

# 阿尔茨海默病关注度提升，早期诊断及干预市场空间广阔

## 核心观点：

- **阿尔茨海默病基数庞大，早期干预相关市场空间广阔。**阿尔茨海默病为临床最常见神经认知障碍，2022 年我国 60 岁以上人口超 2.8 亿，该群体认知障碍患病率约为 6.04%，其中阿尔茨海默病占比约 60-80%，对应患者人数 1,000-1,400 万人，并随着人口老龄化加深呈逐年增长态势。阿尔茨海默病病理进展可分为三个阶段：①轻度认知障碍前期（preMCI）/前临床期（preclinical-AD）；②轻度认知障碍期（MCI）；③痴呆期（AD）。晚期阿尔茨海默病往往难以逆转，早期（MCI 期及以前）为临床发现及干预的关键时期。
- **AD 发病机制复杂，海外新药带来新治疗契机。**AD 发病机制主要包括 A $\beta$  异常沉积、Tau 蛋白磷酸化、胆碱能损伤等假说，海外新药主要为 A $\beta$  类药物。①Lecanemab（仑卡奈单抗）：由渤健和卫材联合开发，能够高亲和力结合可溶性 A $\beta$  原纤维，阻止 A $\beta$  沉积，同时延缓 Tau 病理过程，III 期数据显示，受试患者认知功能下降减少 27%，并在 18 个月内将 A $\beta$  沉积水平降低约 70%。2023 年 7 月获得 FDA 完全审批通过，国内有望在 Q4 获批上市。②Donanemab（多纳奈单抗）：由礼来开发，旨在特异性结合 A $\beta$  沉积，从而促进其清除，III 期数据显示，早期患者疾病进展的风险降低 35.1%，全部人群中患者疾病进展的风险降低了 22.3%，目前国内上市申请拟纳入优先审评，FDA 上市申请反馈预计年底获得。纵观国内临床期 AD 新药共有 34 款，处于 III 期及以后的产品以进口为主，国产新药中，建议关注恒瑞医药处于 1b 临床的 A $\beta$  单抗，先声药业 QPCT 小分子（海外已进入 IIb）等。
- **AD 新药获批带动上游诊断行业，相关产业链有望充分受益。**AD 诊断主要手段包括：1）**认知评估**：重要早期判别手段，但主观性相对较强；2）**神经影像学**：主要技术手段包括 CT、MRI、<sup>1</sup>H-MRS、PET-CT、SPECT-CT 等，可用于区分痴呆类型及辅助评估 AD 病程。3）**体外诊断**：血液和脑脊液体外诊断主要样本（可靠测量生物标志物主要是 A $\beta$ /P-Tau/NfL/GFAP），但分别面临难采样、丰度低问题，质谱法/单分子免疫检测或为更优解，目前高端诊断试剂市场格局良好。神经影像学产业链主要包括设备及显像剂，国产化率提升空间较大。此外，在 AD 体外诊断产品及服务有所布局的厂商有望充分受益。
- **投资建议：**阿尔茨海默病患者基数庞大，对应治疗及诊断市场空间广阔，近期 FDA 新药获批引起较大关注，国内新药及诊断试剂研发及获批亦有望加速落地，建议关注 AD 相关产业链：1）诊断服务：金域医学、迪安诊断等；2）创新药：恒瑞医药、先声药业等；3）影像及体外诊断：东诚药业、亚辉龙、热景生物、诺唯赞等。
- **风险提示：**产品研发进展不及预期的风险、价格下降的风险、政策不确定的风险、市场竞争加剧的风险。

医药生物

推荐

(维持)

分析师

程培

☎：021-20257805

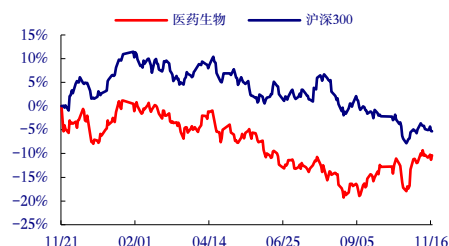
✉：chengpei\_yj@chinastock.com.cn

分析师登记编码：S0130522100001

研究助理：孙怡、孟熙

行业数据

2023-11-26



资料来源：中国银河证券研究院

相关研究

# 并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

## 目 录

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| 一、阿尔茨海默病为重大慢病，相关诊疗市场前景广阔.....                      | 3  |
| （一）隐袭渐进型退行性疾病，发病机制尚不明确.....                        | 3  |
| （二）发病病程通常较长，早期干预为有效防治手段.....                       | 7  |
| 二、海外新药获批，带来阿尔茨海默症治疗新契机.....                        | 9  |
| （一）Lecanemab 有望年内国内获批，皮下注射市场需求扩容 .....             | 9  |
| （二）Donanemab 促进 A $\beta$ 蛋白沉积清除，有望年底 FDA 获批 ..... | 13 |
| 三、阿尔茨海默症治疗药物研发进度.....                              | 16 |
| 四、药物获批驱动 AD 诊断需求，相关产业链有望充分受益 .....                 | 18 |
| （一）技术进步推动检验手段升级，AD 诊断由主观评估迈向精准检测 .....             | 18 |
| （二）神经影像学：高端影像技术辅助区分及评估 AD 病程.....                  | 20 |
| （三）体外诊断：生物标志物精准检测标准较高，高端诊断试剂市场格局良好 .....           | 24 |
| （四）主要上市公司及相关诊断产品.....                              | 26 |
| 五、投资建议 .....                                       | 28 |
| 六、风险提示 .....                                       | 29 |

## 一、阿尔茨海默病为重大慢病，相关诊疗市场前景广阔

### （一）隐袭渐进型退行性疾病，发病机制尚不明确

阿尔茨海默病（AD）为临床最常见神经认知障碍，严重影响患者生活质量及预期寿命。阿尔茨海默病往往起病较为隐匿，并具有渐进不可逆性，老年群体普遍患病率高且无法治愈。该病病症主要表现为记忆丧失和进行性神经认知功能障碍，使得智能下降、性格行为模式改变，进而自理能力减退，日常生活严重受到严重影响，重度阿尔茨海默病患者常合并营养不良、肺部及泌尿系统感染、压疮等并发症，甚至全身性衰竭，显著影响患者预期寿命。

在主要痴呆症分型中，阿尔茨海默病（AD）为主要变性病性痴呆（占比 50%-70%），血管性痴呆（VD）为主要非变性病性痴呆（占比 15%-20%）。从疾病特征差异来看，阿尔茨海默病一般多见于女性，病程持续进行，自觉症状较少且伴随全面性痴呆、人格崩溃、精神行为异常，CR/MRI 下可见脑萎缩，PET/SPECT 可见颞、顶叶对称性血流低下。

表 1：痴呆症分型及占比

| 分型         | 占比                                    |
|------------|---------------------------------------|
| 阿尔茨海默病（AD） | 50%-70%                               |
| 变性病性痴呆     | 路易体痴呆病（DLB）                           |
|            | 5%-10%                                |
|            | 额颞叶痴呆（FTD）                            |
| 非变性病性痴呆    | 5%-10%                                |
|            | 帕金森病痴呆（PDD）                           |
|            | 3.6%                                  |
| 血管性痴呆（VD）  | 15%-20%                               |
| 非变性病性痴呆    | 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%-6.4%                               |

资料来源：中国痴呆与认知障碍指南写作组《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一)》，中国银河证券研究院

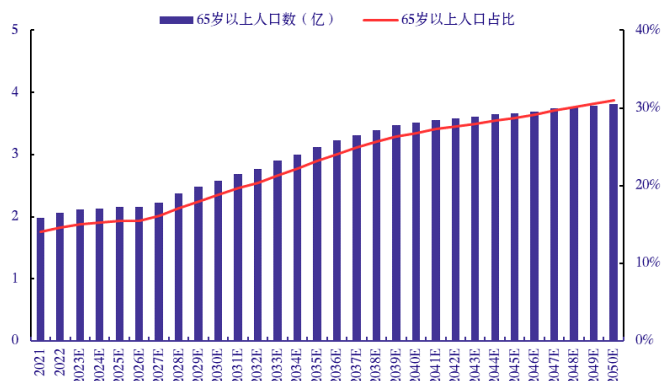
表 2：阿尔茨海默病与血管性痴呆鉴别

|           | 阿尔茨海默病      | 血管性痴呆         |
|-----------|-------------|---------------|
| 性别        | 女性多见        | 男性多见          |
| 病程        | 持续进行性       | 波动性           |
| 自觉症状      | 少           | 常见头痛、眩晕、肢体麻木等 |
| 认知症状      | 全面性痴呆、人格崩溃  | 斑片性损害，人格相对保留  |
| 伴随症状      | 精神行为异常      | 局灶性神经系统症状及体征  |
| CT/MRI    | 脑萎缩         | 脑梗死灶或出血灶      |
| PET/SPECT | 颞、顶叶对称性血流低下 | 局限性、非对称性强血流低下 |

资料来源：广医二院神经变性病与认知障碍专科主任/认知中心副主任 刘军《拒绝阿尔茨海默症》，中国银河证券研究院

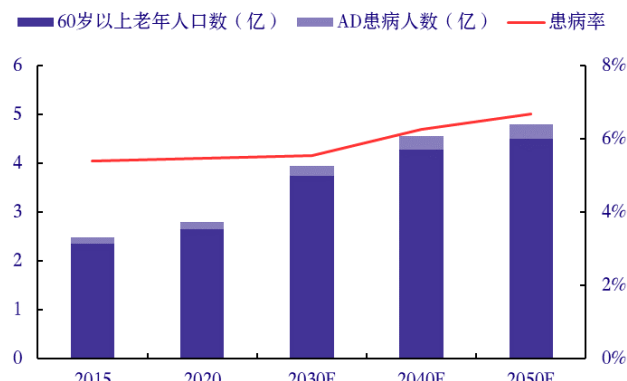
我国阿尔茨海默病患者数量庞大，长期护理及合并症治疗引起较重社会负担。2022 年我国 60 岁以上人口超 2.8 亿，该群体认知障碍患病率约为 6.04%，其中阿尔茨海默病占比约 60-80%，对应患者人数 1,000-1,400 万人，并随着人口老龄化加深呈逐年增长态势，目前老年痴呆症已成为继心脑血管疾病、恶性肿瘤之后的严重威胁人类生命健康的第三大因素，预计至 2050 年 60 岁以上患病人群将超 3,000 万人，达到现有规模的两倍。据宣武医院贾建平医生等于 2017 年发表的论文，其测算到 2015 年我国每位阿尔茨海默病患者年均需消耗 12.25 万元人民币费用，按照当时 875 万名 AD 患者，对应当年该病患者所需社会经济总成本就已达 1 万亿元人民币以上，预计 2050 年或将达 11 万亿元人民币以上。

图1：我国 65 岁以上人口数量及占比（2021-2050E）



资料来源：国家统计局，育娲人口，中国银河证券研究院

图2：未来 30 年 AD 患者人数及患病率预测



资料来源：王英全等《2020-2050 年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究》，中国银河证券研究院

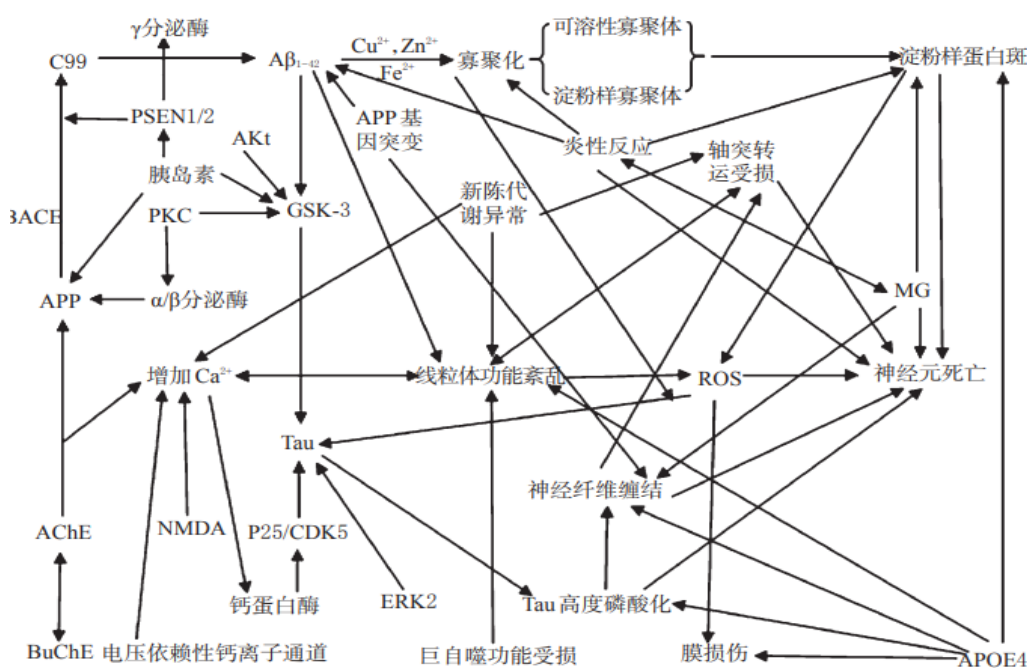
表 3：2019 年中国因 AD 导致死亡人数及死亡率

| 性别 | 死亡人数                 | 死亡率（/10 万）     | 标准化死亡率（10 万）   |
|----|----------------------|----------------|----------------|
| 男  | 106005（24781-304485） | 14.6（3.4-42.0） | 20.3（4.8-57.4） |
| 女  | 214710（51100-559556） | 30.8（7.3-80.2） | 24.9（6.0-64.5） |
| 总计 | 320715（76156-843371） | 22.5（5.4-59.3） | 23.3（5.7-61.3） |

资料来源：The China Alzheimer Report 2022，中国银河证券研究院

发病机制尚不明确， $A\beta$  异常沉积及  $\tau$  过度磷酸化认可度较高。阿尔茨海默病的典型病理改变为：广泛的神经元丢失导致脑组织萎缩， $\tau$  蛋白过度磷酸化导致的新皮层和海马体神经元中神经纤维缠结（NFT），脑内有大量的  $\beta$ -淀粉样蛋白（ $A\beta$ ）的沉积形成老年斑（SP）。由于神经元的变形、凋亡直至死亡是一个极其复杂的过程，包含许多种因素相互影响，阿尔茨海默症具体发病机制尚无定论，目前学界存在的机制学说包括  $A\beta$  异常沉积、 $\tau$  蛋白过度磷酸化、胆碱能损伤、氧化应激、炎症反应、胰岛素信号传导通路障碍、基因异常和环境因素等。

图3：AD 发病机制假说图谱



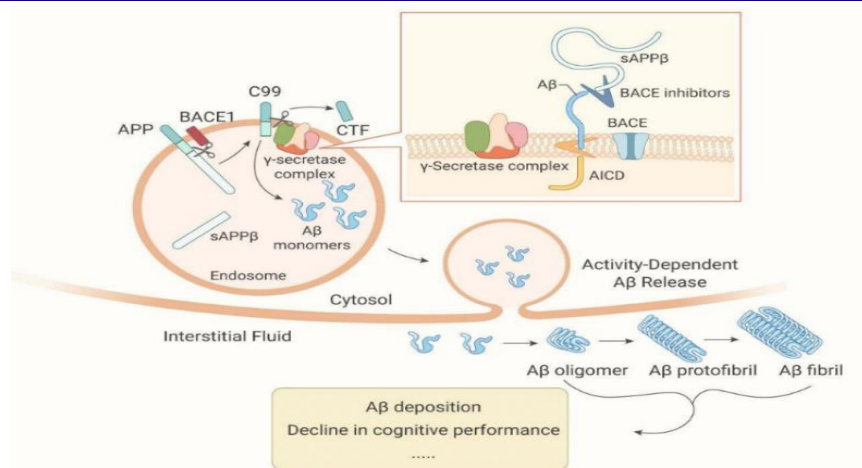
资料来源：吴思缈等《阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展》，中国银河证券研究院



