准同样比较粗糙，缺乏与其他痴呆的鉴别，缺乏生物标记物等支持诊断依据，诊 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | 断特异性很差。 |
| 1994 年 | DSM-IV-TR 标  准 | 符合痴呆标准。  痴呆的发生和发展符合 AD 的特征：潜隐性起病、进行性恶化。需排除其他原因导致的痴呆。  要求记忆或认知损害影响日常生活。 |
| 2007-2010 年 | IWG 标准 | 2007 年，最大创新是将**生物标志物**纳入到核心诊断标准。  2010 年，明确了 AD 仅指临床发展过程，包括痴呆前阶段和痴呆期，并通过临床特征加生物  标记物诊断。 |
| 2011-2018 年 | NIA-AA 指南 | 2011 年，分为了 3 个临床阶段：AD 的临床前阶段、AD 所致 MCI 阶段和 AD 痴呆阶段，**将**  **AD 临床前无症状阶段也纳入了 AD**，使得 AD 诊断前移，这是 AD 诊断史上的一次飞跃。  2018 年，将生物标志物分为 **A 组、T 组与 N 组**，用于观察和干预性研究。 |
| 2014 年 | IWG2 诊断标准 | 体内 AD 病理改变的证据：脑脊液中 Aβ1-42 水平下降及 tTau 或 p-Tau 蛋白水平的上升，特异性检测淀粉样斑块的 PET 成像显示示踪剂滞留增加，存在 AD 常染色体显性突变，即PSEN1、PSEN2、APP 突变。  该诊断标准的变化**使得 AD 患者早期治疗**成为可能。 |
|  | A-T-N-X 诊断框 | 在 A-T-N 诊断框架的基础上增添一个“X”。“X”由异构的复杂系统组成，涉及到不作为AD 主要发病机制（如神经免疫失调、突触功能障碍和血脑屏障改变等）的生物标记物。其将“X”分为“中枢 X（Xc）”和“外周 X（Xp）”两个部分。“Xc”指与突触损伤、神经胶质细胞、神经炎症和免疫等相关的生物标记物；“外周 Xp”指与系统免疫、炎症和新陈代  谢等相关的生物标记物。 |
| 2022 年 | 架（此处为概念而非标准） |
| 2023 年 | 修订版 NIA-AA  指南（提案草案） | 基于血液的生物标志物检测将能够提供患者更早的准确诊断。在 A、T、N 的基础上增添了 3  种新的生物标志物分类：用于描述炎症/免疫机制的 I，以及基于病理学的非 AD 概念，即血管性脑损伤 (vascular brain injury , V) 和突触核蛋白病 (synuclein pathy , S)。 |
| 资料来源：Nature，头豹研究院，NIA-AA，兴业证券经济与金融研究院整理 | | |

### 诊断技术对比

目前，AD 可以通过侵入性腰椎穿刺获取脑脊液样本或通过昂贵的 PET 扫描诊断。未来随着产品的增加、生物标志物的阈值认定和指南的进一步修订，血液学诊断试剂盒将大有可为，也将推动AD 病理的早期检测，缩短诊疗时间，成为AD 转诊路径中重要的工具。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **表 5、AD 的临床诊断技术对比** | | | | | | | | |
| **对比项** | **灵敏性** | **特异性** | **检测侵入性** | **早期诊**  **断效果** | **临床推广**  **效果** | **设备要求** | **价格** | **技术成熟度** |
| 神经影像学检查 | 高 | 低 | 低 | 差 | 接受度高 | 高  （PET/MRI/CT） | 高  PET 单次约 1 万元  MRI 单次约 1500 元  CT 单次约 300 元 | 相对成熟 |
| 脑脊液 CSF  检查 | 高 | 高 | 高  （腰椎穿刺） | 中 | 接受度高 | 中 | 中  （1000-3000 元） | 相对成熟 |
| 外周血抗体  检查 | 低 | 中 | 低 | 高 | 接受度低 | 高  （质谱仪） | - | 初期 |
| 外泌体检查 | 高 | 高 | 低 | 高 | 接受度低 | 低  （QPCR） | - | 初期 |
| 资料来源：头豹研究院，兴业证券经济与金融研究院整理 | | | | |  |  |  |  |

**AD 诊断行业上游包括设备、耗材供应商。**主要涵盖医学影像设备、检验分析设备

和试剂耗材，进口产品竞争优势明显。

|  |
| --- |
| **图 10、AD 诊断行业上游** |
|  |
| 资料来源：企业官网，头豹研究院，兴业证券经济与金融研究院整理 |

### AD 早诊试剂盒

**1）2023 年 7 月 6 日，基因检测公司 Quanterix 宣布推出 LucentAD 生物标志物血液检测试剂盒。**医疗保健提供者可以订购 LucentAD 测试，但该产品尚未获得美国 FDA 的批准。LucentAD 利用 Simoa p-Tau 181 测定法（单分子免疫阵列技

术，single⁃molecule array，又称 Simoa 技术），该检测已在大型纵向和横断面队列中进行了广泛研究，通过与淀粉样蛋白正电子发射断层扫描（AD 诊断的金标准） 进行比较，其对 AD 淀粉样蛋白病理学的高度特异性已得到充分确立。p-Tau 181 是血液中低丰度的蛋白质，需要高分析灵敏度才能进行可靠的测量。该测试最近也被证明与抗淀粉样蛋白药物治疗的患者大脑中淀粉样蛋白负荷的减少有关，如lecanemab（Leqembi）Clarity AD 药物试验所示。2021 年 10 月 11 日 Quanterix 公司宣布 Simoa 磷酸化 Tau 181（pTau-181）血检技术获得美国 FDA 突破性器械认定，此方法可用于 50 岁及以上具有认知障碍的患者的 AD 诊断辅助。

### 2）2022 年 5 月 4 日 FDA 批准了首款阿尔茨海默病早期诊断试剂盒，该试剂盒是由 FUJIREBIO 生产的 Lumipulse® G β-Amyloid Ratio （1-42/1-40）。Lumipulse

技术已被批准用于 55 岁及以上有认知障碍的成年患者，目前也正在用于评估导致阿尔茨海默病和其他认知衰退的原因。Lumipulse G β-淀粉样蛋白比值 （1-42/1- 40） 阳性检测结果与淀粉样蛋白斑块的存在一致，类似于 PET 扫描中所看到的情况。阴性结果与阴性淀粉样蛋白 PET 扫描结果一致。但是在患有其他类型的神经系统疾病的患者以及认知健康的老年人中也有可能看到阳性测试结果，因此暂时不作为筛查或独立的诊断测定依据，还需要与其他临床评估结合使用。

3) 目前国内至少有 18 款检测试剂盒经省级药品监督管理局批准，其中有多款于

2021 年获批，但暂无获得国家药监局批准的 AD 早筛试剂盒。金域医学也推出了

外周血 p-Tau181 检测项目，依托超灵敏单分子免疫 Simoa 平台，可用于阿尔茨海默病高危人群早期筛查。

### 表 6、国内已获批阿尔茨海默病检测试剂盒（不完全列举）

**企业名称 产品名称 检测标本类型 注册证编号 批准日期**

南京诺尔曼生物技术股份有限公司

深圳市安群生物工

阿尔茨海默相关神经丝蛋白检测试剂盒（化学发光法） 尿液

人 β 淀粉样蛋白 1-42 （Aβ 1-42）检测试剂盒

血液

（酶联免疫法）

人磷酸化 Tau1-181 蛋白检测试剂盒（酶联免疫法） 血液

β 淀粉样蛋白 1-42 （Aβ 1-42）测定试剂盒

血液

（化学发光法）

苏械注准

20202400973

粤械注准

20152400854

粤械注准

20152400855

粤械注准

20212400023

首 证 2020； 新证 2021/10/28

首 证 2015； 新证 2020/6/29 首 证 2015； 新证 2020/6/29

2021/1/6

程有限公司

粤械注准

磷酸化 Tau1-181 蛋白测定试剂盒（化学发光法） 血液

20212400237

2021/2/8

阿尔茨海默相关神经丝蛋白（AD7C-NTP）测定试剂盒

（化学发光法）

粤械注准

尿液

20212400561

2021/4/8

阿尔茨海默相关神经丝蛋白（AD7C-NTP）测定试剂盒

（荧光层析法）

粤械注准

尿液

20212400562

2021/4/8

福建亿彤生物科技有限公司

湖南仁迈生物科技有限公司

安徽伊普诺康生物技术股份有限公司江西赛基生物技术有限公司

南京岚煜生物科技有限公司

长沙纽康度生物科技有限公司

彩科（长沙）生物科技有限公司

人磷酸化 Tau-181 蛋白检测试剂盒（酶联免疫法） 血液

人 β 淀粉样蛋白 1-42 （Aβ 1-42）检测试剂盒

血液

（酶联免疫法）

人磷酸化 Tau-181 蛋白检测试剂盒

血液

（荧光免疫层析法）

人 β 淀粉样蛋白 1-42 （Aβ 1-42）检测试剂盒

血液

（荧光免疫层析法）

磷酸化 Tau-181 蛋白检测试剂盒

血液

（化学发光免疫分析法）

人磷酸化 Tau-181 蛋白检测试剂盒（化学发光法） 血液

Aβ1-42/Aβ1-40/T-Tau/p-Tau-181/α-synuclein 联合检测

血液

试剂盒(流式荧光发光法)