目前关于阿尔茨海默病患病机制的主要学说包括：

(1)  **$\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ )异常沉积学说**： $A\beta$  为包括  $A\beta$  单体/ $A\beta$  寡聚体/ $A\beta$  纤维在内的淀粉样蛋白，为机体正常代谢产物，由淀粉样前体蛋白(APP)水解而来，正常情况下其产生和降解处于动态平衡。但  $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶对淀粉样前体蛋白(APP)的异常处理使得  $A\beta$  40 和  $A\beta$  42 单体形成，并进一步寡聚、聚集形成阻塞离子通道的斑块，破坏钙稳态，导致线粒体氧化应激增强，能量代谢减弱，从而导致神经元恶化，最终导致其细胞死亡。故基于该学说的  $A\beta$  靶点治疗机制主要是：①减少生成；②防止聚集；③加速清除。相应治疗药物有  $A\beta$  单体聚集抑制剂、 $A\beta$  无毒或低毒聚合物转化剂及毒性  $A\beta$  寡聚体的解离或清除分子等。

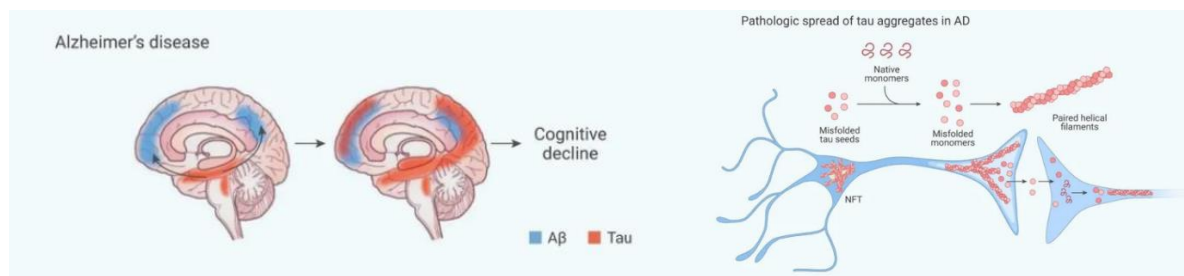
图4:  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 异常沉积学说示意图



资料来源: Francesco Panza 等《A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease》, 中国银河证券研究院

(2) **Tau 蛋白过度磷酸化学说**：Tau 蛋白管相关蛋白组分之一，可在微管间形成横桥，维持并加强微管稳定性，诱导微管成束。微管相关蛋白和微管蛋白共同构成微管。微管、微丝和中间丝组成细胞骨架，细胞骨架主要功能是对细胞机械支撑并参与轴浆运输。磷酸 Tau 蛋白过度沉积是 AD 患者脑内 NFTs 关键因素，Tau 蛋白进化反映 NFTs 形态，如缠结前期，磷酸化 Tau 蛋白聚集在体树突内，无配对的螺旋丝状体(PHF)形成；成熟 NFTs, Tau 蛋白在胞核向胞体周围移动时呈纤维状聚集；胞外缠结，大量丝状 Tau 蛋白对蛋白水解有部分抵抗，导致神经元丧失。故基于该学说的 Tau 蛋白靶点治疗机制主要是：①稳定微管；②防止聚集；③加速清除。具体治疗方法有免疫疗法、神经保护剂、Tau 蛋白聚集抑制剂、微管稳定剂等。

图5: Tau 蛋白过度磷酸化学说示意图



资料来源: Justin M Long 等《An Update on Pathobiology and Treatment Strategies》, 中国银河证券研究院

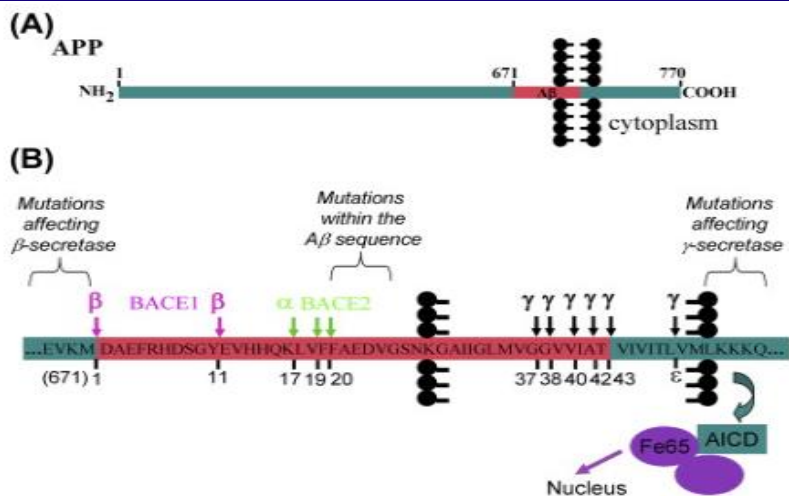
(3) **基因突变学说**：据学界研究统计，遗传倾向 AD 患者约占 15%，1 号、14 号、19 号及 21 号染色体与 AD 发病密切相关，主要基因突变包括：①  $\beta$  淀粉样前体蛋白 (APP) 基因突变；② 早老蛋白 (PS) 基因突变，通过 c 末端蛋白水解酶影响作用于 APP 水解过程，使  $A\beta$  增加；③ 载脂蛋白 E (apoE)

请务必阅读正文最后的中国银河证券股份有限公司免责声明。

5

基因突变，其中 apoE4 等位基因是公认的迟发型 AD 危险因素之一，其促脂质转运和脂质微粒摄取作用微弱，却能增加 A $\beta$  沉积和 tau 蛋白磷酸化；④ tau 蛋白基因突变，tau 蛋白异常修饰—过度糖基化、磷酸化和泛素化。

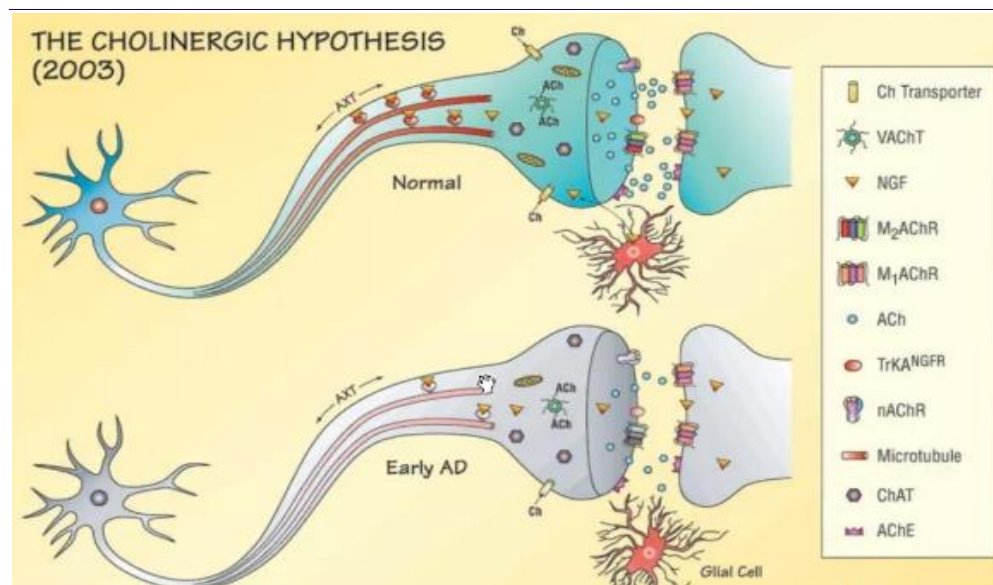
图6: APP 淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 和 A $\beta$  结构域的结构



资料来源: Vikram Venkatraghavan 等《Disease progression timeline estimation for Alzheimer's disease using discriminative event based modeling》, 中国银河证券研究院

(4) 胆碱能损伤学说: 中枢神经胆碱能递质是保证学习和记忆正常进行的必要条件。乙酰胆碱是由胆碱和乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰转移酶催化作用下合成的神经递质, 与其受体结合传递神经冲动后, 被乙酰胆碱酯酶水解成胆碱和乙酸, 其含量随着年龄增长而下降, 正常老年人较青年时下降 30%, 老年痴呆患者下降更为严重, 可达 70% ~ 80%。A $\beta$  沉积会增加乙酰胆碱酯酶, 患者大脑中神经纤维缠结和老年斑内乙酰胆碱酯酶活性显著升高, 造成乙酰胆碱神经递质异常, 乙酰胆碱减少致神经生长因子释放减少, 进一步导致 A $\beta$  沉积和神经纤维缠结形成, 进而形成恶性循环。因此基于该学说的主要治疗思路是抑制乙酰胆碱酯酶活性, 来缓解 AD 症状。

图7: AD 乙酰胆碱能损伤学说示意图



资料来源: Alvin V. Terry Jr. 等《Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development》, 中国银河证券研究院

## （二）发病病程通常较长，早期干预为有效防治手段

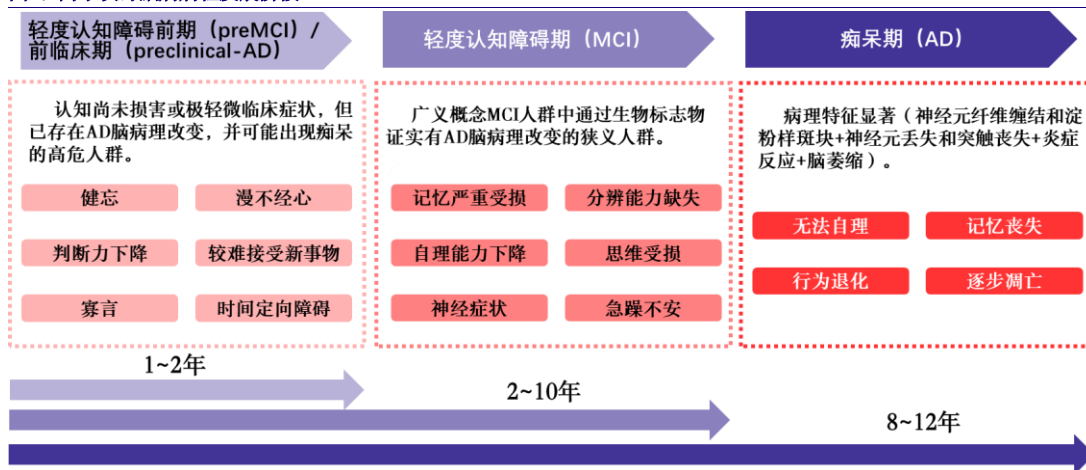
阿尔茨海默病病程较长（数年至数十年），病理生理进程主要可分为三个阶段。阿尔茨海默病的发生往往是一个连续过程，主要表现为认知功能下降、精神症状和行为障碍、日常生活能力的逐渐下降，历经轻度认知障碍前期（preMCI）/前临床期（preclinical-AD）、轻度认知障碍期（MCI）、痴呆期（AD），对应持续期间一般为1~3年、2~10年、8~12年。

▲ **轻度认知障碍前期（preMCI）/前临床期（preclinical-AD）**：认知尚未损害或极轻微临床症状，但已存在AD脑病理改变，并可能出现痴呆的高危人群。该阶段早期症状常被误认为“变老”或“压力”，主要表现包括：①**健忘**：对近事遗忘突出；②**判断力下降**：难以分析事件、思考/判断/处理复杂问题；③**漫不经心**：不能独立进行购物、经济事务等，社交困难；④**较难接受新事物**：熟悉过去日常工作，但对新事物茫然难解，并偶发情感淡漠/激惹/多疑；⑤**时间定向障碍**：对所处地理位置定向困难，复杂结构视空间能力差；⑥**寡言**：言语词汇汇少，命名困难。

▲ **轻度认知障碍期（MCI）**：广义概念 MCI 人群中通过生物标志物证实有AD脑病理改变的狭义人群。该阶段主要表现为：①**远近记忆严重受损**：简单结构视空间能力下降，时间、地点定向障碍；②**分辨能力显著缺失**：在处理问题、辨别事物相似点和差异点方面有严重损害；③**自理能力下降**：无法独立室外活动，在穿衣、个人卫生及保持个人仪表方面需帮助；④**思维受损**：数学运算能力明显降低；⑤**神经症状**：失语、失用、失认；⑥**急躁不安**：常走动不停，或出现尿失禁症状。

▲ **痴呆期（AD）**：病理特征显著（神经元纤维缠结和淀粉样斑块+神经元丢失和突触丧失+炎症反应+脑萎缩）。该阶段为阿尔茨海默病最严重阶段，主要表现为：①**无法自理**：需完全依赖照护者，大小便失禁；②**记忆丧失**：几乎完全丧失所有记忆；③**机能老化**：呈现缄默、肢体僵直，查体可见锥体束征阳性；④**行为退化**：有强握、摸索和吸吮等原始反射；⑤**逐步凋亡**：最终昏迷，一般死于感染等并发症。

图8：阿尔茨海默病病程发展阶段



资料来源：阿尔茨海默病防治协会，中国银河证券研究院

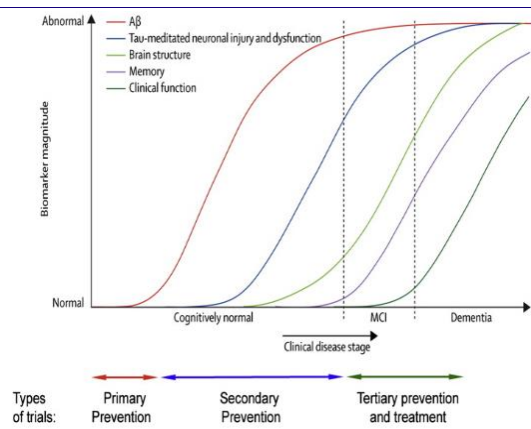
痴呆期（AD）往往难以逆转，早期干预必要性及有效性凸显。处于重度病情阶段的患者身体机能已逐步退化，认知功能受损严重，病理生理多不可逆，对此阶段的任何积极治疗都已收效甚微，故近年国内外学界逐渐认识到基础及临床研究窗口前移的重要性和必要性。阿尔茨海默病发病病程不同阶段的临床干预效果不同，早期筛查并干预是预防、延缓甚至扭转病程向AD期转化的关键，可显著提高患者生存质量。对于处于早期阶段的轻度患者，可进行药物治疗和认知训练帮助延缓病情进展，有望



减缓认知功能下降速度；对于中期阶段的中度患者，临床干预主要是通过药物治、行为管理、心理支持、日常生活技能训练等手段来减轻病症并提高生活质量；对于处于晚期的重度患者，临床干预的作用仅体现在通过照护和支持来帮助患者保持身体舒适，减少并发症，同时为家人提供情感支持和指导。

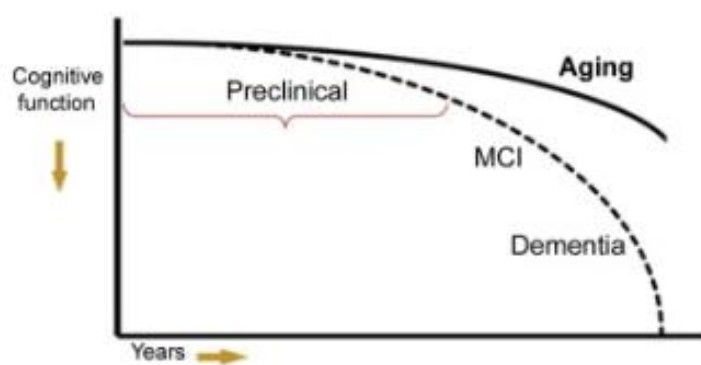
**MCI 期与 AD 病理特征相似，为临床发现及干预关键时期。**MCI 期为正常老龄化和痴呆之间的过渡状态，并有向 AD 发展的趋势，处于该时期患者即使  $\beta$  样淀粉蛋白密度正常，神经原纤维缠结密度也通常大于正常衰老人群，且细胞外低聚  $\tau$  蛋白可抑制记忆形成和突触功能，并将异常病理状态感染到邻近神经元。此外，患者皮层萎缩（尤其额叶和颞上沟后部脑沟裂增宽），颞中回中海马和梭状回，及楔前叶和后扣带回皮质间有效联系降低，白质完整性遭到破坏，也是产生记忆障碍的原因。 $A\beta$  在脑脊液中水平在诊断 AD 中特异性 90%，敏感度 85%，其含量水平可在一定程度上作为轻度认知功能障碍进展为 AD 的长期检测指标。MRI 影像可发现患者海马体和内嗅皮质体积减少处于 AD 和正常老化之间，且减少速度高于正常老化人群，海马、杏仁核、颞叶、额叶灰质体积减少横贯由 MCI 向 AD 转归的整个病程。