人磷酸化 tau-181 蛋白检测试剂盒（干式荧光免疫层析

血液

法）

S100-β蛋白（S100-β）/神经元特异性烯醇化酶

（NSE）/胶质纤维酸性蛋白（GFAP）/泛素羧基末端水

血液

解酶 L1（UCH-L1）/白介素 6（IL-6）/磷酸化 tau 蛋白

（P-tau)联合检测试剂盒（免疫荧光层析法）

人磷酸化 Tau-181 蛋白（pTau-181）检测试剂盒

血液

（数字酶联免疫法）

闽械注准

20212400119

闽械注准

20212400117

闽械注准

20212400264

闽械注准

20212400265

湘械注准

20212400825

皖械注准

20212400388

赣械注准

20232400002

苏械注准

20232400086

湘械注准

20232400284

湘械注准

20232400417

2021/4/20

2021/4/20

2021/12/29

2021/12/29

2021/5/26

2021/12/2

2023/1/10

2023/1/13

2023/3/27

2023/5/15

广西艾珉生物科技有限公司

人磷酸化 tau-181 检测试剂盒（化学发光免疫分析法） 血液

桂械注准

20232400139

2023/7/5

资料来源：早筛网，国家药品监督管理局，兴业证券经济与金融研究院整理

### PET 成像

当常规检查不能明确 AD 痴呆诊断时，PET 生物标志物应是最佳选择之一，但PET 显影在视觉读取上都存在主观性,各项研究使用的诊断阈值之间也有差异， 期待建立统一的本土化诊断阈值共识，以获得更好的诊断价值。其中Aβ-PET 负荷增加定义AD 痴呆的性能较高, 对 MCI 的特异度很低(2B)。FDG-PET 代谢降低定义 AD 痴呆的性能较高, 分辨 AD 与DLB 的性能较高(2B)。Tau-PET 负荷增加定义 AD 痴呆的性能高, 对 MCI 的敏感度低(2B)。

根据医药魔方数据库，目前全球已有 4 款 Aβ靶向和 1 款 Tau 蛋白靶向的PET 成像剂获批上市。其中国内进度最快的产品为处于临床 III 期阶段的 florzolotau (18F)，亦称 18F-APN-1607，目前东诚药业已获得该药品在中国大陆地区临床开发、生产和市场销售的独家权利。

### 表 7、全球用于 AD 患者影像识别的 PET 成像剂的临床研发进展

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 药品名称 | 研发机构 | 最高研发阶段  (全球) | 最高研发阶段  (中国) | 靶点 |
| 18F-FC119S | FutureChem | 批准上市 | 无申报 | Aβ |
| flutemetamol F-18 | University of Pittsburgh; GE  Healthcare | 批准上市 | 申报临床 | Aβ |
| 氟[18F]洛贝平 | Avid Radiopharmaceuticals | 批准上市 | 无申报 | Aβ |
| 氟比他班 | Bayer;先通医药;Life Molecular Imaging (formerly Piramal Imaging);University of  Pennsylvania | 批准上市 | 无申报 | Aβ |
| flutafuranol (18F) | 先通医药; Cerveau Technologies;  AstraZeneca; Navidea Biopharmaceuticals | III 期临床 | 无申报 | Aβ |
| [11C]PIB | University of Pittsburgh | II 期临床 | 无申报 | Aβ |
| 18F-92 | 福建医科大学附属第一医院 | I 期临床 | 无申报 | Aβ |
| [18F]P16-129 | Five Eleven Pharma | I 期临床 | 无申报 | Aβ |
| 氟[18F]贝他嗪 | 原子高科 | 申报临床 | 申报临床 | Aβ |
| 18F-flortaucipir | Siemens Healthineers;Avid  Radiopharmaceuticals | 批准上市 | 无申报 | Tau |
| florzolotau (18F) | Biogen;Molecular NeuroImaging;  东诚药业;新旭生技;National Institute of Radiological Sciences | III 期临床 | III 期临床 | Tau |
| izaflortaucipir (18F) | Life Molecular Imaging (formerly  Piramal Imaging);AC Immune | III 期临床 | 无申报 | Tau |
| 18F-THK-5351 | Tohoku University | II 期临床 | 无申报 | Tau |
| [18F]-MK-6240 | 先通医药;Merck & Co.;Cerveau  Technologies;Roche;Janssen Pharmaceuticals | II 期临床 | I 期临床 | Tau |
| [18F]GTP1 | Genentech | II 期临床 | 无申报 | Tau |
| 11C-RO6924963 | Roche | I 期临床 | 无申报 | Tau |
| 11C-RO6931643 | Roche | I 期临床 | 无申报 | Tau |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 18F-RO6958948 | Roche | I 期临床 | 无申报 | Tau |  |
| [18F]MNI-1020 | Johnson & Johnson | I 期临床 | 无申报 | Tau |
| [18F]MNI-815 | Molecular NeuroImaging | I 期临床 | 无申报 | Tau |
| [18F]MNI-952 | Molecular NeuroImaging | I 期临床 | 无申报 | Tau |
| 11C-ER176 | National Institute of Mental Health | III 期临床 | 无申报 | TSPO |
| 11C-PBR28 | National Institute of Mental Health | II 期临床 | 无申报 | TSPO |
| [18F]-  fluoroethoxybenzovesamicol | University of Michigan | III 期临床 | 无申报 | VAChT |
| [18F]3F4AP | Massachusetts General Hospital | I 期临床 | 无申报 | VGKC |
| [18F]RP-115 | Rio Pharmaceuticals | I 期临床 | 无申报 | EAAT2 |
| [18F]bavarostat | Eikonizo Therapeutics | I 期临床 | 无申报 | HDAC6 |
| 11C-BU99008 | King's College London | I 期临床 | 无申报 | I2 receptor |
| [11C]MK-6884 | Merck & Co. | I 期临床 | 无申报 | M4 receptor |
| 18F-SMBT-1 | Tohoku University | I 期临床 | 无申报 | MAO-B |
| [18F]MC225 | University Medical Center  Groningen | I/II 期临床 | 无申报 | not available |
| 18F-LSN3316612 | Eli Lilly | I 期临床 | 无申报 | OGA |
| 11C-UCB-J | UCB | II 期临床 | 无申报 | SV2A |

资料来源：医药魔方，兴业证券经济与金融研究院整理

### AI 也可构成临床决策辅助的基础

1. **AI 算法可预测 2 年痴呆风险。**英国 Llewellyn 团队通过对患者在初诊时的家族史、病史、药物史等 256 种临床病理数据进行整合，发现四种 AI 模型的诊断性能相近，与 CAIDE 模型、BDSI 模型相比，都能够更加准确地预测未来 2 年内的AD

风险，尤其是基于 XGB 的 AI 模型，准确率达 92%，AUC 达 0.92。国内“脑医生”亦可通过 MRI 图像辅助诊断。

1. **阿尔茨海默病患者的声学改变为人工智能“听声辨痴呆”建立了理论基础**。人工智能“听声辨痴呆”的诊断逻辑是大约 60-80%阿尔茨海默氏症患者有语言障碍症状；除认知测试外，最常用的阿尔茨海默氏症早期检测测试还包括声学特征， 例如停顿、清晰度和声音质量。人工智能的方案是基于 Framingham 心脏研究

（n=1084）进行的受试者神经心理学测试的数字语音记录的自动转录来识别痴呆的不同阶段，将测试中转录的句子编码为定量数据，并使用这些数据和参与者的人口统计特征训练和测试几个模型。结果显示，对照测试数据的平均曲线下面积