图9：阿尔茨海默病理级联反应中生物标志物动力学



资料来源：Vikram Venkatraghavan 等《Disease progression timeline estimation for Alzheimer's disease using discriminative event based modeling》，中国银河证券研究院

图10：阿尔茨海默病临床轨迹模型



资料来源：Vikram Venkatraghavan 等《Disease progression timeline estimation for Alzheimer's disease using discriminative event based modeling》，中国银河证券研究院

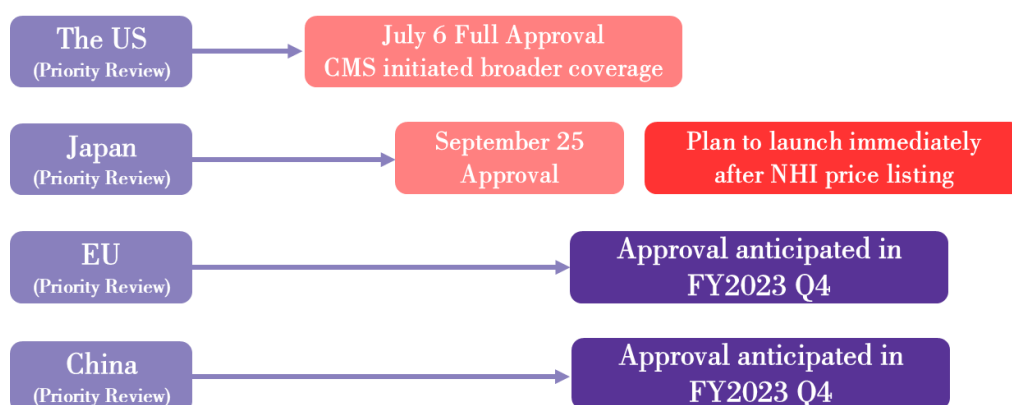
**目前已有 MCI 期相关治疗药物获 FDA 批准。**临床干预方面，此前胆碱酯酶抑制剂、脑保护剂（如抗氧化剂和  $\omega$ -3 脂肪酸）等常用作增强脑功能和脑保护的药，但尚未有可靠证据证明这些药物有效。直至 2021 年 6 月 7 日，FDA 批准首个阻止阿尔茨海默病疾病进展药物【卫材（Eisai）和渤健（Biogen）合作开发的单抗药物 aducanumab（商品名 Aduhelm）】，可有助于清除 MCI 期患者脑中  $\beta$ -淀粉样蛋白；2023 年 1 月 Lecanemab【卫材（Eisai）/渤健（Biogen）联合开发的人源化单克隆免疫球蛋白 G1 抗体仑卡奈单抗（商品名 Leqembi）】在美国获批用于阿尔茨海默病，2023 年 10 月在海南博鳌乐城获批。其 2022 年 12 月在中国申报上市，2023 年 2 月被 CDE 纳入优先审评，为首款靶向  $\beta$  淀粉样蛋白，用于轻度认知障碍或轻度痴呆阶段患者。

## 二、海外新药获批，带来阿尔茨海默症治疗新契机

### （一）Lecanemab 有望年内国内获批，皮下注射市场需求扩容

Lecanemab(仑卡奈单抗, 商品名: 乐意保/Leqembi)是药企渤健(Biogen)和日本制药巨头卫材(Eisai)联合开发的靶向  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )的用于治疗早期阿尔茨海默病的新药, 该药物适用于患有轻度认知障碍或轻度痴呆的成年阿尔茨海默病患者。2023 年 10 月, Lecanemab 正式通过海南省药品监督管理局审核, 落地海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区, 每瓶 3328.2 元。

图11: Lecanemab 预计 2023Q4 国内获批

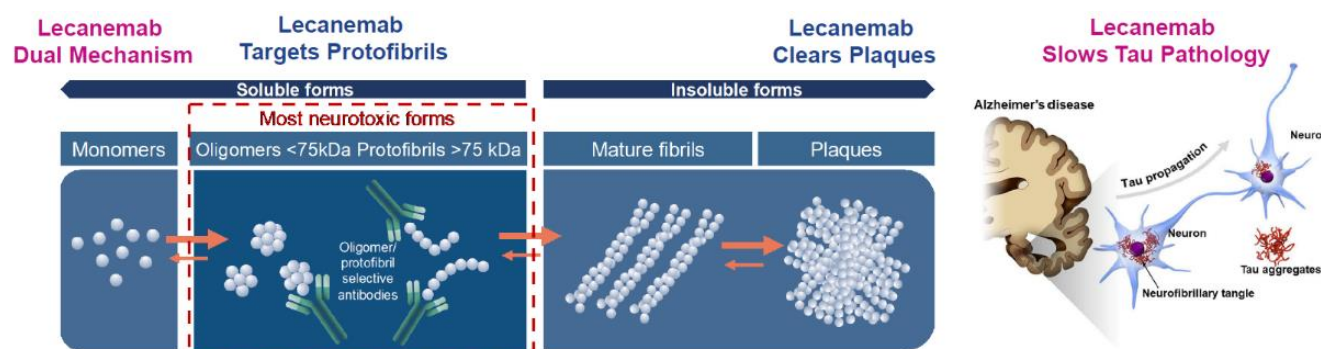


资料来源: 卫材官网, 中国银河证券研究院

A $\beta$  以单体(Monomer)、低聚物(Oligomer)、原纤维(Protofibril)和不溶性原纤维等多种形式存在。可溶性 A $\beta$  原纤维对神经元的毒性超过单体或不溶性原纤维。A $\beta$  低聚物和原纤维已被证明具有毒性, 去除这些原纤维和低聚物可能是治疗 AD 的有效方法。

Lecanemab 是一种针对 A $\beta$  靶点的人源化 IgG1 单克隆抗体, 能够高亲和力结合可溶性淀粉样  $\beta$  原纤维, 阻止 A $\beta$  沉积, 同时延缓 Tau 病理过程。

图12: Lecanemab 独特的双重作用机制



资料来源: 卫材官网, 中国银河证券研究院

表 4: A $\beta$  的多种存在形式

| 形式                | 细分类            | 分子量 (kDa) |
|-------------------|----------------|-----------|
| 单体 (Monomer)      | A $\beta$ 1-28 | 3.3       |
|                   | A $\beta$ 1-40 | 4.3       |
|                   | A $\beta$ 1-42 | 4.4       |
| 低聚物 (Oligomer)    | 2 to 3 mer     | 9-14      |
|                   | 6 to 8 mer     | 27-36     |
|                   | 8 to 12 mer    | 36-54     |
| 原纤维 (Protofibril) | 小原纤维 (small)   | 75-400    |
|                   | 大原纤维 (large)   | 300-5000  |
|                   | 不溶性原纤维         | /         |

资料来源: NCBI, 中国银河证券研究院

在 Lecanemab 获批上市之前, 渤健的 Aducanumab 曾在 2021 年获得 FDA 批准上市, 治疗早期阿尔茨海默病并延缓疾病发展, 但其副作用会导致大脑暂时肿胀或出血。另外, 罗氏的 Gantenerumab 是一种皮下给药抗 A $\beta$  蛋白抗体, 在 2021 年获得 FDA 的突破性疗法认定, 但 2022 年宣布三期临床研究失败。

三种药物靶点相同, 瑞典 Linda Söderberg 等研究人员发现 Lecanemab 的独特之处在于, 它与大小原纤维的结合高于另外两个药物; 它与 8 to 12 A $\beta$  低聚物的结合力比 2 to 3 A $\beta$  低聚物的结合力高 70 多倍。

 表 5: 抑制 ELISA 分析三种药物与 A $\beta$  不同存在形式的结合力

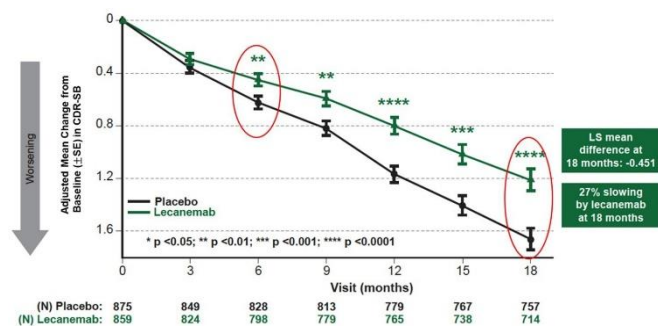
| 形式          | Lecanemab IC <sub>50</sub> (nM) | Aducanumab IC <sub>50</sub> (nM) | Ganteneruma IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 单体(Monomer) | >25,000                         | >25,000                          | 2,600±130                         |
| 小原纤维(small) | 0.80 ± 0.10                     | >83                              | 2.5 ± 0.10                        |
| 大原纤维(large) | 0.79 ± 0.20                     | 22.0±2.0                         | 1.3 ± 0.10                        |
| 8 to 12-mer | 6.1 ± 0.20                      | >180                             | 5.7 ± 1.1                         |
| 6 to 8-mer  | >41                             | >370                             | >41                               |
| 2 to 3-mer  | >440                            | >440                             | >49                               |

资料来源: NCBI, 中国银河证券研究院

在 2022 年年底召开的阿尔茨海默病临床试验大会上, 卫材/渤健公布了临床 III 期研究结果, Leqembi 达到了研究的主要和次要终点, 并显著减缓了早期阿尔茨海默病患者的病情进展。

III 期试验数据表明, 与安慰剂组相比, Leqembi 治疗在 18 个月时显示出统计学差异。其在临床上显示出更低的认知和功能量表结果数据, 受试患者认知和功能下降减少了 27% (CDR-SB 评分越高意味着患者临床功能越低), 并在 18 个月里将淀粉样蛋白沉积水平降低约 70%。并且 Leqembi 受试组患者病情在 25.5 个月时约与安慰剂组在 18 个月时的病情相同, 这说明该药物将病情进展减缓了 7.5 个月。

图13: Leqembi 主要终点情况



资料来源: 卫材官网, 中国银河证券研究院

10月26日 Biogen/Eisai 在 CTAD 会议上公布了 Lecanemab 皮下注射更有效、更安全的研究数据。Lecanemab 皮下注射制剂三期临床的成功, 标志着该药物的有效性和安全性都得到显著提升。从药效学来看, 皮下注射剂淀粉样蛋白清除幅度超过静脉注射剂 14%。

图15: Lecanemab 皮下注射比静脉注射清除更多淀粉样蛋白

- 90% CI for SC vs IV meets PD comparability with lower bound much higher than 80%
  - In addition, PD comparability was confirmed by population PK/PD modeling
- Results of the preliminary PD comparability analysis suggest that SC administration is similar in removing amyloid compared to IV administration at 6 months of treatment

|                                               | IV<br>(N=354) |      | SC denovo<br>(N=71) |      | Ratio<br>(SC/IV) | Lower Bound of<br>90% CI for ratio<br>(SC/IV) |
|-----------------------------------------------|---------------|------|---------------------|------|------------------|-----------------------------------------------|
|                                               | Mean          | SE   | Mean                | SE   |                  |                                               |
| All subjects                                  | -35.4         | 1.14 | -40.3               | 2.27 | 114%             | 102%                                          |
| All subjects, baseline<br>amyloid PET ≥ 30 CL | -41.4         | 1.35 | -45.8               | 2.68 | 111%             | 99%                                           |

Model: ANCOVA with covariates= treatment, baseline Centiloids, age

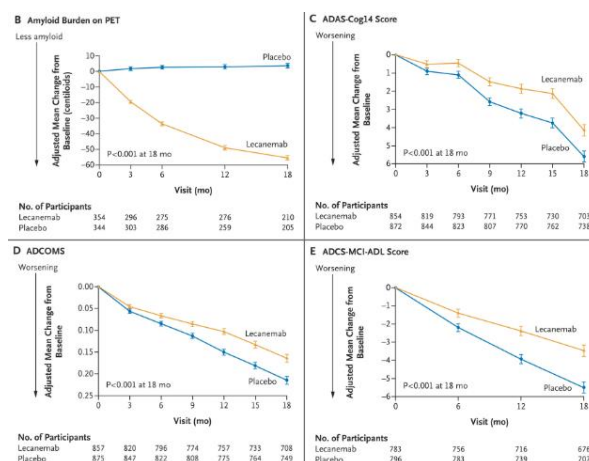
Note:

- Only significant covariates (baseline amyloid and age) included in the model
- At 6 months, n=275 for IV and n=69 for SC

资料来源: Biogen 官网, 中国银河证券研究院

皮下注射的安全性方面, ARIA-E、ARIA-H 发生率略高, 这可能与给药频次和药代动力学相关, 皮下注射的全身性注射反应显著低于静脉注射。

图14: Leqembi 次要终点情况



资料来源: NEJM, 中国银河证券研究院



图16: 皮下注射的全身性注射反应显著低于静脉注射

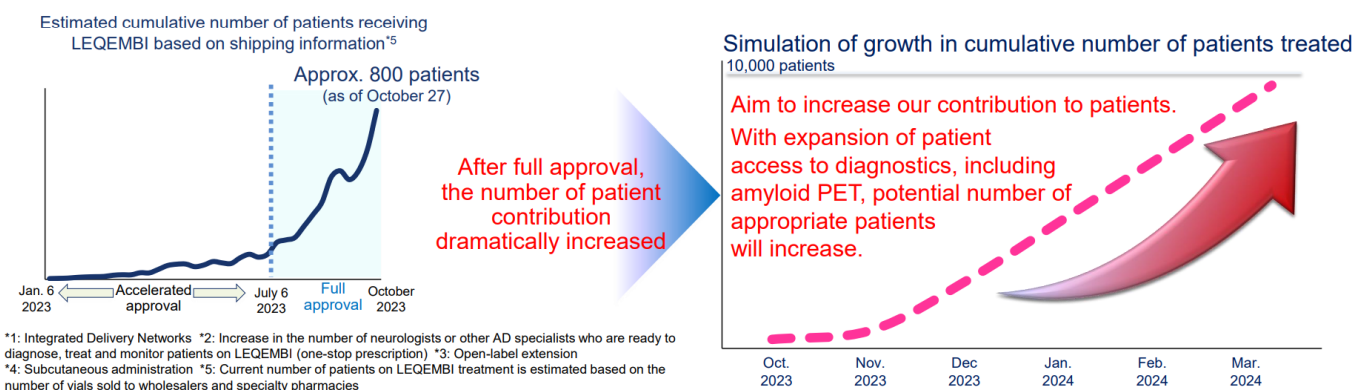
|                                       | SC<br>(N=394)<br>n(%) | SC<br>Lecanemab<br>Naïve<br>(N=72)<br>n(%) |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| <b>Injection-Related reactions</b>    | 33 (8.4)              | 11 (15.3)                                  |
| <b>Local injection site reactions</b> | 32 (8.1)              | 11 (15.3)                                  |
| <b>Systemic injection reactions</b>   | 2 (0.5)               | 0                                          |
| <b>Skin rash</b>                      | 0                     | 0                                          |
| <b>Other hypersensitivity</b>         | 0                     | 0                                          |

- Systemic injection/infusion reactions are uncommon with SC administration
- There was a low rate of local injection site reactions
  - Most mild and moderate in severity consisting of redness, irritation, or swelling
  - No skin rash or other hypersensitivity reactions reported

资料来源: Biogen 官网, 中国银河证券研究院

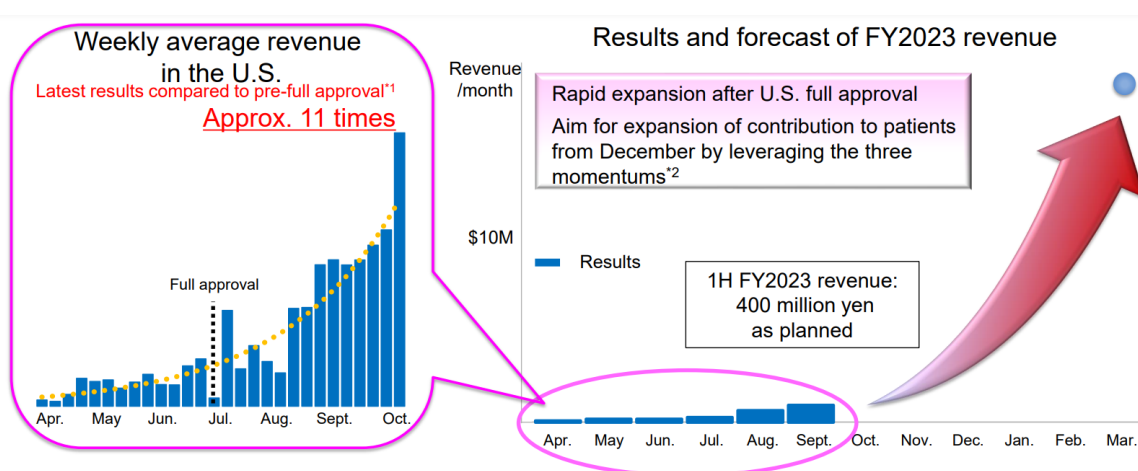
Leqembi 的定价为 2.65 万美元/年, 美国医疗保险与医疗补助服务中心 (CMS) 将在完全获批后扩大覆盖范围, 进一步促进 Leqembi 的市场渗透。卫材预测到明年 Q1, Leqembi 将创造 100 亿日元收入, 美国供 1 万人用药。另外高盛预计, Lecanemab 的销售峰值或可达到 157 亿美元。此次皮下注射制剂三期临床成功, 有效性和安全性都得到明显提升, 有望将 Lecanemab 推向更高的高度。

图17: 到 2024Q1 Leqembi 将供美国 1 万人用药



资料来源: 卫材官网, 中国银河证券研究院

图18: Leqembi 2023 财年收入有望达到 100 亿日元



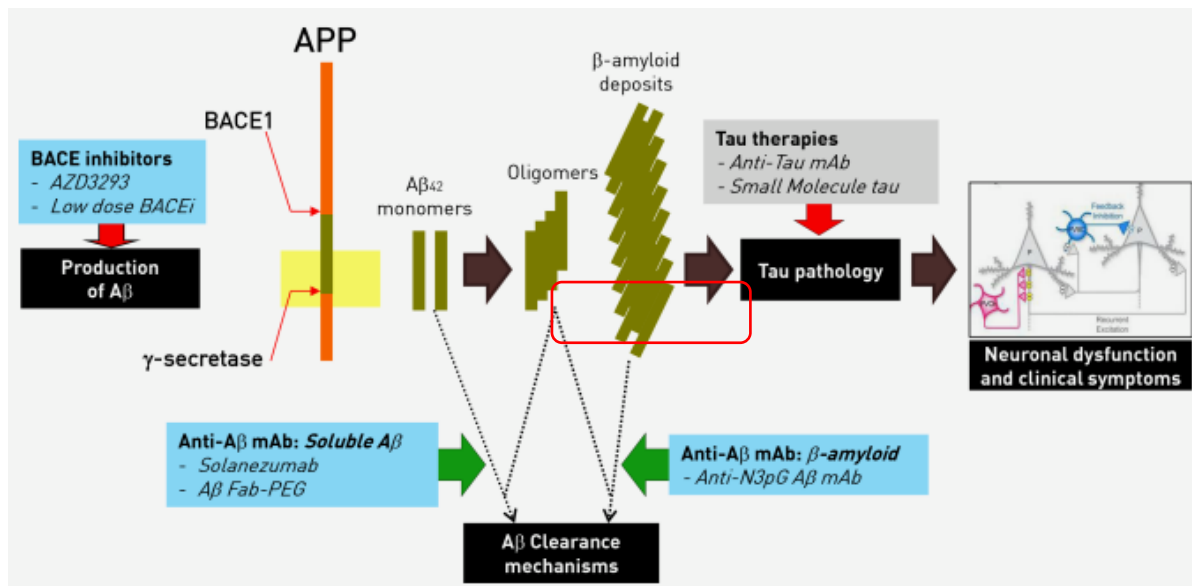
资料来源: 卫材官网, 中国银河证券研究院

## （二）Donanemab 促进 A $\beta$ 蛋白沉积清除，有望年底 FDA 获批

Donanemab 由礼来研发，用于治疗早期阿尔茨海默症，靶向 A $\beta$  的特定形式，即 A $\beta$  的 N 端第 3 位焦谷氨酸化，简称 N3pG-A $\beta$ 。这种 N3pG-A $\beta$  更容易聚集，因而成为备受关注的 AD 治疗靶点。

Donanemab 分别于 2023 年 7 月 8 日和 10 月 31 日向美国 FDA 和中国 NMPA 提交新药上市申请并获得受理，11 月 14 日 Donanemab 的国内上市申请拟纳入优先审评，FDA 的上市申请反馈预计也将在年底获得。

图19：针对淀粉样蛋白级联的多个阶段进行疾病修饰



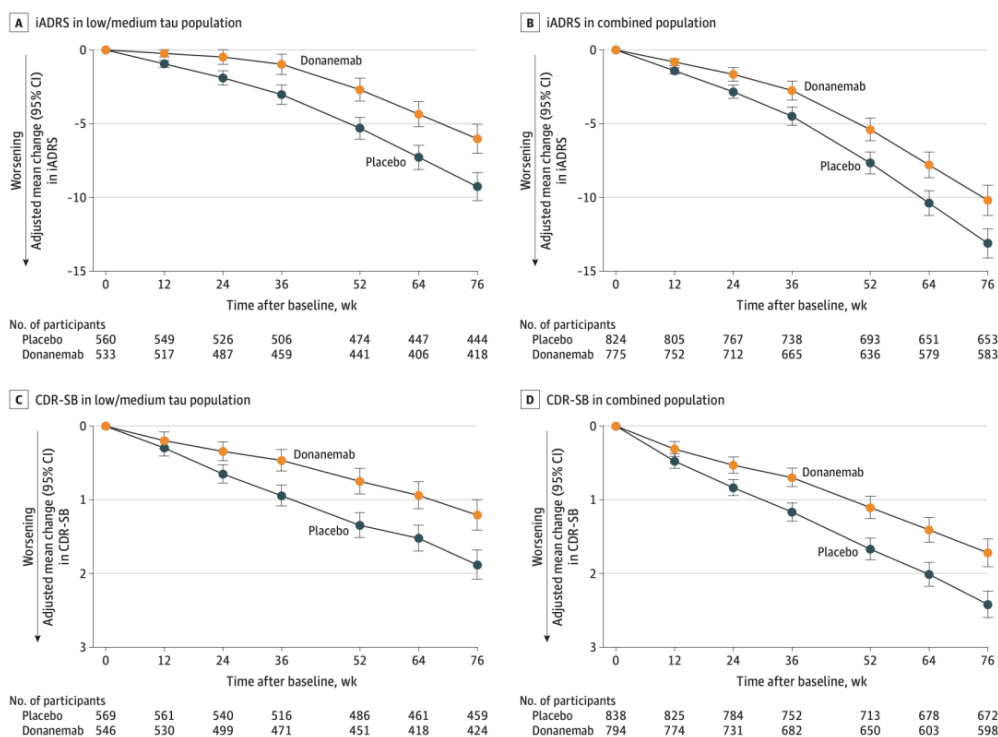
资料来源：礼来官网，中国银河证券研究院

Donanemab 旨在特异地与大脑中的淀粉样蛋白沉积相结合，从而促进它们的清除。2023 年 7 月 17 日，礼来在 AAIC 会议上公布了 Donanemab 治疗阿尔茨海默症三期临床 TRAILBLAZER-ALZ 2 的最新数据。

从主要终点来看，在低/中水平 tau 病理的早期 AD 患者中，根据 iADRS 评分，与安慰剂治疗相比，Donanemab 治疗将患者疾病进展的风险降低了 35.1%；在全部人群中，Donanemab 治疗将患者疾病进展的风险降低了 22.3%。

从次要终点 CDR-SB 的变化来看，在低/中水平 tau 病理患者中，76 周时 Donanemab 组疾病进展减缓了 36%；在所有患者中，76 周时 Donanemab 组疾病进展减缓了 28.9%。

图20: TRAILBLAZER-ALZ 2 基线到 76 周时 iADRS 和 CDR-SB 的变化

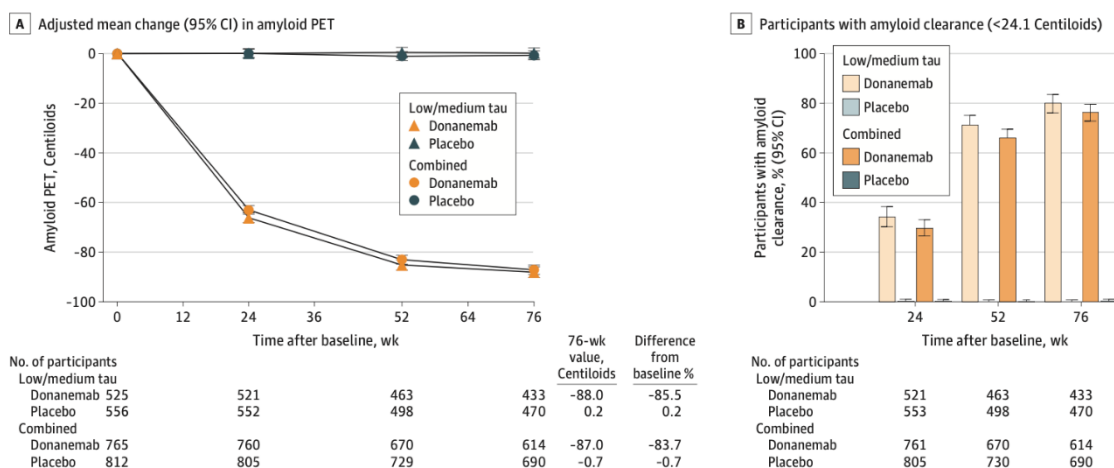


资料来源: JAMA, 中国银河证券研究院

在  $A\beta$  病理清除方面, 76 周时在低/中水平 tau 病理患者中, Donanemab 组脑  $A\beta$  斑块水平下降 88Centiloids, 安慰剂组上升 0.2Centiloids; 在所有患者中, Donanemab 组的  $A\beta$  斑块水平降低了 87Centiloids, 安慰剂组降低了 0.67Centiloids。

在低/中水平 tau 病理患者中, Donanemab 组有 34.2% 的患者在 24 周时实现  $A\beta$  清除, 在 76 周时这一数据为 80.1%, 而安慰剂组患者在 24 周和 76 周时的数据分别为 0.2% 和 0%。在所有患者中, Donanemab 组有 29.7% 的患者在 24 周时实现  $A\beta$  清除, 在 76 周时这一数据为 76.4%, 而安慰剂组患者在 24 周和 76 周时的数据分别为 0.2% 和 0.3%。

图21: TRAILBLAZER-ALZ 2  $A\beta$  病理的变化情况



资料来源: JAMA, 中国银河证券研究院

治疗中出现的不良事件方面，Donanemab 组的死亡率为 1.9%，严重不良事件发生率为 17.4%；安慰剂组的死亡率为 1.1%，严重不良事件发生率为 15.8%。与安慰剂组相比，Donanemab 组的淀粉样蛋白相关脑水肿（ARIA-E）和淀粉样蛋白相关微出血（ARIA-H）发生比例均更高，分别为 24% 和 19.7%；而安慰剂组这两数据分别为 1.9% 和 7.4%。

表 6：TRAILBLAZER-ALZ 2 不良事件汇总

| Event                                                                | Donanemab (n=853) | Placebo (n=874) |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
| Overview of Aes, No.(%)                                              |                   |                 |
| Death <sup>a</sup>                                                   | 16(1.9)           | 10(1.1)         |
| Death considered related to treatment                                | 3(0.4)            | 1(0.1)          |
| Participants with ≥1 serious AE                                      | 148(17.4)         | 138(15.8)       |
| Treatment discontinuations due to AEs                                | 112(13.1)         | 38(4.3)         |
| Study discontinuations due to AEs                                    | 69(8.1)           | 32(3.7)         |
| Participants with ≥1 treatment-emergent AE                           | 759(89.0)         | 718(82.2)       |
| Treatment-emergent AEs ≥5% incidence, No.(%)                         |                   |                 |
| ARIA-E                                                               | 205(24.0)         | 17(1.9)         |
| ARIA-H                                                               | 168(19.7)         | 65(7.4)         |
| COVID-19                                                             | 136(15.9)         | 154(17.6)       |
| Headache                                                             | 119(14.0)         | 85(9.8)         |
| Fall                                                                 | 114(13.4)         | 110(12.6)       |
| Infusion-related reaction                                            | 74(8.7)           | 4(0.5)          |
| Superficial siderosis of central nervous system                      | 58(6.8)           | 10(1.1)         |
| Dizziness                                                            | 53(6.2)           | 48(5.5)         |
| Arthralgia                                                           | 49(5.7)           | 42(4.8)         |
| Urinary tract infection                                              | 45(5.3)           | 59(6.8)         |
| Diarrhea                                                             | 43(5.0)           | 50(5.7)         |
| Fatigue                                                              | 42(4.9)           | 45(5.1)         |
| Overview of ARIA                                                     |                   |                 |
| Microhemorrhage or superficial siderosis present at baseline, No.(%) | 124(14.5)         | 161(18.4)       |
| ARIA-E by APOE ε4 allele status, No./total No.(%)                    |                   |                 |
| Noncarrier                                                           | 40/255(15.7)      | 2/250(0.8)      |
| Heterozygous carrier                                                 | 103/452(22.8)     | 9/474(1.9)      |
| Homozygous carrier                                                   | 58/143(40.6)      | 5/146(3.4)      |
| Any ARIA, No.(%)                                                     | 314(35.8)         | 130(14.9)       |
| ARIA-E, No.(%)                                                       | 205(24.0)         | 18(2.1)         |
| Asymptomatic                                                         | 153(17.9)         | 17(1.9)         |
| Symptomatic                                                          | 52(6.1)           | 1(0.1)          |
| ARIA-H, No.(%)                                                       | 268(31.4)         | 119(13.6)       |
| Microhemorrhage                                                      | 229(26.8)         | 109(12.5)       |
| Superficial siderosis                                                | 134(15.7)         | 26(3.0)         |
| Intracerebral hemorrhage >1cm                                        | 3(0.4)            | 2(0.2)          |

资料来源：JAMA，中国银河证券研究院

由于 Leqembi 与 Donanemab 的作用群体及作用机制均存在一定差异，因此想对两种药物安全性、有效性进行比较，必须要进行头对头试验。从现有临床数据来看，Donanemab 在 18 个月内将某些早期阿尔茨海默病患者的认知和功能下降速度减缓了 35%，而相同时间内 Leqembi 减缓了 27%；从 ARIA 的发生比例上看，Leqembi 表现出比 Donanemab 更高的安全性；从给药方式来看，Leqembi 每两周给药一次，而 Donanemab 在 TRAILBLAZER-ALZ 2 的 III 期试验中为每四周给药一次。

表 7：Lilly 和 Biogen 的 AD 药物临床数据整理

| 公司           | 产品         | 临床分期 | 疗效                                                                                   | ARIA                                                        |
|--------------|------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Lilly        | Donanemab  | III  | 给药组 vs 对照组<br>iADRS: -10.9 vs -13.11, 差值 -2.92, p<0.01<br>CDR-SB: 差值 = -0.7, p<0.001 | 给药组 vs 对照组<br>ARIA-E: 24% vs 2.1%<br>ARIA-H: 31.4% vs 13.6% |
|              |            |      |                                                                                      | 给药组 v 对照组                                                   |
| Biogen/Amgen | Lecanemab  | III  | 给药组 vs 对照组<br>CDR-SB: 1.21 vs 1.66, 差值 = -0.45, p<0.0001                             | ARIA-E: 12.5% vs 1.7%<br>ARIA-H: 17% vs 8.7%                |
|              |            |      |                                                                                      | 给药组 vs 对照组                                                  |
|              | Aducanumab | III  | 给药组 vs 对照组<br>CDR-SB: 1.59 vs 1.56, 差值 = -0.03, p>0.05                               | ARIA(综合): 29% vs 5%                                         |

资料来源：Insight，中国银河证券研究院



### 三、阿尔茨海默症治疗药物研发进度

目前用于治疗 AD 的传统药物可分为以下类别：1) 乙酰胆碱酯酶抑制剂：多奈哌齐、利巴韦林、加兰他敏、他克林；2) NMDA 受体拮抗剂(谷氨酸抑制剂)：美金刚胺等。今年 7 月，卫材和 BioArctic 联合开发的 Leqembi (lecanemab) 获得 FDA 批准上市，Leqembi 是首款靶向  $\beta$  淀粉样蛋白的 AD 疗法，是 20 年来 FDA 首次完全批准一款 AD 药物。早在 2021 年 6 月，FDA 也曾加速批准另一款药 Aducanumab 用于治疗 AD，但由于替代终点有效性受质疑，此次批准受到挑战，产品的上市推广也受到较大阻碍。