（AUC）分别达到 92.6%、88.0%和 74.4%，用于区分正常认知与痴呆、正常或轻度认知障碍（MCI）与痴呆以及正常与 MCI。ChatGPT 也会给AI 诊断带来新的机遇。

## 治疗方案

AD 的治疗方法包括药物干预和非药物干预。药物干预的治疗机制包括抗淀粉样蛋白治疗、抗 Tau 疗法、抗神经炎症治疗及神经保护剂，非药物干预的治疗机制包括深部脑刺激（DBS）、迷走神经刺激（VNS）、经颅磁刺激和经颅电刺激。

## 药物干预

### 传统的 AD 药物治疗包括认知症状、精神行为症状和中医药治疗。

1. 认知症状的治疗方面，胆碱酯酶抑制剂（ChEIs）对轻中度 AD 痴呆认知、功能、总体有效，用于重度 AD 痴呆仍可获益（1A）。多奈哌齐 10mg/d 可产生最佳维持效果，认知获益突出，安全性好（1A）。加兰他敏 24mg/d 可产生最佳维持效果，总体获益明显，安全性好（1A）。当一种 ChEI 初始药物缺乏满意的疗效或不耐受时，换用另一种 ChEI 可获得与初始药物相似的效果（3C）。谷氨酸受体拮抗剂美金刚 20mg/d 对中重度 AD 痴呆的认知和总体有轻微疗效（1A）。
2. 精神行为症状的治疗方面，非典型抗精神病药可缓解 AD 引起的精神和行为症状，但都有加重认知损害等风险（2B）。奥氮平缓解 AD 精神和行为症状较突出，利培酮次之，喹硫平再次之（2B）。5-羟色胺类药物匹莫范色林对 AD 痴呆的精神症状有短期效益（2B）。
3. 中医药治疗 AD 痴呆可根据临床分期，通过辨证施治进行个体化治疗（3C） 。清宫寿桃丸对前驱期 AD 认知有益（2B），银杏叶提取物 EGb761 对早中期AD痴呆认知、行为和功能有轻微疗效（2B）。序贯疗法加常规西药对 AD 痴呆认知和行为有协同效益（3C）。

**AD 新药研发成功率低至 2.7%，甚至有近 18%的产品在临床 3 期及之后失败**。为了鼓励早期 AD 新药的研发，2018 年 FDA 修订了 2013 年版的早期 AD 药物《研

发指南》，关于临床试验终点的选择方面，FDA 指出将摒弃双指标评估原则（即认知+功能），在 AD 早期阶段的药物研发中接受生物标志物评估结果改善作为临床终点。

|  |  |
| --- | --- |
| **图 11、1998-2017 年 AD 研发成功与失败案例总计（例）** | **图 12、1998-2017 年 AD 研发失败阶段占比** |
|  |  |
| 资料来源：Alzheimer's Medicines: Setbacks and Stepping Stones，兴业证券经济与金融研究院整理 | |

整体来看，疾病修饰疗法（disease-modifying therapies，DMTs）在临床阶段的产品数量占比为 78%，但进展至临床 III 期后该数值下降至 67%(包括 25%的大分子和42%的小分子药物)。这部分处于临床 III 期阶段的疾病修饰疗法中 19%的药物针

对淀粉样蛋白，17%作用于神经保护，8%针对氧化应激。

|  |
| --- |
| **图 13、全球在研药物临床阶段和对应机制分析** |
|  |
| 资料来源：Alzheimers Dement (N Y), 2023, 9(2):e12385，兴业证券经济与金融研究院整理 |

### 抗 Aβ 疗法

Aβ 免疫疗法可通过至少六种不相互排斥的可能机制引起体液应答：

1. 对特定构象具有选择性的 Aβ 抗体可能针对大脑中的 Aβ 沉积物，导致直接分解。一些抗体能够在体外溶解 Aβ 原纤维，防止重组和抑制毒性;
2. 在大脑中，这些抗体也可能通过诱导 Fc 介导的吞噬作用激活小胶质细胞清除斑块；
3. 直接应用 Aβ 抗体的 F(ab´)2 片段可以清除体内淀粉样蛋白沉积。提示了一种不依赖 Fc 的吞噬和降解机制；
4. 产生外周吸收效应，即清除多余的循环可溶性 Aβ 将可溶性 Aβ 从大脑中吸收。这种机制的潜在重要性在主动免疫实验中得到了证明；
5. IgM 也可能通过水解Aβ 发挥作用；
6. 抗体也可能中和神经毒性低聚物。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **图 14、淀粉样蛋白-β相关病理免疫调节的潜在机制** |  |
|  |  |  |
|  | 资料来源：Lancet Neurol, 2008, 7(9):805-11，兴业证券经济与金融研究院整理 |  |

目前已有两款疾病修饰疗法获得 FDA 批准，均由 Biogen 和 [Eisai](http://www.baidu.com/link?url=USC4wcpcQrp4DxFq6Kc_IriRyTuxMVCLnj7DTyj3iIYu21UBjTEDOuKTIdQOkGz7) 公司推出，分别是 2021 年获批的 Aducanumab（商品名是 Aduhelm）和 2023 年 7 月 6 日获得完全批准的 lecanemab-irmb（商品名Leqembi）。Aducanumab 的治疗费用由抵制前的 5.8 万美元/年降至 2.82 万美元/年，Lecanemab 为 2.65 万美元/年。此外礼来的Donanemab 也已完成临床 III 期试验，并于近期披露相关临床试验结果。

**1 ） Aducanumab：** 适用于轻度认知障碍或轻度痴呆阶段的 AD 患者，是由Neurimmune、Biogen 和 [Eisai](http://www.baidu.com/link?url=USC4wcpcQrp4DxFq6Kc_IriRyTuxMVCLnj7DTyj3iIYu21UBjTEDOuKTIdQOkGz7) 公司研发的首款获FDA 批准的抗 Aβ单抗，开启了以替代终点（β-淀粉样蛋白降低）获批 AD 的先河。2019 年 3 月，基于早期 1748

例患者的分析，渤健提前 2 月终止了两项全球 III 期临床研究。对更大样本的试验数据（EMERGE & ENGAGE）分析后，工作人员发现 EMERGE 高剂量组主要终点 CDR-SB 的指标改善更佳（-22%），但 ENGAGE 组无显著差异。考虑到患者的临床需求，FDA 同意 Aducanumab 以替代重点申请上市，但 Aβ减少与 AD 改善之间的因果关系不明，这也是争议的焦点所在。

Aducanumab 于 2020 年 8 月 7 日进行 BLA 优先审查。2020 年 11 月 6 日 FDA 外周和中枢神经系统药物咨询委员会针对“且不说 ENGAGE 研究，单从 EMERGE 研究来看，有强有力的证据支持 Aducanumab 治疗 AD 的优效性吗？”的问题， 投了 8：1（2 票不确定）的反对票。尽管如此，2021 年 6 月 7 日 FDA 仍然加速审批通过了 Aduhelm 的上市申请。除了有效性的争议之外，安全性担忧也令这款产品的推广困难重重。截止到当年 9 月底的不良反应报告汇总后发现一例脑水肿死亡案例，且超过四成的高剂量治疗者出现 ARIA（淀粉样蛋白相关成像异常，

可能是大脑水肿(ARIA-E)或微出血(ARIA-H)的迹象）。2021 年，Evaluate 将其列为销售额最高的药物，预计到 2026 年可以达到 48 亿美元。然而事实上 Aduhelm

2021 年销售额为 300 万美元，2022 年也仅为 480 万美元。2022 年 4 月 22 日渤健宣布撤回欧洲的上市申请。

|  |
| --- |
| **图 15、Aducanumab 临床试验结果** |
|  |
| 资料来源：AD/PD™ 2021，医药魔方，兴业证券经济与金融研究院整理 |

1. **Lecanemab-irmb：**由BioArctic、Biogen 和 [Eisai](http://www.baidu.com/link?url=USC4wcpcQrp4DxFq6Kc_IriRyTuxMVCLnj7DTyj3iIYu21UBjTEDOuKTIdQOkGz7) 共同研发的用于治疗轻度认知