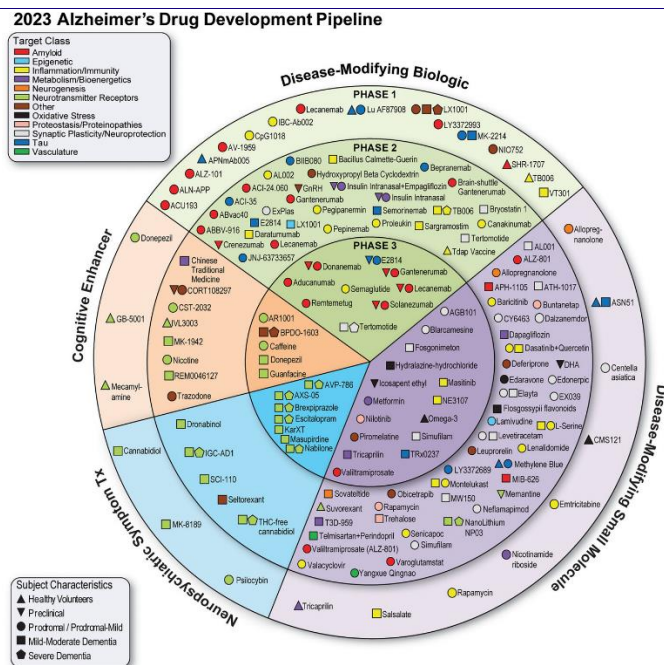
表 8：已获得 FDA 批准上市的阿尔茨海默病疗法

| 药物名称(通用名)         | 商品名                   | 靶点                         | 研发公司                    | 适应症          | 获批日期                                         |
|-------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------------------------|
| Lecanemab         | Leqembi               | $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ) | 渤健 (Biogen)、卫材(Eisai)   | 阿尔茨海默病       | 2023/7/6                                     |
| Aducanumab        | Aduhelm               | $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ) | 渤健 (Biogen)             | 阿尔茨海默病       | 2021/6/7                                     |
| Flortaucipir F-18 | Tauvid                | Tau 神经纤维缠结(NFTs)           | 礼来                      | 阿尔茨海默病(诊断)   | 2020/5/28                                    |
| Florbetaben F-18  | Neuraceq              | $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ) | Life Molecular Imaging  | 阿尔茨海默病(诊断)   | 2014/3/19                                    |
| Flutemetamol F-18 | Vizamyl               | $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ) | GE Healthcare           | 阿尔茨海默病(诊断)   | 2013/10/25                                   |
| Florbetapir F-18  | Amyvid                | $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ) | 礼来                      | 阿尔茨海默病(诊断)   | 2012/4/6                                     |
| Memantine         | Namenda               | N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体        | 艾伯维(Abbvie)             | 中至重度阿尔茨海默病   | 2003/10/16                                   |
| Galantamine       | Razadyne; Razadyne ER | 乙酰胆碱酯酶                     | J&J Innovative Medicine | 轻至中度阿尔茨海默型痴呆 | 2001/2/28(Razadyne); 2004/12/22(Razadyne ER) |
| Rivastigmine      | Exelon                | 乙酰胆碱酯酶                     | 诺华(Novartis)            | 轻度至中度阿尔茨海默病  | 2000/4/21                                    |
| Donepezil         | Aricept               | 乙酰胆碱酯酶                     | 卫材                      | 阿尔茨海默型痴呆     | 1996/11/25                                   |

资料来源：医药魔方，中国银河证券研究院

Alzheimer's Dement 杂志对 AD 领域在研药物进行了梳理，截至 2023 年 1 月，目前有 141 个药物在进行 187 项针对 AD 的临床试验。其中 55 项 III 期试验，涉及 36 种药物；99 项 II 期试验，涉及 87 种药物；33 项 I 期试验，涉及 31 种药物。

图22：2023 年全球 AD 在研药物管线（截至 2023 年 1 月）

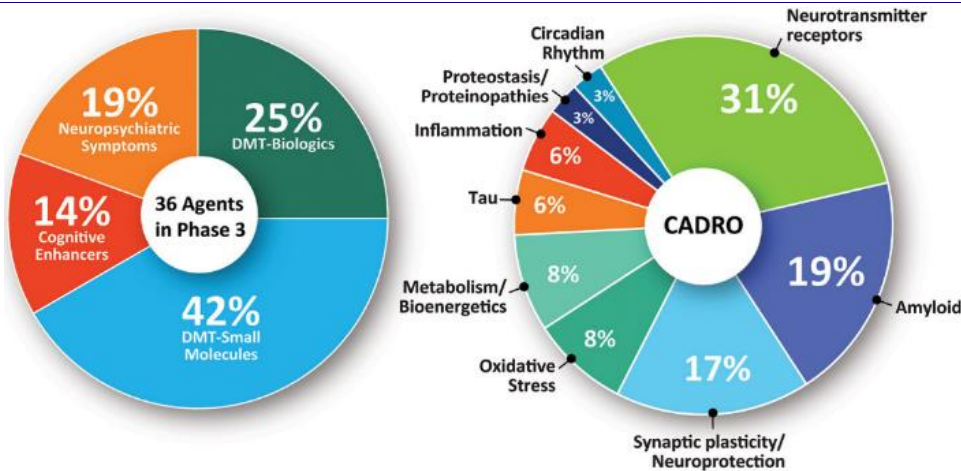


资料来源：《Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023》，中国银河证券研究院

III 期共有 55 项试验包括 36 种药物，其中疾病修饰治疗 (DMT) 占 67% (N=24)，包括 9 种(占 25%)生物制剂和 15 种(占 42%)小分子药物，从致病机理来看，其中 7 种(占 19%)药物针对淀粉样蛋白，6 种(占 17%)针对突触可塑性/神经保护，3 种(占 8%)针对氧化应激，3 种(占 8%)针对代谢和生物能量学，2

种（占 6%）针对 tau 蛋白，2 种（占 6%）针对炎症，1 种（占 3%）针对蛋白质停滞/蛋白质病变，1 种（占 3%）针对昼夜节律。

图23：针对 AD 的 III 期药物分布情况



资料来源：《Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023》，中国银河证券研究院

目前，国内已经进入临床阶段的 AD 新药共有 34 款，其中处于 III 期及以后的产品以进口为主，并聚焦在 Aβ 靶点。国产新药中，绿谷制药的甘露特钠已获批上市，长春华洋/通化金马的八氢氨吡啶已处于 III 期临床，康缘药业、先声药业、海正药业、东阳光、恒瑞医药、新华制药等公司产品均处于 II 期临床及更早临床阶段。

表 9：国内 AD 新药临床进展

| 企业                           | 产品               | 靶点                       | 产品国内 AD 研发进度 | 产品全球 AD 研发进度 |
|------------------------------|------------------|--------------------------|--------------|--------------|
| 卫材药业                         | 多奈哌齐             | AChE                     | 批准上市         | 批准上市         |
| 西安杨森                         | 加兰他敏             | AChE, BCHE, CHRN5        | 批准上市         | 批准上市         |
| 灵北制药                         | 美金刚              | 5-HT3R, DRD2, CHRN, GRIN | 批准上市         | 批准上市         |
| 上海绿谷                         | 甘露特钠             | -                        | 批准上市         | 批准上市         |
| 卫材药业/渤健制药                    | 仑卡奈单抗            | Aβ                       | NDA          | 批准上市         |
| 渤健制药                         | Aducanumab       | Aβ                       | III 期临床      | 批准上市         |
| 礼来制药                         | Donanemab        | Aβ                       | III 期临床      | NDA          |
| 礼来制药/阿斯利康                    | Lanabecestat     | BACE 1                   | III 期临床      | III 期临床      |
| 卫材药业                         | Elenbecestat     | BACE 1                   | III 期临床      | III 期临床      |
| 罗氏制药                         | 克瑞殊单抗            | Aβ                       | III 期临床      | III 期临床      |
| 罗氏制药                         | 甘特殊单抗            | Aβ                       | III 期临床      | III 期临床      |
| 礼来制药/Vetter                  | Remternetug      | Aβ                       | III 期临床      | III 期临床      |
| 长春华洋/通化金马                    | 八氢氨吡啶            | AChE, BCHE               | III 期临床      | III 期临床      |
| 青岛黄海                         | 左黄皮酰胺            | -                        | II 期临床       | II 期临床       |
| 康缘药业                         | 氟诺哌齐             | AChE                     | II 期临床       | II 期临床       |
| 广州喜鹊医药                       | 美金刚硝酸酯-MN-08     | GRIN                     | II 期临床       | II 期临床       |
| V ivory on Therapeutics/先声药业 | Varoglutamstat   | Q PCT                    | II 期临床       | II 期临床       |
| 北京卓凯生物                       | ZK50561          | RAC 1                    | II 期临床       | II 期临床       |
| 海正药业                         | AD-35            | AChE                     | II 期临床       | II 期临床       |
| 诺华制药                         | Umibecestat      | BACE 1                   | I 期临床        | I 期临床        |
| 江苏先声                         | 美可比林             | AChE                     | I 期临床        | I 期临床        |
| 广东东阳光                        | HEC30654-AcOH    | HTR 6                    | I 期临床        | I 期临床        |
| 广东华南新药创制中心                   | 哌啶甲酮             | -                        | I 期临床        | I 期临床        |
| 恒瑞医药                         | SHR-1707         | Aβ                       | I 期临床        | II 期临床       |
| 北京先通                         | Fluorine18MK6240 | Tau                      | I 期临床        | I 期临床        |
| 润佳(苏州)医药                     | RP902            | Aβ                       | I 期临床        | I 期临床        |
| 山东新华制药                       | OAB-14           | -                        | I 期临床        | III 期临床      |
| 缔脉生物/Tau Rx                  | TRx0237          | Tau                      | 批准临床         | II 期临床       |
| 比利时杨森                        | JNJ63733657      | Tau                      | 批准临床         | 批准临床         |
| 信立泰                          | 气右美沙芬            | -                        | 批准临床         | 批准临床         |
| 北京质肽生物                       | ZT002            | GLP1R                    | 批准临床         | 批准临床         |
| 石药集团百克(山东)生物                 | TJ103            | GLP1R                    | 批准临床         | 批准临床         |
| 艾伯维                          | 乌帕替尼             | JAK 1                    | 批准临床         | 批准临床         |
| 北京贝来生物                       | BC-U001          | -                        | 准临床          | -            |

资料来源：Insight，中国银河证券研究院

## 四、药物获批驱动 AD 诊断需求，相关产业链有望充分受益

### （一）技术进步推动检验手段升级，AD 诊断由主观评估迈向精准检测

认知评估为阿尔茨海默病重要早期判别手段，但主观性相对较强。AD 认知评估主要包括定向力、记忆功能、言语功能、应用能力、注意力、知觉(视、听、感)和执行功能 7 个领域，一般使用临床量表来判断。经验化的量表一般通过标准化指标测量患者认知功能、行为症状，在不同评估者间重复使用，相对有一定的一致性和可比性，并跟踪患者病情变化和治疗效果。但量表仍相对存在一定主观性，不能作唯一诊断依据，还需结合临床表现、医学检查等评估工具，评估值须具备一定专业训练和经验，且无法全面反映病情，行为和心理症状等难以评估准确。目前常用的量表有：

- (1) 大体评估量表：如简易智能状态检查量表、蒙特利尔认知评估量表、7 min 筛查量表、AD 认知功能评价量表、长谷川痴呆量表、Mattis 痴呆量表、认知能力筛查量表等；
- (2) 分级量表：如临床痴呆评定量表和总体衰退量表；
- (3) 精神行为评定量表：如痴呆行为障碍量表、汉密尔顿抑郁量表、神经精神问卷；
- (4) 用于鉴别的量表：Hachinski 缺血量表。

表 10：主要 AD 临床评估量表

| 评估类型    | 测试名称                    | 特性                                         |
|---------|-------------------------|--------------------------------------------|
| 综合认知评估  | 简易精神状态检查(MMSE)          | 检出痴呆的性能较高，对 MCI 有可接受的准确性                   |
|         | 蒙特利尔认知评估(MoCA)          | 检出痴呆的敏感度高，特异度低，对 MCI 的性能中等                 |
|         | 安登布鲁克认知检查(ACE-R)        | 检出痴呆和 MCI 的性能较高                            |
|         | 阿尔茨海默病评估量表-认知(ADAS-cog) | 主要用于 AD 痴呆药物临床试验的结局评估（与 ADL 联用组成 iADRS 量表） |
| 单领域认知评估 | 中文版故事延迟回忆 (DSR)         | 检出情景记忆障碍的性能高                               |
|         | 中文版波士顿命名测试-30 项         | 检出语言障碍的性能中等                                |
|         | 画钟测试-复制图形 (CDT-CG)      | 检出视空间结构障碍的性能较高                             |
|         | 中文版连线测试-B(TMT-B)        | 检出执行功能障碍的性能较高                              |
| 行为评估    | 神经精神问卷(NPI)             | 检出精神行为障碍的性能中等                              |
| 功能评估    | 日常生活活动量表 (ADL)          | 检出生活功能障碍的性能高                               |

资料来源：田金洲等《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)》，中国银河证券研究院

**适应新检测技术手段发展，AD 诊断标准历经多次修订。**首个国际公认 AD 诊断标准发布于 1984 年，随着基础科学突破及病理规律趋于明晰，目前 AD 主要诊断标准已历经多次更新修订。2023 年阿尔茨海默病协会国际会议 (AAIC)、美国国家衰老研究院-阿尔茨海默协会 (NIA-AA) 发布最新修订 AD 指南草稿，更新传统生物标志物 ATN 系统，且采用更精细疾病分期方法，为 AD 精准治疗提供支持。诊断标准发展使得 AD 早发现、早诊断、早治疗成为可能，为治疗赢得宝贵时机。但该次修订未指定生物标志物参考值，确切标准应待日后学界研究明确，因此其给出 3 条防误诊保护性措施：1) 只有经严格验证生物标志物（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 11：AD 诊断标准发展历程

| 时间        | 名称                  | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1984      | 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      | 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，缺乏生物标记物特异性很差。                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1994      | DSM-IV-TR 标准        | 符合痴呆标准。<br>痴呆的发生和发展符合 AD 的特征：潜隐性起病、进行性恶化。<br>需排除其他原因导致的痴呆。<br>要求记忆或认知损害影响日常生活。                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2007/2010 | 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。不再依赖于尸检和痴呆的过程，纳入了痴呆前有症状的轻度认知障碍（MCI）阶段。<br>2010 年，更新 AD 相关几个关键概念，明确 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 | NIA-AA 指南           | 2011 年，将 AD 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，将 AD 诊断大大前移，这是 AD 诊断史上的一次飞跃。<br>2018 年，将生物标志物分为 A 组、T 组与 N 组，用于观察及干预性研究。                                                                                                                                                                   |
| 2014      | IWG-2 诊断标准          | 增加了与 AD 病理相一致的生物标志物检测。<br><b>核心诊断标准：</b> 具有早期、显著的情景记忆损害;包括患者本人或知情者报告的持续 6 个月以上的、缓慢进展的记忆力下降;存在海马类型遗忘综合征的客观依据。<br><b>体内 AD 病理改变的证据：</b> 脑液中 Aβ1-42 水平下降及 t-Tau 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。根据上述体内 AD 病理改变的依据，甚至可以实现无症状期 AD 的早期诊断<br><b>这一诊断标准的变化使得 AD 患者早期治疗成为可能。</b> |
| 2023      | 修订版 NIA-AA 指南（提案草案） | 将生物标志物分为三类：AD 核心生物标志物（A、T）、涉及其他神经退行性疾病的非特异性生物标志物（N、I）、非 AD 病理生物标志物（V、S）。<br>采用新的疾病分期方法：提供生物分期（a,b,c,d）和临床分期（0 期到 6 期）两套标准。                                                                                                                                                                                              |

资料来源：头豹研究院，NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease，中国银河证券研究院

**血液、体液、影像、基因测序为当下 AD 诊断主要诊断方法。**据《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南》及《阿尔茨海默病诊疗中国专家共识》，血液、体液、影像及基因测序为阿尔茨海默病主要诊断方法，目前在血液和 CSF 中都能可靠地测量的生物标志物是 Aβ、P-Tau、NfL 和 GFAP：①血液：血浆 Aβ 42/40、P-tau217、P-tau181、NfL、GFAP；②体液：脑脊液 Aβ 42、Aβ 42/Aβ 4P、P-tau217、P-tau181、T-tau、NfL、GFAP；③影像：MTA-MRI、MRI、Aβ-PET、FDG-PET、Tau-PET；④基因测序：致病基因（APP、PSEN1 或 PSEN2）、易感基因（APOE ε 4 等位基因）。在常用的 AD 检测技术中，神经影像及脑脊液技术成熟度较高，但前者单价较高且早期诊断效果差，后者侵入性强且不宜大范围推广。通过化学发光/酶联免疫/质谱方法的外周血检查技术有待进一步成熟，但具有较好的早期诊断效果及低单价，有望随着技术迭代逐步成为 AD 诊断主要方式并大范围推广。

表 12：主要 AD 检测技术对比

| 诊断方法     | 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    | 高   | 低          | 低       | 差      | 接受度高   | 高                   | 高<br>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） | 高   | 高(85%-90%) | 高(腰椎穿刺) | 中      | 接受度高   | 中                   | 中(1000-3000 元)                                | 相对成熟  |
| 外周血检查    | 低   | 中          | 低       | 高      | 接受度低   | 高<br>(化学发光/酶联免疫/质谱) | 低                                             | 初期    |

资料来源：头豹研究院，中国银河证券研究院

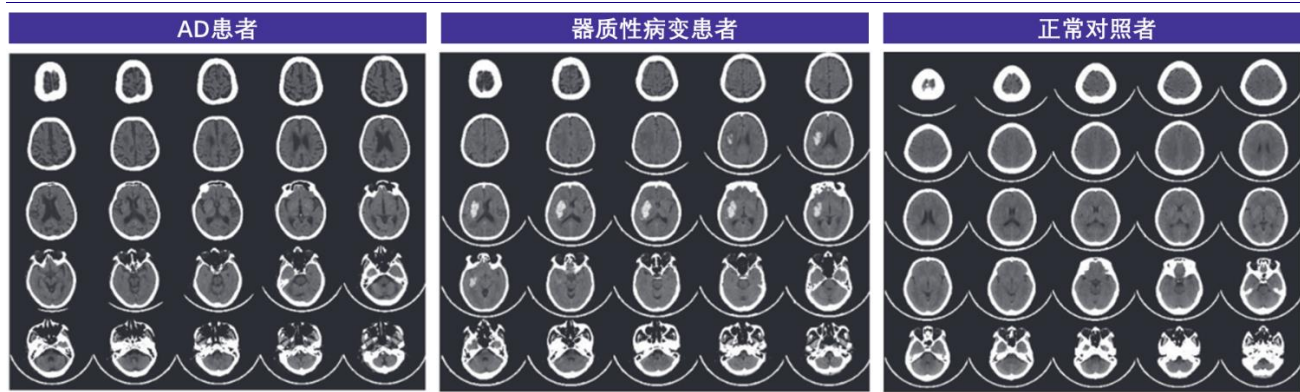


## （二）神经影像学：高端影像技术辅助区分及评估 AD 病程

高端影像技术检测为重要诊断方式，可用于区分痴呆类型及辅助评估 AD 病程。AD 主要影像学辅助检查方法包括电脑断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）、氢质子磁共振波谱成像（<sup>1</sup>H-MRS）、正电子发射断层显像（PET-CT）、单光子发射计算机断层扫描（SPECT-CT）等医学影像技术。结构影像学检查一方面可协助排除脑膜瘤、硬膜下出血等其他脑部疾病或痴呆亚型，另一方面可用于预测从轻微认知失调到阿尔茨海默症的转变；A $\beta$ -PET、tau-PET 等功能影像学检查可显示标记物质在脑中分布情况，进而辅助判断评估 AD 风险及病程。

▲ **CT 平扫：**诊断作用主要体现在排除其他疾病及评估并发症。据 CT 平扫结果基础研究统计，AD 多出现皮质萎缩、脑沟增宽、海马内侧脑脊液池增宽现象，但部分 VD 及 FTLTD 具有相似发生率，故统计学意义相对受限。因此 CT 对阿尔茨海默病具有一定诊断价值，但囿于清晰度及鉴别能力较低，AD 特征性病理变化无法在 CT 图像上直接观察到，故 CT 扫描往往用作初步排除性检查。

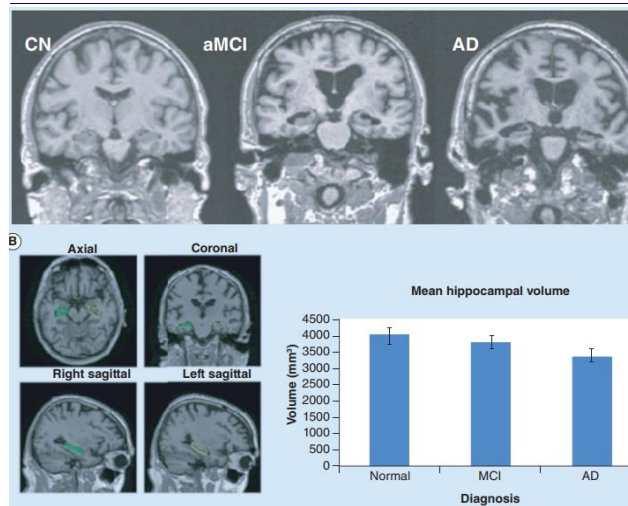
图24：AD 患者、器质性病变患者及正常对照者 CT 影像



资料来源：惠瑞等《基于深度学习的 CT 脑影像分类方法用于阿尔茨海默病的初步筛查》，中国银河证券研究院

▲ **MRI：**脑结构成像清晰，具备一定参考意义。据 MTA 评分结果，AD 患者早期 MRI 表现为内侧颞叶扣带回后部、颞顶叶皮质轻微萎缩，其中以颞叶内侧萎缩、全脑皮层萎缩为代表，可作为早期痴呆特异及敏感诊断，并在一定程度上可与 VD 及 FTLTD 区分。因此 MRI 可辅助医生对患者脑部结构评估及病理特征观察，进而实现 AD 诊断及病情进展估计，常用作 AD 早期诊断首选检查。

图25：通过结构 MRI 测量的阿尔茨海默病海马体积减少



资料来源：Elizabeth G Kehoe 等《Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease》，中国银河证券研究院

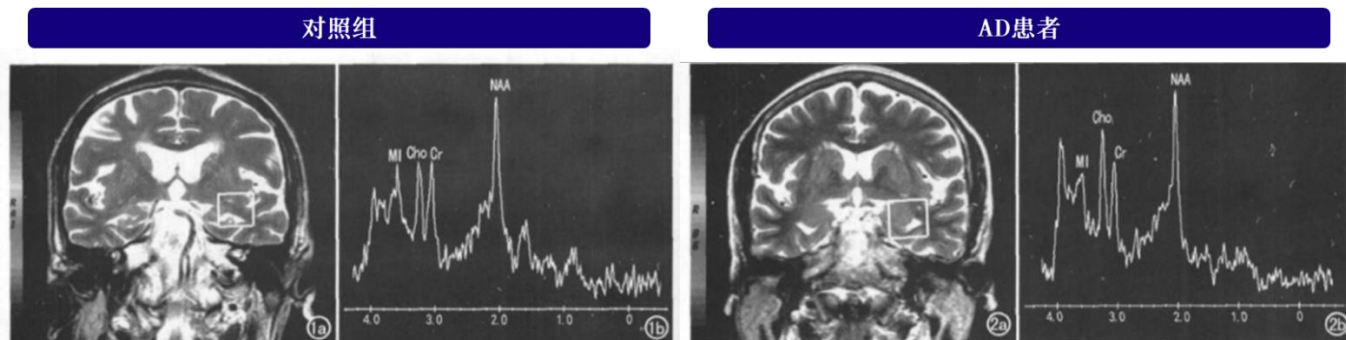
图26：正常组与 AD 组颅内结构标准化体积指标比较

|     | 海马结构      |           | 杏仁核       |           | 内嗅皮层      |           |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|     | 左侧        | 右侧        | 左侧        | 右侧        | 左侧        | 右侧        |
| 对照组 | 8.1 ± 0.8 | 8.3 ± 0.9 | 2.8 ± 0.2 | 2.9 ± 0.2 | 4.5 ± 0.4 | 4.4 ± 0.4 |
| AD组 | 5.3 ± 0.8 | 5.8 ± 0.8 | 1.9 ± 0.5 | 1.9 ± 0.5 | 2.4 ± 0.7 | 2.9 ± 0.6 |
| u   | 2.371     | 2.408     | 2.476     | 2.423     | 3.528     | 3.529     |

资料来源：Alzheimer 病的 MRI 定量研究，中国银河证券研究院

▲ **<sup>1</sup>H-MRS：通过检测脑部特定代谢物含量异常判断 AD 风险。**单体素 <sup>1</sup>H-MRS 能检测出脑内代谢物 NAA、Cho、Cr、MI 等。NAA 被认为只存在于神经元和轴突，是反映神经元活性的特异性指标。Cho 可反映细胞膜损害。Cr 在体内稳定作为内参评价其它各代谢物变化。MI 被认为是反映细胞毒性水肿神经胶质增生。研究表明，AD 患者在额叶及扣带回后部出现 MI / Cr 增高、突出波谱改变为额叶皮层和海马区 NAA 明显降低。

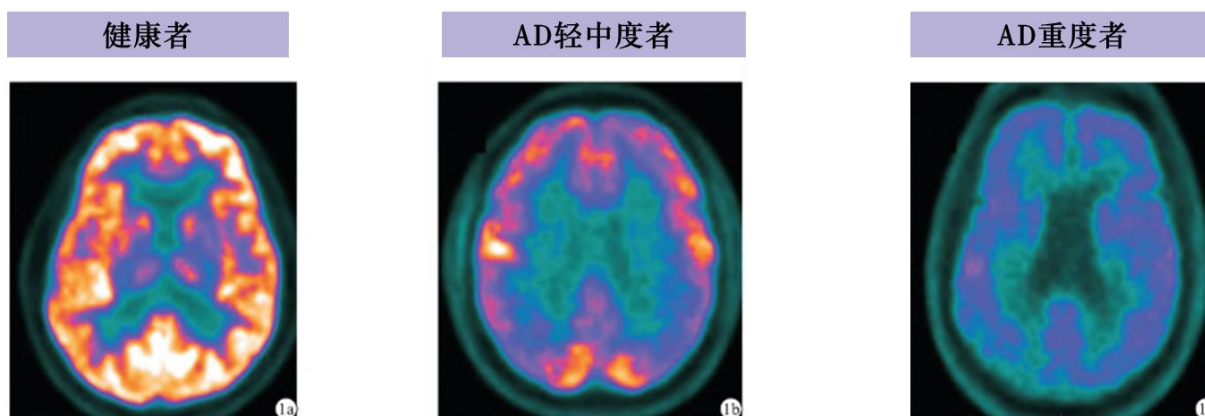
图27：对照组及 AD 患者 MRS 影像



资料来源：占传家等《阿尔茨海默病海马磁共振波谱研究》，中国银河证券研究院

▲ **PET-CT：具备 PET 和 CT 功能并有机整合，同时形成功能代谢和解剖形态成像，可提供更丰富病变信息，但价格昂贵且可开展医院有限。**PET-CT 通过应用不同示踪剂，能无创性在分子和细胞水平对不同生物标志物进行定位和定量，从多个角度反映 AD 患者病理改变情况。PET-CT 在 AD 诊断中仍存一定局限性，主要体现在：一方面 PET-CT 无法精准评估 AD 病人病情严重程度，另一方面无法确凿性判断 AD，此外单次影像价格一般超 1 万元且仅有少部分医院具有相关设备，推广难度加大。目前基于三种靶标的经典 PET 显像已用于临床：①Aβ-PET：体现 Aβ 在脑中分布情况；②tau-PET：测定病理性错误折叠 Tau 蛋白；③FDG-PET：测量脑中葡萄糖代谢水平。

图28：健康者、AD 轻中度者及 AD 重度者 PET-CT 影像



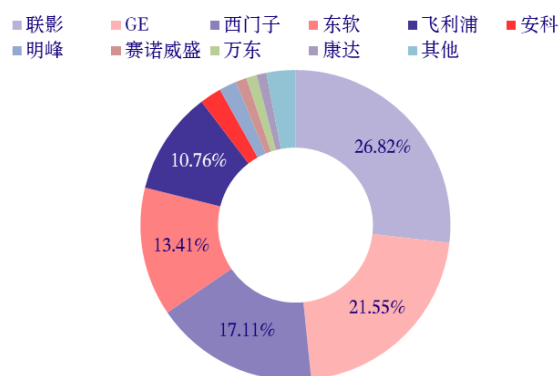
资料来源：惠瑞等《基于深度学习的 CT 脑影像分类方法用于阿尔茨海默病的初步筛查》，中国银河证券研究院

▲ **SPECT-CT：同时提供精确病变解剖结构和功能、代谢改变信息。**SPECT-CT 为单光子发射型计算机断层显像仪和 CT 联合应用的多模态影像设备，该设备需在人体提前引入放射性药物，经转运和代谢后，运用 SPECT 机对病变部位放射性浓度监测，利用计算机进行成像，与正常部位进行对比，具有准确度高的优点。

神经影像学产业链主要包括设备及显像剂，国产化率提升空间较大。

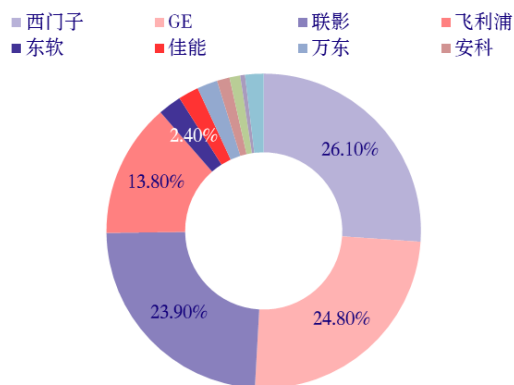
**设备方面：**①CT：国产化率相对较高，国产销售数量已超过进口厂商。2022 年联影医疗以 26.82% 的销售数量份额居于榜首，但从金额来看，仍以 22.32% 的份额低于占据 28% 份额的 GE。②MRI：2022 年国内销量约 2,000 台，配置证放开后超导磁共振取代永磁磁共振的确定性强，高端 3.0T 超过 1.5T 成为新主力，但目前 3.0T 进口厂商份额相对较高，西门子、GE 医疗分别以 33.3%、24.7% 的份额位居第一、第二，联影医疗以 23.3% 的份额居于第三位，1.5T 磁共振市场国产厂商份额较高（联影医疗 24.9%）。③PET-CT：2022 年，我国各级医疗机构共配置 PET/CT 不到 200 台，国产品牌占据半壁江山，据卫健委《2018—2020 年大型医用设备配置规划数量分布表(调整后)》，计划十四五前，全国规划配置 884 台 PET/CT（其中新增 551 台）。从 2022 年市场份额来看，联影医疗（33.3%）、GE 医疗（21.9%）、西门子医疗（21.6%）分别占据前三位。