障碍或轻度痴呆阶段的 AD 患者的单克隆抗体。2022 年 12 月 22 日申请中国上市，FDA 在 2023 年 1 月 6 日加速批准了Lecanemab 的上市申请。作为 Biogen 和[Eisai](http://www.baidu.com/link?url=USC4wcpcQrp4DxFq6Kc_IriRyTuxMVCLnj7DTyj3iIYu21UBjTEDOuKTIdQOkGz7) 推出的第二款抗Aβ单抗，Lecanemab 更受公众认可，也已于 2023 年 7 月 6 日获得 FDA 完全批准。美国联邦医疗保险和补助服务中心（CMS）今年也曾表示，只要Lecanemab 获得完全批准，CMS 将提供更大范围的医保覆盖。

在有效性方面，III 期临床试验Clarity AD 显示达到了主要研究终点。与安慰剂相比，Lecanemab 治疗组患者 CDR-SB 下降减少了 27%。在安全性方面，Lecanemab 治疗组 14.0%的患者发生了严重不良事件，安慰剂组 11.3%的患者发生了严重不良事件。最常见的严重不良事件是输注相关反应、ARIA-E、房颤、晕厥及心绞痛。Lecanemab 治疗组出现了 6 例死亡，安慰剂组出现了 7 例死亡。调查人员认为死亡与Lecanemab 治疗及 ARIA 现象均无关。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **图 16、Lecanemab 的 III 期临床试验（Clarity AD）** |  |
|  |  |  |
|  | 资料来源：N Engl J Med, 2023, 388(1):9-21，兴业证券经济与金融研究院整理 |  |

1. **Donanemab 是一款由礼来研发的抗淀粉样蛋白抗体药物，靶向 Aβ的特定形式（**pGlu3-Aβ**）。**这种焦谷氨酸修饰的 amyloid beta 也叫 Aβ (p3-42)、pE3-Aβ、N3pG。pGlu3-Aβ没有生理功能，存在于阿尔茨海默病淀粉样蛋白沉积物中。III

期临床试验 TRAILBLAZER-ALZ 4 是其与Aducanumab 的头对头试验，显示出更高的 Aβ清除率，在接受治疗 6 个月后，Donanemab 组 37.9%的患者达到大脑淀粉样蛋白斑块清除的标准，对照组这一数值为 1.6%。

根据 7 月 17 日礼来披露的 III 期完整研究数据（TRAILBLAZER-ALZ 2），试验纳入 1736 名随机受试者中，平均年龄 73.0 岁，其中 1182 例为低/中 Tau 病理， 552 例为高 Tau 病理。本次试验采用了两种分析模型，其中 NCS2 模型不用于分析 CDR-SB 指标，重复测量混合模型(MMRM)主要用于评估 CDR-SB、血浆 P- tau217、淀粉样蛋白PET 和 vMRI。

关于有效性，在低/中 Tau 人群中，76 周时 Donanemab 组的最小二乘均值（least- squares mean，LSM）与基线相比的 iADRS 评分变化为- 6.02，安慰剂组为-9.27， 代表疾病进展减缓 35.1%。在全人群中，76 周时实验组的 LSM 与基线相比变化为- 10.19，安慰剂组为- 13.11，代表 22.3%的疾病进展减缓。中低 Tau 蛋白组的CDR-SB 值相较对照组减少 0.67 （36.0%），而全人群中减少 0.70（28.9%）；关

于安全性，在 76 周时 Donanemab 有 205 名参与者出现淀粉样蛋白相关水肿或积液的影像学异常(24.0%)，而对照组为 18 例（2.1%）。实验组有 74 位患者（8.7%） 出现输液相关反应，安慰剂组为 4 位（0.5%）。Donanemab 组的 3 例死亡和安慰

剂组的 1 例死亡被认为与治疗相关。

|  |
| --- |
| **图 17、Donanemab 的 III 期临床试验（TRAILBLAZER-ALZ 2）** |
|  |
| 资料来源：JAMA. 2023 Jul 17;e2313239，兴业证券经济与金融研究院整理 |

Donanemab 与 Lecanemab 临床终点设计并不重合，若不考虑CDR-SB 是否为主要终点，可以发现两种药物全人群的有效性数据均接近 30%；若不考虑 ADAS- cog 量表选项数量的差异，Donanemab 主分析人群（中低Tau 蛋白）的认知改善比例与 Lecanemab 相当。在安全性方面，两者均具有 ARIA 安全性风险，但Donanemab 的脑水肿、脑出血及与治疗相关的死亡人数更高于 Lecanemab。因此Donanemab 的主要优势在 4 周一次的给药剂型和在细分人群中（Tau 蛋白中低表达人群或 75 岁以下人群）中的有效性。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **表 8、Lecanemab 和 Donanemab 的 III 期临床试验对比** | | | |
| 指标 | **Lecanemab (Biogen)** | **Donanemab(礼来)** | |
| 临床试验名称 | Clarity AD | TRAILBLAZER-ALZ 2 | |
| 给药方案 | 10mg/kg，每 2 周一次 | 前三周为 700 mg，之后为 1400 mg，每 4 周一次 | |
| 主要终点 | **CDR-SB** | iADRS | |
| 次要终点 | PET,ADAS-cog14, ADCOMS,ADCS-MCI-ADL | ADAS-Cog13, **CDR-SB,** MMSE, ADCS-iADL, 淀粉样蛋  白的减少,PET, vMRI, PK, 抗抗体患者比例 | |
| 分组 | 实验组 *vs* 安慰剂=898 vs 897 | 中低 Tau 蛋白 *vs* 安慰剂=  588 vs 594 | 全人群 *vs* 安慰剂=  860 vs 876 |
| 年龄均值 | 71.4 *vs* 71.0 | 74.3 *vs* 74.3 | 73.0 *vs* 73.0 |
| CDR-SB 基线值均值 | 3.17 *vs* 3.22 | 3.7 *vs* 3.7 | 4.0 *vs* 3.9 |
| CDR-SB 较基线的改变 | 1.21 *vs* 1.66，  较对照组 18 月减缓 **27**% | 1.20 *vs* 1.88，  较对照组 76 周减缓 **36**% | 1.72 *vs* 2.42，  较对照组 76 周减缓 **29**% |
| CDR-SB 数据分析 | 转为下一阶段的风险降低了  31%，进展减缓 7.5 月 | 转为下一个阶段的风险降低了 39%，进展减缓了 7.5 月 | |
| iADRS 较基线的改变 | 无 | -6.02 *vs* -9.27，  较对照组 76 周减缓 35% | -10.19 *vs* -13.11，  较对照组 76 周减缓 22% |
| ADAS-cog 较基线的改变 | 4.14 *vs* 5.58，  较对照组 18 月减缓 26% | 3.17 *vs* 4.69，  较对照组 18 月减缓 32% | 5.46 *vs* 6.79，  较对照组 76 周减缓 19.5% |
| PET 显示的淀粉样蛋白负荷 较 基 线 的 改 变(centiloids)或淀粉样蛋白  清除 | −55.48 vs 3.64，较对照组 18  月减少 59.12 centiloids，低于阳性阈值 | 清除率：84% *vs* 1%, 18 月 | |
| 亚组差异 | 除 APOE 纯合子显示更差的CDR-SB 结果外，无明显的亚组差异 | 1）在 MCI 患者中，Donanemab 在 iADRS 上减缓了60%，CDR-SB 减缓了 46%（因 AD 而轻度痴呆的患者给药后，iADRS 减缓了 30%，CDR-SB 减缓了 38%）； 2）在 75 岁以下的参与者（n=542）中，Donanemab 在iADRS 上减缓了 48%，在 CDR-SB 上减缓了 45%；  在 75 岁或以上（n = 551）的参与者中，Donanemab 在  iADRS 上减缓了 25%，在 CDR-SB 上减缓了 29%。3）其他亚组的结果相似 | |
| ARIA-E( 淀粉样蛋白相  关成像异常，代表大脑血管肿胀) | 12.6% *vs* 1.7% | **24%** *v* | *s* 2.1% |
| ARIA-H(微出血) | 17.3% *vs* 9.0% | **31.4%** | *vs* 13.6% |
| 死亡人数 | 6 *vs* 7 | 16 *vs* | 10 |
| 与治疗相关的死亡人数 | 研究者认为没有 | **3** *vs* | 1 |
| 资料来源：N Engl J Med, 2023, 388(1):9-21，JAMA. 2023 Jul 17;e2313239，兴业证券经济与金融研究院整理 | | | |
| 注：此处 Donanemab 分析中，MMRM 模型仅用于评估 CDR-SB 指标，其他指标经 NCS2 模型分析 | | | |