图29：2022 年中国 CT 销售数量市场格局



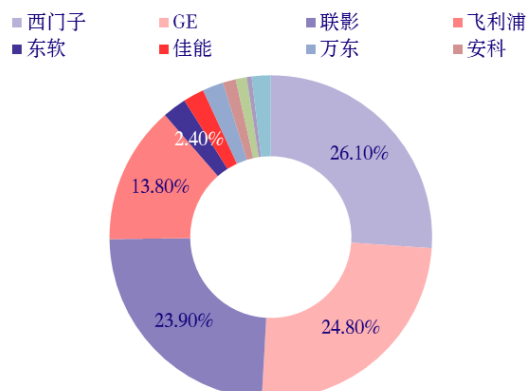
资料来源：2022 年 CT 公开招标采购数据，中国银河证券研究院

图31：2022 年中国 MRI 市场格局



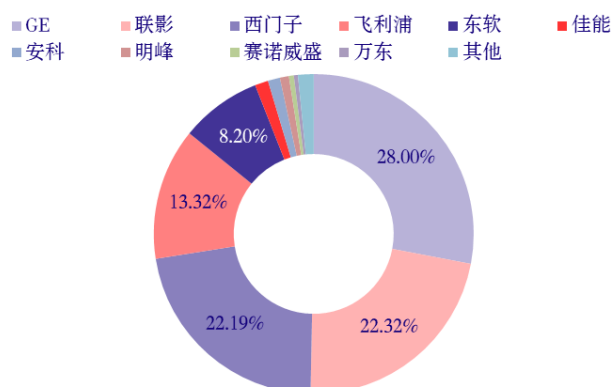
资料来源：医工研习社，中国银河证券研究院

图33：2022 年中国 MRI 市场格局（3.0T）



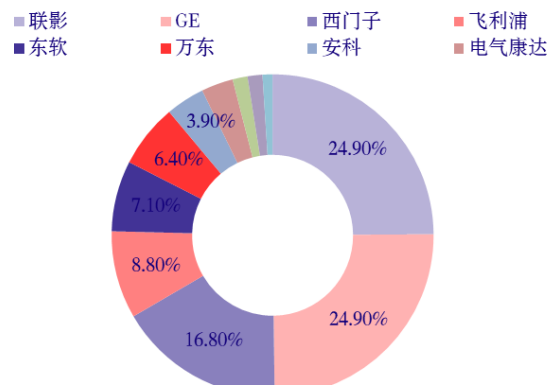
资料来源：医工研习社，中国银河证券研究院

图30：2022 年中国 CT 销售金额市场格局



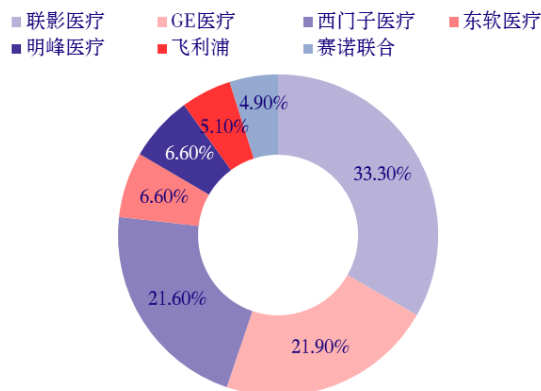
资料来源：2022 年 CT 公开招标采购数据，中国银河证券研究院

图32：2022 年中国 MRI 市场格局（1.5T）



资料来源：医工研习社，中国银河证券研究院

图34：2022 年中国 PET-CT 市场格局



资料来源：医工研习社，中国银河证券研究院



从设备单价来看，国产 16 排 CT < 400 万元，进口产品约 4-500 万元；MRI（3.0T）单价 > 1,500 万元；PET-CT 单机价格 > 1,000 万元。

#### 显像剂方面：

**海外获批显像剂：**① A $\beta$ -PET：最早的 A $\beta$ -PET 显像剂是 11C 标记的匹兹堡 B 复合物，此外还存在 3 种 18F 标记的显像剂（即 AV-45，商品名 Amyvid，礼来）、flutemetamol（即 GE067，商品名 VizamyI，GE 医疗）、florbetaben（即 AV-1，商品名 NeuraCeq，欧洲生命分子成像公司）；② Tau-PET：2020 年，FDA 批准第一款可与 tau 蛋白结合的显像剂 18F-flortaucipir（商品名 Tauvid，礼来），该产品可通过 PET 检测 tau 积聚及其在大脑分布。

**中国获批显像剂：**① A $\beta$ -PET：国内的先通医药于 2017 年获 Neuraceq 中国开发和销售授权，2023 年 9 月 15 日，其欧韦宁氟[18F]贝他苯注射液率先获 NMPA 批准，是国内首个获批用于 AD 诊断的 A $\beta$ -PET 显像剂。② Tau-PET：2020 年，新旭医药的 Tau-PET 示踪剂 18F-APN-1607 的临床试验申请获得 NMPA 受理。③ 其他 PET 显像剂：东诚药业、中国同辐和江苏华益拥有 <sup>18</sup>F-FDG（<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖）生产销售批文。

表 13：国内外 PET 显像剂获批情况

| 种类             | 海外                                     |            |      | 国内                                     |      |                                                 |
|----------------|----------------------------------------|------------|------|----------------------------------------|------|-------------------------------------------------|
|                | 试剂                                     | 公司         | 获批时间 | 试剂                                     | 公司   | 获批时间                                            |
| A $\beta$ -PET | Amyvid（ <sup>18</sup> F-florbetapir）   | 礼来         | 2012 | NeuraCeq（ <sup>18</sup> F-florbetaben） | 先通医药 | 2023 年 9 月 15 日<br>（国内首个获批的 A $\beta$ -PET 显像剂） |
|                | VizamyI（ <sup>18</sup> F-flutemetamol） | GE 医疗      | 2013 |                                        |      |                                                 |
|                | NeuraCeq（ <sup>18</sup> F-florbetaben） | 欧洲生命分子成像公司 | 2014 |                                        |      |                                                 |
| Tau-PET        | Tauvid（ <sup>18</sup> F-flortaucipir）  | 礼来         | 2020 | <sup>18</sup> F-APN-1607               | 新旭医药 | 2020 年获批开展临床 III 期试验                            |

资料来源：各公司公告，中国银河证券研究院

表 14：东诚药业 PET-CT 及 SPECT 相关核素药物

| 种类     | 核素药物                        |
|--------|-----------------------------|
| PET-CT | <sup>18</sup> F-FDG 氟代脱氧葡萄糖 |
|        | 氟化钠（ <sup>18</sup> F-NaF）   |
|        | Tau 蛋白正电子摄影示踪剂              |
| SPECT  | 锝[99mTc]标显像剂                |
|        | 注射用亚锡替曲膦                    |

资料来源：东诚药业公司公告，中国银河证券研究院



### （三）体外诊断：生物标志物精准检测标准较高，高端诊断试剂市场格局良好

血液和脑脊液为 AD 体外诊断主要样本，但分别面临难采样、丰度低问题。据阿尔茨海默病协会国际会议（AAIC）公布的最新 AD 诊断指南草案，生物标志物主要分为三大类：1）核心生物标记物： $A\beta$ 、tau 蛋白；2）其他神经退行性疾病非特异性生物标志物：神经元变形/损伤、炎症/免疫相关；3）非病理生物标志物。常用的体液及对应标注物主要包括：①血液：血浆  $A\beta$  42/40、P-tau217、P-tau181、NfL、GFAP；②体液：脑脊液  $A\beta$  42、 $A\beta$  42/ $A\beta$  4P、P-tau217、P-tau181、T-tau、NfL、GFAP。从样本形式来看，脑脊液检查具有较高诊断准确性，MCI 期敏感度和特异性可达 85-90%，但活体脑组织取样/脑脊液检测方式需腰椎穿刺，伴有创伤且疼痛，不适合用于早期筛查或体检。血液采集普及度高、易采集、易于重复取样，但同时具有低丰度、检测灵敏度要求极高的特点。

表 15：常用体液标志物检测技术对比

| 诊断方法                         | 特点                                             | 优点                                       | 缺点                  |
|------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
| 酶联免疫（ELISA）                  | 检测 AD 标志物的经典方法                                 | 临床上广泛使用                                  | 无多路复用能力，需要大量样品，非自动化 |
| 单分子阵列（Simoa）                 | 一种数字 ELISA，通过以数字方式确定分析物浓度，而不测量总模拟信号            | 自动化，高通量，可以在非常低的浓度下测量蛋白质，比传统方法灵敏度高 1000 倍 | 价格高，耗时长             |
| 免疫沉淀质谱法（IP-MS）和液相色谱质谱（LC-MS） | 结合了免疫沉淀和质谱法                                    | 基于质谱法（MS）的方法具有更高的精度                      | 价格高，不能广泛大量使用        |
| Elecsys 免疫分析                 | 基于抗体的技术，在干净的血浆上进行，不需要任何清理或预处理步骤。实验室间和批次间的可变性低。 | 完全自动化，高通量，高精度，可靠性高                       | 价格高，不能很好的检测小分子      |
| MSD (Meso Scale Discovery)   | 一种电化学发光技术                                      | 超灵敏检测，多路复用，与 ELISA 一致性高，动态范围更宽           | 价格昂贵，不能广泛大量使用，重复性差  |

资料来源：Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Review of Available Assays, Recent Developments, and Implications for Clinical Practice, 中国银河证券研究院

AD 诊断市场空间广阔，国内试剂盒集中在外周血抗体检测。据头豹研究院测算，2020 年中国 AD 诊断市场规模已由 2016 年的 191.3 亿元上升至 217.5 亿元，并有望于 2025 年增长至 260.2 亿元，老龄化加深、预期寿命提升是市场规模提升的主要驱动力，随着疾病关注度提升推动定期筛查意识增强，远期 AD 诊断市场规模有望达到千亿元以上。近年国内获批较多血液 AD 检测试剂盒及部分基于尿液样本的 AD 检测试剂盒，诊断技术多为化学发光、免疫层析、酶联免疫等，但传统免疫法相对检测范围窄、灵敏度低、易受蛋白结合干扰（存在交叉反应）、通量低、新型标志物拓展困难，故未来精准度、灵敏性提升是外周血检测推广的关键所在。

质谱法/单分子免疫检测或为未来 AD 诊断技术的更优解。1）质谱法：质谱法可在个体早期识别 AD 方面具有更高精度，与免疫法相比具有灵敏度高、低值结果稳定、特异性高（预处理去除干扰蛋白）、可实现多物质同时检测、通量高、新标志物开发潜力大等优点。2）单分子免疫检测：灵敏性性能高于传统免疫检测 1,000 倍以上，被认为是下一代免疫检测技术，是开发低丰度新型生物标志物临床应用的工具。

目前市面暂无显著领先产品，AD 诊断试剂竞争格局较好。从已获批产品来看，AD 获证产品多集中采用传统免疫平台，未来随着更精准的质谱法等试剂盒获批、联合检测法应用、更多 AD 治疗药物获批，AD 诊断行业发展潜力巨大，市场空间或将进一步扩容。

表 16：国内获批阿尔茨海默早诊试剂

| 批准日期       | 注册证编号            | 注册人名称            | 产品名称                                                                                                                               | 检测样本 |
|------------|------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 2023-09-21 | 皖械注准 20232400178 | 安徽伊普诺康生物技术股份有限公司 | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42 检测试剂盒（磁微粒化学发光法）                                                                                               | 血液   |
| 2023-09-21 | 皖械注准 20232400179 | 安徽伊普诺康生物技术股份有限公司 | 人磷酸化 Tau-181 蛋白检测试剂盒（磁微粒化学发光法）                                                                                                     | 血液   |
| 2023-09-21 | 皖械注准 20232400177 | 安徽伊普诺康生物技术股份有限公司 | 阿尔茨海默相关神经丝蛋白检测试剂盒（磁微粒化学发光法）                                                                                                        | 尿液   |
| 2023-08-31 | 湘械注准 20232400815 | 湖南永和阳光生物科技股份有限公司 | $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42（A $\beta$ 1-42）测定试剂盒（磁微粒化学发光法）                                                                                  | 血液   |
| 2023-08-31 | 湘械注准 20232400816 | 湖南永和阳光生物科技股份有限公司 | 磷酸化 tau-181 蛋白（p-tau-181）测定试剂盒（磁微粒化学发光法）                                                                                           | 血液   |
| 2023-07-28 | 苏械注准 20232400135 | 南京岚煜生物科技有限公司     | 阿尔茨海默相关神经丝蛋白检测试剂盒（干式荧光免疫层析法）                                                                                                       | 尿液   |
| 2023-07-26 | 苏械注准 20232400087 | 南京岚煜生物科技有限公司     | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42 检测试剂盒（干式荧光免疫层析法）                                                                                              | 血液   |
| 2023-07-26 | 苏械注准 20232400086 | 南京岚煜生物科技有限公司     | 人磷酸化 tau-181 蛋白检测试剂盒（干式荧光免疫层析法）                                                                                                    | 血液   |
| 2023-07-19 | 湘械注准 20232400631 | 湖南常津生物科技有限公司     | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42（A $\beta$ 1-42）检测试剂盒（酶联免疫法）                                                                                   | 血液   |
| 2023-07-05 | 桂械注准 20232400138 | 广西艾珏生物科技有限公司     | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42 检测试剂盒（化学发光免疫分析法）                                                                                              | 血液   |
| 2023-07-05 | 桂械注准 20232400139 | 广西艾珏生物科技有限公司     | 人磷酸化 tau-181 检测试剂盒（化学发光免疫分析法）                                                                                                      | 血液   |
| 2023-06-16 | 桂械注准 20232400120 | 广西艾珏生物科技有限公司     | 阿尔茨海默相关神经丝蛋白检测试剂盒（化学发光免疫分析法）                                                                                                       | 尿液   |
| 2023-05-22 | 津械注准 20232400120 | 天津鸿宇泰生物科技有限公司    | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白（A $\beta$ 1-42）测定试剂盒（磁微粒化学发光免疫分析法）                                                                                 | 血液   |
| 2023-05-22 | 津械注准 20232400121 | 天津鸿宇泰生物科技有限公司    | 人磷酸化 P-tau-181 测定试剂盒（磁微粒化学发光免疫分析法）                                                                                                 | 血液   |
| 2023-05-15 | 湘械注准 20232400418 | 彩科（长沙）生物科技有限公司   | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42（A $\beta$ 1-42）检测试剂盒（数字酶联免疫法）                                                                                 | 血液   |
| 2023-05-15 | 湘械注准 20232400417 | 彩科（长沙）生物科技有限公司   | 人磷酸化 Tau-181 蛋白（pTau-181）检测试剂盒（数字酶联免疫法）                                                                                            | 血液   |
| 2023-05-12 | 津械注准 20232400101 | 天津鸿宇泰生物科技有限公司    | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白（A $\beta$ 1-42）/人磷酸化 P-tau-181 测定试剂盒（荧光免疫层析法）                                                                      | 血液   |
| 2023-03-27 | 湘械注准 20232400284 | 长沙纽康度生物科技有限公司    | S100- $\beta$ 蛋白（S100- $\beta$ ）/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） | 血液   |
| 2023-01-10 | 赣械注准 20232400002 | 江西赛基生物技术有限公司     | A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40/Tau-p-Tau-181/ $\alpha$ -synuclein 联合检测试剂盒（流式荧光发光法）                                                  | 血液   |
| 2022-07-06 | 湘械注准 20202401261 | 湖南乾康科技有限公司       | 尿液 $\beta$ 淀粉样蛋白检测试剂盒（胶体金侧向免疫层析法）                                                                                                  | 尿液   |
| 2021-12-29 | 闽械注准 20212400265 | 福建亿彤生物科技有限公司     | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42（A $\beta$ 1-42）检测试剂盒（荧光免疫层析法）                                                                                 | 血液   |
| 2021-12-29 | 闽械注准 20212400265 | 福建亿彤生物科技有限公司     | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42 检测试剂盒（磁微粒化学发光法）                                                                                               | 血液   |
| 2021-05-26 | 湘械注准 20212400829 | 湖南仁迈生物科技有限公司     | $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42 测定试剂盒（化学发光免疫分析法）                                                                                                | 血液   |
| 2021-04-20 | 闽械注准 20212400117 | 福建亿彤生物科技有限公司     | 人 $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42（A $\beta$ 1-42）检测试剂盒（酶联免疫法）                                                                                   | 血液   |
| 2021-04-20 | 闽械注准 20212400119 | 福建亿彤生物科技有限公司     | 人磷酸化 tau-181 蛋白检测试剂盒（酶联免疫法）                                                                                                        | 血液   |
| 2021-04-08 | 粤械注准 20212400562 | 深圳市安群生物工程有限公司    | 阿尔茨海默相关神经丝蛋白（AD7C-NTP）测定试剂盒（荧光层析法）                                                                                                 | 尿液   |
| 2021-04-08 | 粤械注准 20212400561 | 深圳市安群生物工程有限公司    | 阿尔茨海默相关神经丝蛋白（AD7C-NTP）测定试剂盒（化学发光法）                                                                                                 | 尿液   |
| 2021-01-06 | 粤械注准 20212400023 | 深圳市安群生物工程有限公司    | $\beta$ 淀粉样蛋白 1-42（A $\beta$ 1-42）测定试剂盒（化学发光法）                                                                                     | 血液   |