**新一代皮下注射制剂 Remternetug（LY3372993）是礼来开发的另一款 AD 药物， 为下一代 N3pG 淀粉样蛋白抗体。**该药物采用静脉注射、皮下给药等灵活给药方式。2023 年 1 月，Remternetug 注射液在国内获批进入临床。4 月，中国 CDE 授予 Remternetug 注射液治疗阿尔茨海默病的突破性疗法认定。目前，Remternetug

正在开展一项 3 期临床试验，旨在评估该药物对早期症状性 AD 患者的安全性和

疗效，试验预计于 2025 年 3 月完成。根据此前礼来公布的 1 期 J1G-MC-LAKB 临

床中期分析试验数据，在 41 名有轻度认知障碍或轻中度阿尔茨海默病痴呆的受试者中， Remternetug 产生了快速强大的斑块清除效果。所有给药组中均观察到淀粉样蛋白呈剂量依赖性降低，第 169 天时接受治疗的 24 例患者中有 18 例达到淀粉样蛋白清除。

### 4）Galectin-3 抑制剂

蛋白质半乳糖凝集素-3（Gal-3）在阿尔茨海默病患者的大脑中含量异常高，其与Aβ结合并充当胶水，导致有毒斑块形成，之后斑块沉积在神经元上，阻断神经元之间的通信信号，导致阿尔茨海默病患者的认知缺陷症状。TB006 作为靶向 Gal- 3 的单抗药物，可以通过与 Gal-3 结合，可防止 Gal-3 充当胶水，减少和溶解大脑中有毒的Aβ 斑块，又不伤及其它细胞，让被“干扰”的神经元恢复功能。

2022 年 11 月 18 日，TrueBingding 宣布，其自研的 TB006 的 Ib/II 期概念性验证试验达到主要终点，用于治疗轻度至重度 AD 患者（MMSE 基线评分为 2-24）。在接受治疗36 天后，有25.4%的患者获得了应答（CDR-SB 评分自基线下降1 分），显著优于安慰剂的 9.7%（p=0.016），预示着用药期间病人的病情发生好转。第 104 天时，其与安慰剂的治疗差异为 63%，分数变化为-0.44 分。此外，TB006 治疗使患者在一系列疾病严重程度方面有所改善，包括在难以治疗的中度和重度患者群体中。TB006 显著降低Aβ42 血浆水平并减少了淀粉样斑块，进一步证明了对潜在疾病的影响。TB006 在 3.5 个月的观察期内安全且耐受性良好，没有与治疗相关的严重不良事件，也没有与影像学相关的异常（ARIA），最常见的不良事件是输注反应。

TrueBinding 于 2023 年 2 月 28 日收到美国 FDA 的邮件通知，基于TB006 在临床I/IIA 试验中取得的结果，FDA 特别同意与之召开 B 类会议，讨论下一步需要进行的 IIB/III 期试验的设计和要求。根据网宿科技公告，该产品目前已与药明生物签订代工协议。如根据正常申报流程，TB006 将于 2023 年 7 月至 2025 年 3 月完

成 IIB 期临床，于 2025 年 4 月至 2026 年 12 月完成 III 期临床，于 2027 年 1 月至

2027 年 6 月完成 BLA 申报。

|  |  |
| --- | --- |
| **图 18、Galectin-3 抑制剂机制介绍** | **图 19、TB006 的 Ib/II 期临床试验结果** |
|  |  |
| 资料来源：Truebinding 官网，兴业证券经济与金融研究院整理 |  |

### Aβ聚集抑制剂，ALZ-801

当前的突破性产品ALZ-801 是高牛磺酸前药，在血浆和肝脏中迅速完全转化为曲米溴酸盐。活性剂高牛磺酸盐很容易穿过血脑屏障，达到约 40%的稳态脑渗透率。大脑中存在具有抗Aβ低聚物活性的内源性药物 3-SPA（3-磺基丙酸，NRM5074），抑制Aβ42 聚集成小的低聚物，具有稳定Aβ单体构象柔韧性的潜在活性，进而抑制 Aβ错误折叠和人类可溶性有毒 Aβ低聚物的形成，从而防止 AD 进展的初始致病步骤。3-SPA 是ALZ-801 的代谢产物。ALZ-801 的 II 期结果表明可减少早期 AD 患者脑萎缩情况，降低血浆中磷酸化 Tau 蛋白含量并改善记忆功能，安全性优异，未来有预防治疗潜力。公司预计该产品将于 2025 年在美国商业化。

|  |
| --- |
| **图 20、ALZ-801 作用于 AD 中所有抗淀粉样蛋白药物的上游** |
|  |
| 资料来源：Alzheon 官网，兴业证券经济与金融研究院整理 |

1. **此外，还有 Aβ疫苗 UB-311 和抗 Aβ寡聚体单抗 ACU193 获得 FDA 快速通道认定。**Aβ 疫苗 UB-311 是由两种合成的 Aβ1-14 靶向肽（B 细胞表位）构成， 每一段肽序与不同的 Th 细胞肽表位（UBITh）相连。其中，两种 UBITh 分别来自乙型肝炎表面抗原和麻疹病毒融合蛋白，以最大限度地提高免疫原性。临床实验表明，UB-311 在 FIH 试验中对所有 AD 患者产生了 100%的反应率（罕见）， 可能对阿尔茨海默氏症痴呆早期患者具有认知改善的潜力。

### ACU193 是一种抗 Aβ 寡聚体（AβOs）单抗，在治疗 AD 方面具有同类最佳的潜

**力。**它通过阻止 AβO 与树突棘结合来帮助保护神经元功能，进而发挥治疗作用。

与其他 Aβ 单抗相比，ACU193 的优势是对Aβ 寡聚体（AβOs）具有高度特异性。7 月 17 日，Acumen 宣布其 AβOs 抗体药 ACU193 的 I 期临床获阳性顶线结果。在较高剂量组群中观察到淀粉样斑块快速、剂量相关、统计学意义的显著（p=0.01） 减少，60 mg/kg Q4W 组群在第 63 天减少 25%，25 mg/kg Q2W 组群在第 70 天减少 21%，耐受性良好，给药后观察到 3 例 SAEs，所有不良事件均被认为与 ACU193无关或不太可能有关，所有剂量组最常见的治疗突发不良事件（AEs）为 ARIA-E

（10.4%）、ARIA-H（出血）（8.3%）、COVID-19（6.3%）、过敏（6.3%）。

**7）分泌酶抑制剂（BACE 抑制剂和γ-分泌酶抑制剂）**可以分别通过靶向β-分泌酶和γ-分泌酶的催化部位限制Aβ生产，但目前已知的临床试验显示出缺乏疗效甚至认知恶化的情况。

### 抗 Tau 疗法

**磷酸酶修饰剂、激酶抑制剂、Tau 聚集抑制剂、微管稳定剂暂无明确 AD 治疗有效性且可耐受的相关产品进入临床后期阶段。1）**一项关于磷酸酶修饰剂硒酸钠的II 期试验未发现轻至中度 AD 患者的认知能力有任何变化；**2）**激酶抑制剂CDK5

抑制剂 roscovitine 在 AD 动物模型中可防止 Tau 磷酸化，flavopiridol 可降低记忆力下降，但尚未开展临床试验。一项双盲 RCT 研究表明微剂量锂可预防 AD 患者

的认知能力下降，需进一步验证；**3）**Tau 聚集抑制剂亚甲蓝（MB）抑制 Tau 原纤

维的形成，但加速神经毒性 Tau 寡聚物的形成。姜黄素在治疗 6 个月后没有临床或生物标志物改善；**4）**微管稳定剂 Epothilone D 诱导微管蛋白聚合成微管，I 期临床显示无法耐受不良反应。NAP 是一种活性依赖性神经保护蛋白（ADNP）衍

生物，II 期双盲 RCT 显示 MCI 患者鼻内 12 周 NAP 给药后认知和功能改善，其在 AD 患者中的临床效果尚未得到研究。TPI-287 合成紫杉烷衍生物，治疗组在轻度至中度 AD 中 MMSE 评分下降幅度较小，54%伴过敏样反应的严重不良事件。

**Tau 蛋白疫苗 AADvac1 安全且具有免疫原性。**疫苗接种组能对该疫苗的多肽产生大量抗体，且治疗组和安慰剂组严重不良事件发生率分别为 17.1%和 24.1%，不

良事件事件发生率分别为 84.6%和 81.0%。证明 AADvac1 是安全的，且耐受性好。有效性方面，为期 104 周实验的结果显示疫苗接种组能对该疫苗的多肽产生大量抗体。同时，AADvac1 治疗显著减缓了血浆神经丝轻链蛋白（NfL）水平的升高， 提示神经退行性变的减缓，P-tau217 在统计学上显着减少。