资料来源：NMPA，中国银河证券研究院

除以上主流诊断方式外，临床中其他检查方式包括：1）**电生理检查**：AD 患者脑电图主要表现为  $\alpha$  波幅降低，频率并无明显减慢，部分 AD 患者脑电图存在高波幅的  $\delta$  波、 $\theta$  波和（或）低频  $\beta$  波，P400 及 N400 可出现波幅减低及潜伏期延长，但诊断的特异性较低。2）**基因学检测**：通过组合的基因标志物预测个体 AD 易感性，AD 患者脑内存在广泛微小 RNA（miRNA）表达失调。

## （四）主要上市公司及相关诊断产品

▲ **金域医学（603882.SH）：已形成完整 AD 全病程检测服务，协助临床实现 AD 全病程管理。**

2022 年，金域医学率先推出外周血 p-Tau181 检测项目，基于超灵敏单分子免疫平台及化学发光平台，仅需少量外周血样本，即可进行阿尔茨海默病早筛，减轻老年人有创采样负担，有效提高筛查率，助力 AD 防治前移。随着 p-Tau181 检测服务引入，公司已形成完整 AD 全病程检测服务，可提供阿尔茨海默病 A $\beta$  42、A $\beta$  40、A $\beta$  42/40 比值、tau 蛋白，神经丝轻链蛋白 NfL、APOE 基因多态性等多个项目，覆盖 AD 诊疗全流程，协助临床实现 AD 全病程管理。

表 17：金域医学 AD 诊断相关产品

| 应用场景    | 项目名称                                                                              | 检测平台             | 样本需求    |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------|
| AD 风险检测 | 阿尔茨海默病易感基因 APOE 多态性检测                                                             | 荧光 PCR 法         | 外周血     |
|         | p-tau 181 检测                                                                      | 单分子免疫阵列分析        | 外周血     |
|         |                                                                                   | 化学发光法            | 外周血     |
| AD 早筛检测 | 阿尔茨海默病外周血四项（p-tau181、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42、A $\beta$ 42/ A $\beta$ 40 比值）     | 单分子免疫阵列分析        | 外周血     |
|         | 阿尔茨海默病外周血五项（p-tau181、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42、A $\beta$ 42/ A $\beta$ 40 比值、NfL） | 单分子免疫阵列分析        | 外周血     |
|         | 阿尔茨海默相关神经丝蛋白(AD7C-NTP)                                                            | 化学发光法            | 尿液      |
| 脑损伤检测   | 神经丝轻链蛋白 NfL                                                                       | 单分子免疫阵列分析        | 外周血     |
|         | 胶质纤维酸性蛋白 GFAP                                                                     | 单分子免疫阵列分析        | 外周血     |
| AD 诊断检测 | 阿尔茨海默病辅助诊断四项(A $\beta$ 1-42、A $\beta$ 1-40、A $\beta$ 1-42/AB 1-40、T-Tau、P-Tau)    | 酶联免疫吸附法          | 脑脊液     |
|         | 阿尔茨海默病辅助诊断五项(A $\beta$ 1-42、A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40T-Tau、P-Tau、ApoE 基因型)    | 酶联免疫吸附法、荧光 PCR 法 | 脑脊液、外周血 |

资料来源：金域医学公司官网，中国银河证券研究院

▲ **迪安诊断（300244.SZ）：围绕 IP-MS 等平台，组合 A $\beta$ / P-tau/APOE 形成精准解决方案。**

**产品线布局：**A $\beta$  40、A $\beta$  42、P-tau181、P-tau217、Ptau231、T-tau、NFL、GFAP、 $\alpha$ -syn、BNDF、APOE 等基因。

**检测平台：**IP-LC-MS/MS、单分子免疫检测、酶联免疫法

表 18：迪安诊断 AD 检测相关项目

| 项目名称                                                  | 检测平台       | 样本需求    |
|-------------------------------------------------------|------------|---------|
| 阿尔茨海默相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)                                | 化学发光法      | 尿液      |
| 阿尔茨海默症 4 项（A $\beta$ 1-42、A $\beta$ 1-40、t-Tau、p-Tau） | 酶联免疫吸附法    | 脑脊液     |
| 阿尔茨海默症 4 项+ 281AD 相关基因                                | 酶联免疫吸附法+测序 | 脑脊液、外周血 |
| 阿尔茨海默症 2 项检测+痴呆与认知障碍 panel                            | 酶联免疫吸附法+测序 | 外周血     |
| 阿尔茨海默症个性化用药 3 基因检测                                    | 核酸质谱法      | 外周血     |

资料来源：迪安诊断公司官网，中国银河证券研究院

▲ **热景生物 (688068.SH): 布局 AD 治疗药物及差异性检测试剂盒, 已在临床前研究和开发取得较大进展。**

2023 年 7 月 19 日, 热景生物发布公告称, 为进一步优化公司业务布局, 拓展公司在生物创新药领域的发展战略, 公司拟联合战略投资企业舜景医药共同出资 4,000 万元对智源生物进行增资, 其中公司以自有资金 3,500 万元对智源生物进行增资, 增资后公司将持有智源生物 23.13% 股权。智源生物专注于生物创新药和诊断试剂研发, 其自主研发的具有独特抗原表位的治疗阿尔兹海默病 (AD) 的抗淀粉样蛋白聚集体特异性抗体, 已在临床前研究和开发方面取得较大进展

阿尔茨海默病(AD)检测试剂方面, 公司及参股公司智源医药均有布局, 其中公司在 AD 检测方面的检测指标主要为 Tau 蛋白系列检测试剂盒, 另有阿尔茨海默相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)检测试剂盒、阿尔茨海默症相关淀粉样蛋白 42 (A2 茨海) 检测试剂盒等在研, 共 4 种。

▲ **诺唯赞 (688105.SH): 基于化学发光法的 AD 检测项目进展顺利**

据公司公告, 公司体外诊断事业部基于化学发光平台的阿尔茨海默症检测项目于 2020 年立项(以外周血为检测样本), 包括阿尔茨海默病核心生物标志物和神经退行性疾病非特异性生物标志物共 5 项检测指标, 已有 3 项检测指标完成试剂开发和内部验证工作, 预计于 2023Q4 开展客户测试验证与型式检测。

▲ **亚辉龙 (688575.SH): 全新阿尔茨海默症检测指标开发中**

公司与中科院物理所阎锡蕴院士合作开发的 CD146 是全新阿尔茨海默症检测指标, 目前在脑损伤 (阿尔茨海默症)、自身免疫和生殖领域三个方向展现较大诊断潜力, 已与宣武医院、北京大学第一医院、郑州大学第一附属医院就其临床价值展开深入合作。据公司披露, 从现有 ROC 受试者曲线分析看, CD146 在诊断阿尔茨海默症的效力值较高, 并且与现有指标  $\beta$  淀粉样蛋白, tau 蛋白等有非常高相关性。CD146 首个注册证 (非阿尔茨海默症方向) 正申报中, 同时公司还有  $\beta$  1-42, T-tau, p-181 的脑脊液和血液检测项目处于加速开发中。



## 五、投资建议

阿尔茨海默病患者基数庞大，对应治疗及诊断市场空间广阔，近期 FDA 新药获批引起较大关注，国内新药及诊断试剂研发及获批亦有望加速落地，建议关注 AD 相关产业链：

- 1) **诊断服务**：金域医学、迪安诊断等；
- 2) **创新药**：恒瑞医药、先声药业等；
- 3) **影像及体外诊断**：东诚药业、亚辉龙、热景生物、诺唯赞等。

## 六、风险提示

1. 产品研发进展不及预期的风险；
2. 价格下降的风险；
3. 政策不确定的风险；
4. 市场竞争加剧的风险。

## 图表目录

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| 图 1: 我国 65 岁以上人口数量及占比 (2021-2050E) .....                   | 4  |
| 图 2: 未来 30 年 AD 患者人数及患病率预测 .....                           | 4  |
| 图 3: AD 发病机制假说图谱 .....                                     | 4  |
| 图 4: $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 异常沉积学说示意图 .....           | 5  |
| 图 5: Tau 蛋白过度磷酸化学说示意图 .....                                | 5  |
| 图 6: APP 淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 和 $A\beta$ 结构域的结构 .....           | 6  |
| 图 7: AD 乙酰胆碱能损伤学说示意图 .....                                 | 6  |
| 图 8: 阿尔茨海默病病程发展阶段 .....                                    | 7  |
| 图 9: 阿尔茨海默病理级联反应中生物标志物动力学 .....                            | 8  |
| 图 10: 阿尔茨海默病临床轨迹模型 .....                                   | 8  |
| 图 11: Lecanemab 预计 2023Q4 国内获批 .....                       | 9  |
| 图 12: Lecanemab 独特的双重作用机制 .....                            | 9  |
| 图 13: Leqembi 主要终点情况 .....                                 | 11 |
| 图 14: Leqembi 次要终点情况 .....                                 | 11 |
| 图 15: Lecanemab 皮下注射比静脉注射清除更多淀粉样蛋白 .....                   | 11 |
| 图 16: 皮下注射的全身性注射反应显著低于静脉注射 .....                           | 12 |
| 图 17: 到 2024Q1 Leqembi 将供美国 1 万人用药 .....                   | 12 |
| 图 18: Leqembi 2023 财年收入有望达到 100 亿日元 .....                  | 12 |
| 图 19: 针对淀粉样蛋白级联的多个阶段进行疾病修饰 .....                           | 13 |
| 图 20: TRAILBLAZER-ALZ 2 基线到 76 周时 iADRS 和 CDR-SB 的变化 ..... | 14 |
| 图 21: TRAILBLAZER-ALZ 2 $A\beta$ 病理的变化情况 .....             | 14 |
| 图 22: 2023 年全球 AD 在研药物管线 (截至 2023 年 1 月) .....             | 16 |
| 图 23: 针对 AD 的 III 期药物分布情况 .....                            | 17 |
| 图 24: AD 患者、器质性病变患者及正常对照者 CT 影像 .....                      | 20 |
| 图 25: 通过结构 MRI 测量的阿尔茨海默病海马体积减少 .....                       | 20 |
| 图 26: 正常组与 AD 组颅内结构标准化体积指标比较 .....                         | 20 |
| 图 27: 对照组及 AD 患者 MRS 影像 .....                              | 21 |
| 图 28: 健康者、AD 轻度者及 AD 重度者 PET-CT 影像 .....                   | 21 |
| 图 29: 2022 年中国 CT 销售数量市场格局 .....                           | 22 |
| 图 30: 2022 年中国 CT 销售金额市场格局 .....                           | 22 |
| 图 31: 2022 年中国 MRI 市场格局 .....                              | 22 |
| 图 32: 2022 年中国 MRI 市场格局 (1.5T) .....                       | 22 |
| 图 33: 2022 年中国 MRI 市场格局 (3.0T) .....                       | 22 |
| 图 34: 2022 年中国 PET-CT 市场格局 .....                           | 22 |

## 表格目录

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 表 1: 痴呆症分型及占比 .....                              | 3  |
| 表 2: 阿尔茨海默病与血管性痴呆鉴别 .....                        | 3  |
| 表 3: 2019 年中国因 AD 导致死亡人数及死亡率 .....               | 4  |
| 表 4: A $\beta$ 的多种存在形式 .....                     | 10 |
| 表 5: 抑制 ELISA 分析三种药物与 A $\beta$ 不同存在形式的结合力 ..... | 10 |
| 表 6: TRAILBLAZER-ALZ 2 不良事件汇总 .....              | 15 |
| 表 7: Lilly 和 Biogen 的 AD 药物临床数据整理 .....          | 15 |
| 表 8: 已获得 FDA 批准上市的阿尔茨海默病疗法 .....                 | 16 |
| 表 9: 国内 AD 新药临床进展 .....                          | 17 |
| 表 10: 主要 AD 临床评估量表 .....                         | 18 |
| 表 11: AD 诊断标准发展历程 .....                          | 19 |
| 表 12: 主要 AD 检测技术对比 .....                         | 19 |
| 表 13: 国内外 PET 显像剂获批情况 .....                      | 23 |
| 表 14: 东诚药业 PET-CT 及 SPECT 相关核素药物 .....           | 23 |
| 表 15: 常用体液标志物检测技术对比 .....                        | 24 |
| 表 16: 国内获批阿尔茨海默早诊试剂 .....                        | 25 |
| 表 17: 金域医学 AD 诊断相关产品 .....                       | 26 |
| 表 18: 迪安诊断 AD 检测相关项目 .....                       | 26 |



## 分析师承诺及简介

本人承诺以勤勉的执业态度，独立、客观地出具本报告，本报告清晰准确地反映本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告的具体推荐或观点直接或间接相关。

**程培**，上海交通大学生物化学与分子生物学硕士，7年医学检验行业+6年医药行业研究经验，公司研究深入细致，对医疗行业政策和市场营销实务非常熟悉。此前作为团队核心成员，获得2022年新财富最佳分析师医药行业第4名、2021年新财富最佳分析师医药行业第5名、上海证券报最佳分析师第2名，2020年新财富最佳分析师医药行业入围，2019年“金牌分析师”医药行业第1名，2018年第一财经最佳分析师医药行业第1名等荣誉。

## 评级标准

### 行业评级体系

未来6-12个月，行业指数相对于基准指数（沪深300指数）

推荐：预计超越基准指数平均回报20%及以上。

谨慎推荐：预计超越基准指数平均回报。

中性：预计与基准指数平均回报相当。

回避：预计低于基准指数。

### 公司评级体系

未来6-12个月，公司股价相对于基准指数（沪深300指数）

推荐：预计超越基准指数平均回报20%及以上。

谨慎推荐：预计超越基准指数平均回报。

中性：预计与基准指数平均回报相当。

回避：预计低于基准指数。

## 免责声明

本报告由中国银河证券股份有限公司（以下简称银河证券）向其客户提供。银河证券无需因接收人收到本报告而视其为客户。若您并非银河证券客户中的专业投资者，为保证服务质量、控制投资风险、应首先联系银河证券机构销售部门或客户经理，完成投资者适当性匹配，并充分了解该项服务的性质、特点、使用的注意事项以及若不当使用可能带来的风险或损失。

本报告所载的全部内容只提供给客户做参考之用，并不构成对客户投资咨询建议，并非作为买卖、认购证券或其它金融工具的邀请或保证。客户不应单纯依靠本报告而取代自我独立判断。银河证券认为本报告资料来源是可靠的，所载内容及观点客观公正，但不担保其准确性或完整性。本报告所载内容反映的是银河证券在最初发表本报告日期当日的判断，银河证券可发出其它与本报告所载内容不一致或有不同结论的报告，但银河证券没有义务和责任去及时更新本报告涉及的内容并通知客户。银河证券不对因客户使用本报告而导致的损失负任何责任。

本报告可能附带其它网站的地址或超级链接，对于可能涉及的银河证券网站以外的地址或超级链接，银河证券不对其内容负责。链接网站的内容不构成本报告的任何部分，客户需自行承担浏览这些网站的费用或风险。

银河证券在法律允许的情况下可参与、投资或持有本报告涉及的证券或进行证券交易，或向本报告涉及的公司提供或争取提供包括投资银行业务在内的服务或业务支持。银河证券可能与本报告涉及的公司之间存在业务关系，并无需事先或在获得业务关系后通知客户。

银河证券已具备中国证监会批复的证券投资咨询业务资格。除非另有说明，所有本报告的版权属于银河证券。未经银河证券书面授权许可，任何机构或个人不得以任何形式转发、转载、翻版或传播本报告。特提醒公众投资者慎重使用未经授权刊载或者转发的本公司证券研究报告。

本报告版权归银河证券所有并保留最终解释权。

## 联系

### 中国银河证券股份有限公司 研究院

深圳市福田区金田路3088号中洲大厦20层

上海浦东新区富城路99号震旦大厦31层

北京市丰台区西营街8号院1号楼青海金融大厦

公司网址：www.chinastock.com.cn

### 机构请致电：

深广地区：程曦 0755-83471683 chengxi\_yj@chinastock.com.cn

苏一耘 0755-83479312 suyiyun\_yj@chinastock.com.cn

上海地区：陆韵如 021-60387901 luyunru\_yj@chinastock.com.cn

李洋洋 021-20252671 liyangyang\_yj@chinastock.com.cn

北京地区：田薇 010-80927721 tianwei@chinastock.com.cn

唐嫚玲 010-80927722 tangmanling\_bj@chinastock.com.cn