**抗 Tau 疗法除疫苗外还可以通过抗体实现被动免疫，目前在研的抗体类型包括IgG4 和 IgG1，均有相关产品显示出良好的安全性和耐受性，疗效结果尚未披露。** IgG4 中的产品有BIIB092、ABBV-8E12、RO7105705。在 IgG1 方面的相关产品有

BIIB076、LY3303560、JNJ-63733657 和 UCB66 等。

### σ-1 受体激动剂

应用神经保护策略旨在延缓 AD 发作和 AD 进展，通常讨论三种神经保护候选药物：抗癫痫药物，ω-3 多不饱和脂肪酸补充剂和NMDAR 活性修改，疗效待进一

步验证。**σ-1 受体激动剂与神经保护作用相关**。ANAVEX®2-73（Blarcamesine，

口服σ-1R 小分子激动剂）可以改善多种疾病中存在的蛋白质稳态失衡，如 AD 患者中异常淀粉样蛋白沉积，PD 患者中 Tau 蛋白以及异常折叠的α-突触核蛋白。另外敲除 σ-1 受体或添加 σ-1 受体拮抗剂会导致溶酶体和自噬体融合的损伤。而加入 σ-1 受体激动剂或上调 σ-1 受体会导致自噬上调。

2022 年 12 月，Anavex 宣布 ANAVEX®2-73（Blarcamesine）在一项 509 名患者参与的 IIb/III 期试验中达到了主要终点和关键次要终点。该试验以 1:1:1 随机分配中剂量或高剂量的 ANAVEX®2-73 或安慰剂。与安慰组相比，接受治疗的患者中， 超过 84%的ADAS-Cog 评分下降了 0.50 分及以上。通过 ANAVEX®2-73 治疗改善认知的患者，ADAS-Cog 认知评分平均下降了 4.03 分。ANAVEX®2-73 治疗改善功能的可能性提高了 167%，ADCS-ADL 评分变化增加了 3.5 分及以上，表明ANAVEX®2-73 在 AD 患者身上明显的改善。此外，与安慰剂相比，用 ADAS-Cog 测量的 ANAVEX®2-73 治疗组在统计学上显着减少了 45%的认知衰退。关键次要终点方面， ANAVEX®2-73 治疗组 CDR-SB 评分较安慰剂组下降了 0.42 分(p=0.040)，也代表意向治疗人群减少了 27%。TEAE 的发生率与安慰剂组类似， 其中头晕最为常见。开放标签扩展研究 ATTENTION-AD 将在 96 周内继续评估该药物的疗效及安全性。

### 抗神经炎症疗法

**小胶质细胞调节剂和星形胶质细胞调节剂多处于临床前阶段。**FK506（他克莫司）

抑制APP/PS1 小鼠的钙调磷酸酶/NFAT 通路并改善认知缺陷；开放标签 II 期研究正在进行中，尚未发表任何结果。

**胰岛素抵抗管理显示出 AD 治疗潜力**。GLP-1 的受体在许多大脑区域表达，包括纹状体、伏隔核和海马体。动物研究表明，给予 GLP-1 RA 利拉鲁肽可以改善记忆和学习，增加海马体中的 CA1 神经元，减少淀粉样蛋白β（Aβ），并防止 Tau

缠结沉积，此外 12 个月的利拉鲁肽治疗延缓了 AD 认知损害。诺和诺德也自 2021 年起便启动了两项检视司美格鲁肽是否能缓解早期阿尔茨海默病患者症状的大型3 期试验；二甲双胍给药可改善治疗组的执行功能；吡格列酮对轻度 AD 糖尿病患者有认知益处，但 MCI 患者无疗效（无安全性问题）。

### 国内在研产品

**国内在研产品中以 Aβ或Tau 为靶点的研发公司包括恒瑞、先声、润佳等。**

其中恒瑞医药在研 I 期阶段产品为抗 Aβ单抗 SHR-1707，润佳医药的 RP902 则是化药。根据恒瑞在 2023AAIC 会议的披露信息，在年轻健康和老年受试者中， 2~60mg/kg 单次静脉给予SHR-1707 安全性、耐受性良好。PK、PD 数据支持进一步临床研发。SHR-1707 多次给药在阿尔茨海默病源性轻度认知功能障碍和轻度阿

尔茨海默病患者中的安全性、耐受性及药效学研究-随机、双盲、安慰剂对照的 Ib

期临床研究（NCT05681819）也在推进中。

先声药业与 Vivoryon Therapeutics 达成合作，获得在大中华区开发和商业化 2 款AD 治疗药物的权益：Varoglutamstat 和 PBD-C06。Varoglutamstat 是一种谷氨酰肽环转移酶（QPCT）的口服小分子抑制剂。2021 年 12 月 FDA 已授予该小分子口服候选药物“快速通道”资格认定。PBD-C06 是一种处于临床前开发阶段的人源化、去免疫性 IgG1 抗体药物，其结构经专门设计可结合和去除大脑中的 N3pE 淀粉样蛋白。该抗体经优化后具有低免疫原性和低 ARIA 诱导效力，因而降低了抗体药物在治疗阿尔茨海默氏症时最主要的严重副作用。根据协议条款，Vivoryon 将收取前期款项，且亦将在取得若干开发成果及销售里程碑后获得本公司的付款， 所有款项合计超过 5.65 亿美元。同时将有权收取双位数的销售提成。

此外，国内中药创新药也在进攻阿尔茨海默病。五加益智颗粒是康弘药业子公司济生堂自主研发的 6.1 类中药创新药物（中药、天然药物制成的现代中药复方制剂）。据公司介绍，该产品用于脾肾两虚所致痴呆，症见表情呆滞，沉默寡言， 记忆减退等，轻、中度阿尔茨海默病见上述证候者。五加益智颗粒 2018 年 10 月获批临床，目前正处于 IIb 期临床试验，按计划可在 2023 年第三季度获得临床数据。值得注意的是，五加益智颗粒的二期临床设计采用的是“头对头”盐酸多奈哌齐片。其他的产品还有天士力的养血清脑，维吾尔药业的棉花花总黄酮。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **表 9、国内处于临床阶段的 AD 治疗产品汇总** | | | | |
| **药品名称** | **类别** | **研发机构** | **最高研发阶段(中国)** | **靶点** |
| Lecanemab | 生物 | Biogen;BioArctic;Eisai | 申请上市 | **Aβ** |
| Aducanumab | 生物 | Biogen;Neurimmune | III 期临床 | **Aβ** |
| Rybelsus | 生物 | Emisphere Technologies | III 期临床 | GLP-1R |
| Donanemab | 生物 | Eli Lilly | III 期临床 | pGlu3-Aβ |
| Remternetug | 生物 | Eli Lilly | III 期临床 | pGlu3-Aβ |
| 克雷内治单抗 | 生物 | Genentech;AC Immune | III 期临床 | **Aβ** |
| 八氢氨吖啶 | 化药 | 华洋高科 | III 期临床 | AChE;BuChE |
| JK-50561 | 化药 | 卓凯生物 | II 期临床 | RAC1 |
| 养血清脑 | 中药 | 天士力 | II 期临床 | not available |
| Varoglutamstat | 化药 | 先声药业;Vivoryon Therapeutics | II 期临床 | **QPCTL;QPCT** |
| KH110 (五加益  智颗粒) | 中药 | 康弘药业 | II 期临床 | not available |
| 左黄皮酰胺 | 化药 | 天衡药业;诺浩医药;黄海制药;中国医  学科学院药物研究所 | II 期临床 | not available |
| 棉花花总黄酮 | 中药 | 新疆理化技术研究所;维吾尔药业 | II 期临床 | not available |
| 氟诺哌齐 | 化药 | 上海药物研究所;康缘药业 | II 期临床 | AChE |
| 美金刚硝酸酯 | 化药 | 喜鹊医药;暨南大学 | II 期临床 | NMDA receptor |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 芬克罗酮 | 化药 | 施普瑞生物;昆明植物研究所 | II 期临床 | not available |
| BT-1 | 化药 | 日馨生物 | II 期临床 | vitamin B1 |
| HEC30654 | 化药 | 东阳光药 | I 期临床 | 5-HT6 receptor |
| OAB-14 | 化药 | 沈阳药科大学;新华制药 | I 期临床 | not available |
| RP902 | 化药 | 润佳医药 | I 期临床 | **Aβ** |
| SHR-1707 | 生物 | 恒瑞医药 | I 期临床 | **Aβ** |
| 美可比林 | 化药 | 欧威医药;先声药业;宁丹新药;益诺依 | I 期临床 | **Tau**;TRPML1;calcium  channel;AChE |
| HECB1701301 | 化药 | 东阳光药 | I 期临床 | not available |
| 石杉碱甲 | 化药 | 上海药物研究所;Biscayne  Neurotherapeutics | I 期临床 | AChE |
| JNJ-63733657 | 生物 | Johnson & Johnson | I 期临床 | Tau |
| 资料来源：NextPharma®数据库，兴业证券经济与金融研究院整理 | | |  |  |
| 注：康弘药业的 KH110 为根据公司官网信息进行手动增补 | | |  |  |

## 非药物干预

### 2.2.2.1. 脑刺激装置

神经调控治疗应用于治疗 AD 是国内外近年来发展较快的领域，其分为侵入性脑刺激和非侵入性脑刺激。脑刺激装置包括 1）DBS：通过立体定位技术，在大脑内特定的靶点植入刺激电极进行高频电刺激，从而调节核团兴奋性以达到治疗目的。前提是需要确定刺激的精确的大脑区域，才能进行安全有效的治疗。穹窿和Meynert 的基底核（NBM）被认为是 DBS 的目标区域。2）VNS：迷走神经刺激分为侵入性（iVNS）和非侵入性方法（nVNS），iVNS 治疗 12 个月后，估计有70%的患者认知表现稳定或改善；nVNS 在 AD 治疗中的潜力，但临床证据仍然缺乏。3）rTMS：左侧背外侧前额叶皮质（DLPFC）刺激似乎是 AD 治疗中最流行最有希望的方案。2 周 20Hz rTMS 治疗可改善语言表现，4 周干预带来更大的变化和更持久的效果。rTMS 已经获得《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021》推荐。4）tDCS/tACS：经颅直流电刺激是治疗 AD 最常用的经颅电刺激选择。对 AD 中 tDCS 的研究集中在几个靶向区域：左 DLPFC、左颞叶和颞顶叶。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **图 21、脑刺激装置示意图** |
|  |  |
|  | 资料来源：Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8208，兴业证券经济与金融研究院整理 |

### 2.2.2.2 声光刺激

由麻省理工学院的蔡立慧教授和 Ed Boyden 教授开发的专利γ频率神经调节平台技术是一种利用视觉和听觉刺激治疗神经退行性疾病的非侵入性疗法。II 期OVERTURE 研究（NCT-03556280）采用多中心随机对照临床试验，用于评估γ频率神经调节治疗轻度至中度 AD 患者 6 个月的安全性和有效性。该研究纳入了 76 例年龄为 50 岁或以上患者，在治疗期间，他们随机在家接受 40Hz 无创视听刺激或假刺激，每天一小时。实验结果表明，γ频率神经调节安全且耐受性良好。与安慰剂组（n=20）相比，在 6 个月的时间内，治疗组（n=33）患者基于 ADCS-ADL 评分的日常生活能力下降显著减缓 84%；基于 MMSE 评分的记忆和认知下降显著减缓 83%。此外，与安慰剂组（n=19）患者相比，治疗组（n=30）患者在 6 个月时与 AD 相关的大脑萎缩和脑容量损失的速度也显著减少了 61%。

# 中国诊疗现状

首份 AD 患者诊疗现状调研报告表明受访者有近半数为中重度 AD，且出现症状是主要的就诊原因，AD 早筛项目仍需加大普及力度，但目前国内医疗水平有限也导致确诊率低。对患者进行分析，仅有 48.53%的受访患者为轻度 AD，病情严重程度不容乐观。绝大部分患者是因为出现各种症状而就诊，其中“出现记忆减退、爱忘事、糊涂、不认识熟悉的人等现象”成为首要就诊原因，参加体检或筛查项目从而进一步就诊的比例仅为 10.06%。

对确诊情况进行分析，仅 36.79%的受访患者在 1 次就医后就能被成功确诊。城市

42.67%的受访患者在 1 次就医后就能被成功确诊，而乡村受访患者的比例为

22.81%。对复诊情况分析，24.39%的受访者表示从未去过医院参加复诊。认同 AD

需终身服药的患者比例高达 77%，但仅有 60%仍在服药，以多奈哌齐和美金刚为

主，服药后仅 5%患者明显好转，患者目前也正处于药品定价高但疗效不佳的困境。现有治疗情况痛点包括 1）定价过高且疗效不佳，2）乡村患者依从性差（未服药率（40.86%）和停药率（30.23%）均显著高于城市）。

2019 年国内公立医院抗痴呆药物市场规模为 86.58 亿元，市场规模呈逐年下降趋势。占比最高（82%）的促智类药物近年被纳入辅助用药重点监控名单，因此整体抗痴呆市场规模出现下滑。国内公立医院剔除促智类和甘露特钠的抗痴呆药物市场因为需求增加，2019 年为 15.39 亿元，2014-2019 年 CAGR 为 16%。市场规模持续升高也显示出我国抗痴呆药物需求的增长。

### 图 22、国内公立医院抗痴呆药物市场情况（单位： 亿元）

95.7

108.0 112.8

100.8

91.5

86.6

**图 23、国内公立医院抗痴呆药物市场情况（剔除促智类，无甘露特钠）（单位：亿元）**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 7.3 |  | 8.7 |  | 10.2 |  | 11.7 |  | 13.1 |  | 15.4 |
| 2014 |  | 2015 |  | 2016 |  | 2017 |  | 2018 |  | 2019 |  | 2014 |  | 2015 |  | 2016 |  | 2017 |  | 2018 |  | 2019 |

资料来源：药时代（促智类涵盖长春西汀、奥拉西坦、茴拉西坦、吡拉西坦、脑蛋白水解物及其复方制剂），兴业证券经济与金融研究院整理

国内公立医院销售的主流抗痴呆药物中，多奈哌齐销售最佳，其次为美金刚，二者贡献了超 85%的销售金额，市场优势明显。多奈哌齐在 2015-2019 年间的平均复合销售增速为 12.28%，盐酸美金刚为 14.55%。不过由于多奈哌齐和美金刚是第二、三批国家集采品种，随着中选价格大幅下降，2021 年上半年重点省市公立医院终端美金刚销售额下滑 62.22%，多奈哌齐销售终端下滑了 57.30%。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **表 10、重点省市公立医院终端抗痴呆药 TOP10 厂商** | | | | | | |
| **排名** | **厂商** | **骨干品种** | **2019 年占比** | **2020 年占比** | **2021H1 占比** | **2021H 增幅** |
| 1 | 卫材 | 盐酸多奈哌齐片 | 50.57% | 31.84% | 27.93% | -63.07% |
| 2 | 灵北 | 盐酸美金刚片 | 29.04% | 37.66% | 24.63% | -62.56% |
| 3 | 诺华 | 重酒石酸卡巴拉汀胶囊、  利斯的明透皮贴剂 | 5.24% | 7.67% | 12.36% | 7.05% |
| 4 | 海南灵康制药 | 注射用石杉碱甲 | 2.23% | 5.12% | 10.43% | 40.00% |
| 5 | 重庆植恩药业 | 盐酸多奈哌齐片 | 0.41% | 1.97% | 4.80% | 120.71% |
| 6 | 浙江华海药业 | 盐酸多奈哌齐片 | 0.03% | 1.37% | 4.01% | 173.54% |
| 7 | 上海绿谷制药 | 甘露特钠胶囊 | 0.00% | 0.68% | 2.63% | 268.48% |
| 8 | 上海复旦复华药业 | 石杉碱甲（片、胶囊） | 0.96% | 1.08% | 1.98% | 15.38% |
| 9 | 联邦制药 | 盐酸美金刚（片、口服溶液） | 5.51% | 8.26% | 1.66% | -88.75% |
| 10 | 白云山制药总厂 | 盐酸美金刚片 | 0.00% | 0.07% | 1.47% | / |
| 资料来源：米内网，兴业证券经济与金融研究院整理 | | |  |  |  |  |

# 投资建议

**阿尔茨海默病相关药物已有显著疗效数据发布，在有效性和安全性上仍有提升空间，在研新药大有可为。**过去 AD 药物研发始终困难重重，近年来随着机制的不断探索，药物临床试验的推进，Aβ相关药物相继有显著疗效的数据披露。目前已

有 2 款抗 Aβ抗体获得 FDA 批准，其中 Lecanemab 更为实至名归，也已于近期获得 FDA 的完全批准，未来随着美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）的医保覆盖也将实现进一步的销售放量。与此同时，礼来的 Donanemab 也显示出可比的治疗效果，均可延长患者的疾病进展约 7.5 月。与 Lecanemab 不同的是， Donanemab 显示出了对亚组更优的治疗效果，包括疾病早期或 75 岁以下 Tau 蛋白中低表达的人群。不过上述抗 Aβ单抗的副作用仍然不可忽视，淀粉样蛋白相关的成像异常（ ARIA，包括脑水肿和脑出血）始终尚未解决，因此在使用Lecanemab 类单抗药物时，医生需要对患者进行充分的告知和有效的安全管理， 以避免高危患者出现严重的不良反应。此外，还有几款产品展现出不俗的临床表现，包括口服小分子 ALZ-801、注射用单抗 TB006、抗 Aβ寡聚体（AβOs）单抗 ACU193 和口服小分子σ-1 受体激活剂ANAVEX®2-73，另外司美格鲁肽也可能有治疗 AD 患者的潜力。

**从全球层面来看，抗 Aβ单抗的应用仍处于起步阶段，但随着医保覆盖范围增大和诊断技术的发展，AD 治疗药物将迎来发展机遇，同时也将进一步推动 AD 诊断的快速发展。**在今年 3 月召开的一次新闻发布会上，卫材表示得益于新型血液

检测技术的广泛应用，2025 年Lecanemab 的全球销量将会有超越式增长。该公司估计 2030 年约 250 万例患者将有资格接受 Lecanemab 治疗，预计 2030 年全球销

售额将达 70 亿美元。与此同时，虽然目前血液检测标准尚无阈值的统一规定，但是随着治疗药物的应用增加、指南的进一步修订和相关试剂产品的开发，血液标志物终将如同脑脊液标志物一般应用于 AD 的早期诊断，共同推进全球阿尔茨海默病的诊断和治疗。

**我国阿尔茨海默病患者也呈现出药物极大需求，国内相关产业与公司值得关注。**目前国内已有至少 983 万 AD 患者和 3877 万 MCI 患者，目前的治疗方案仍然以

多奈哌齐和美金刚等传统药物为主，缺乏有效的药物治疗方案，目前仅有 5%左右的患者在用药过后感到明显好转。并不如意的疗效也伴随着患者较低的用药依从性。随着 Lecanemab、Donanemab 及其他临床药物的审批进展，国内患者也将获得更好的医疗资源。同时为贯彻落实健康中国行动提出的“到 2022 和 2030 年，

65 岁及以上人群老年期痴呆患病率增速下降”的目标要求，增强全社会的老年期痴呆预防意识，推动预防关口前移，政府部门加大对于老年痴呆病症的宣传，强调预防的重要性。因此，政策推动叠加药物的审批进展，将开启国内 AD 治疗和诊断的新篇章。行业上游领域我们建议关注的头部企业如药明生物；AD 治疗领域建议关注的相关企业包括恒瑞医药、先声药业、康弘药业、天士力、东阳光等； AD 诊断领域建议关注的相关企业包括东诚药业、金域医学等。

# 风险提示

**行业政策变动超预期：**医药行业具有较高的市场准入壁垒与较严的行业监管政策，

且政府卫生支出与社会卫生支出在卫生总费用中占比较大，因此行业政策变动超预期，或对行业内公司的研发与销售造成影响；

**市场竞争加剧风险：**随着新兴技术在产业内的传导与转移，行业内公司整体创新能力有所提升，此前在研产品陆续进入收获期，且随着 AD 相关药品的专利陆续到期，竞争格局或将加剧，从而影响产品生命周期与预期业绩增长；

**药品研发失败的风险：**医药行业创新具有投入大、周期长、高风险的特点，产品

从研发到上市需要耗费 10 年甚至更多的时间，而阿尔茨海默病药物的研发成功率更是低至 2.7%。产业内公司新药研发项目可能失败，导致对相关产业链需求减少。

### 分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并登记为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

### 投资评级说明

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **投资建议的评级标准** | **类别** | **评级** | **说明** |
| 报告中投资建议所涉及的评级分为股票评级和行业评级（另有说明的除 外）。评级标准为报告发布日后的12 个月内公司股价（或行业指数）相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅。其中：A股市场以沪深300指数为基准；新三板市场以三板成指为基 准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500或纳斯达克综合指数  为基准。 | 股票评级 | 买入 | 相对同期相关证券市场代表性指数涨幅大于15% |
| 增持 | 相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在5%～15%之间 |
| 中性 | 相对同期相关证券市场代表性指数涨幅在-5%～5%之间 |
| 减持 | 相对同期相关证券市场代表性指数涨幅小于-5% |
| 无评级 | 由于我们无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确  定性事件，或者其他原因，致使我们无法给出明确的投资评级 |
| 行业评级 | 推荐 | 相对表现优于同期相关证券市场代表性指数 |
| 中性 | 相对表现与同期相关证券市场代表性指数持平 |
| 回避 | 相对表现弱于同期相关证券市场代表性指数 |

**信息披露**

本公司在知晓的范围内履行信息披露义务。客户可登录 [www.xyzq.com.cn](http://www.xyzq.com.cn/) 内幕交易防控栏内查询静默期安排和关联公司

持股情况。

### 使用本研究报告的风险提示及法律声明

兴业证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告仅供兴业证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用，本公司不会因接收人收到本报告而视其为客 户。本报告中的信息、意见等均仅供客户参考，不构成所述证券买卖的出价或征价邀请或要约，投资者自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效，任何有关本报告的摘要或节选都不代表本报告正式完整的观点，一切须以本公司向客户发布的本报告完整版本为准。该等信息、意见并未考虑到获取本报告人员的具体投资目的、财务状况以及特定需求，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。客户应当对本报告中的信息和意见进行独立评估，并应同时考量各自的投资目的、财务状况和特定需求，必要时就法律、商业、财务、税收等方面咨询专家的意见。对依据或者使用本报告所造成的一切后果，本公司及/或其关联人员均不承担任何法律责任。

本报告所载资料的来源被认为是可靠的，但本公司不保证其准确性或完整性，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。本公司并不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此相关的其他任何损失承担任何责任。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可升可跌，过往表现不应作为日后的表现依据；在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告；本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修 改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

除非另行说明，本报告中所引用的关于业绩的数据代表过往表现。过往的业绩表现亦不应作为日后回报的预示。我们不承诺也不保证，任何所预示的回报会得以实现。分析中所做的回报预测可能是基于相应的假设。任何假设的变化可能会显著地影响所预测的回报。

本公司的销售人员、交易人员以及其他专业人士可能会依据不同假设和标准、采用不同的分析方法而口头或书面发表与本报告意见及建议不一致的市场评论和/或交易观点。本公司没有将此意见及建议向报告所有接收者进行更新的义务。本公司的资产管理部门、自营部门以及其他投资业务部门可能独立做出与本报告中的意见或建议不一致的投资决策。

本报告并非针对或意图发送予或为任何就发送、发布、可得到或使用此报告而使兴业证券股份有限公司及其关联子公司等违反当地的法律或法规或可致使兴业证券股份有限公司受制于相关法律或法规的任何地区、国家或其他管辖区域的公民或居民，包括但不限于美国及美国公民（1934 年美国《证券交易所》第 15a-6 条例定义为本「主要美国机构投资者」除外）。本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属

本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

### 特别声明

在法律许可的情况下，兴业证券股份有限公司可能会持有本报告中提及公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能为这

些公司提供或争取提供投资银行业务服务。因此，投资者应当考虑到兴业证券股份有限公司及/或其相关人员可能存在影响本报告观点客观性的潜在利益冲突。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一信赖依据。

### 兴业证券研究

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **上 海** | **北 京** | **深 圳** |  |
|  | 地址：上海浦东新区长柳路36号兴业证券大厦  15层  邮编：200135  邮箱：[research@xyzq.com.cn](mailto:research@xyzq.com.cn) | 地址：北京市朝阳区建国门大街甲6号SK大厦  32层01-08单元邮编：100020  邮箱：[research@xyzq.com.cn](mailto:research@xyzq.com.cn) | 地址：深圳市福田区皇岗路5001号深业上城T2 座52楼  邮编：518035  邮箱：[research@xyzq.com.cn](mailto:research@xyzq.com.cn) |  |
|  |  |  |  |  |