

未来医药世界的角逐——中枢神经系统

报告日期：2020年2月24日

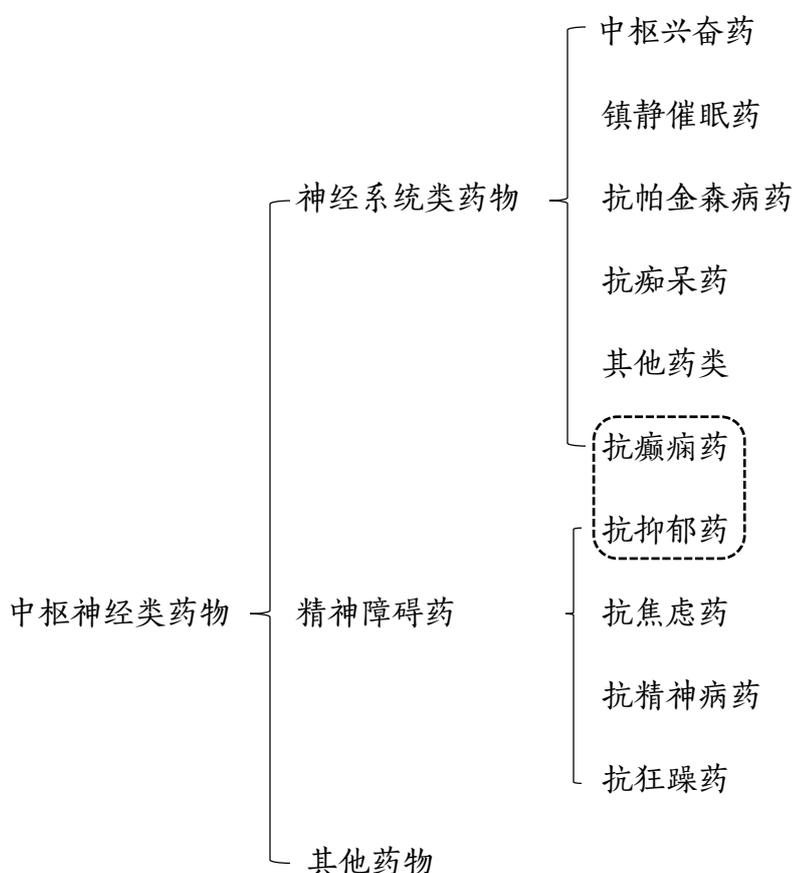
1. 全球中枢神经系统药物市场

随着社会发展和生活水平的提高，人类寿命逐渐延长，人口老龄化进程加快，中枢神经系统（CNS）疾病的发病率也逐渐升高，帕金森病、痴呆症等老年病严重危害人类健康和生存质量。另外，生活节奏的加快、各种竞争的加剧，使得精神压力增大，导致焦虑症和抑郁症等精神疾病的发病率迅速上升。全球性的人口老龄化及抑郁症发病率的快速上升，是推动全球中枢神经类药物销量迅速增加的主要原因。

1.1. 中枢系统疾病简介

中枢神经系统（central nervous system=CNS）是神经系统的主要部分，包括位于椎管内的脊髓和位于颅腔内的脑；由明显的脑神经节、神经索或脑和脊髓以及它们之间的连接成分组成。在中枢神经系统中大量神经细胞聚集在一起，有机地构成网络或回路；其主要功能是传递、储存和加工信息，产生各种心理活动，支配与控制动物的全部行为。脑和脊髓产生的疾病即被称为中枢神经系统疾病，例如脑部的疾病，包括脑血管病、帕金森病、阿尔兹海默症、脑肿瘤、脑炎等，脊髓包括脊髓炎、脊髓的脱髓鞘、脊髓的压迫症、脊髓的肿瘤等。除了器质性疾病，中枢神经系统还有许多精神障碍疾病，如抑郁症，焦虑症，自闭症，精神分裂症，创伤后应激障碍（PTSD）等。

1.2. 中枢神经类药物概括



1.3. 全球中枢神经系统药物市场现状

国际著名咨询公司Frost & Sullivan公布的一份资料显示：2006年全球中枢神经系统(CNS)药物总销售额为900亿美元，国内82亿，而2008年已上升为1048亿美元，约占当年国际医药市场总销售额的1/7。2002年世界卫生组织(WHO)官员曾预测：到2020年，CNS药物约占全球医药市场总量的14%。实际仅仅过了6年(即2008年)，CNS药物全球总销量已提前达到了这一预测数字。

1.4. 主流中枢神经系统药物及市场份额

(1) 抗抑郁症药物和抗精神分裂症药物

抗抑郁症药物、抗精神分裂症药物两大类销量合计约占全球抗精神病药物总销量的 80%。抑郁症现已上升为世界第一大精神疾病，所以抗抑郁症药物的上市数量和品种也位居 CNS 药物之首。2008 年全球销售的抗抑郁症药物约有 190 亿~191 亿美元。国际市场上最畅销的 8 种抗抑郁症药物是：氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米氮平和阿米替林。

与抑郁症相比，医学界对精神分裂症的认识要早得多，所以精神分裂症治疗剂开发也比抑郁症要早得多。虽然国际市场上已有数十种抗精神分裂症治疗药，但医学界已转向寻找更为安全和价格更低廉的抗精神分裂症药物。一些经典老药如氯氮平、利培酮、奥氮平和多潘立酮等仍居世界抗精神病药物市场之首，而一些副作用相对较小、但价格较贵的新药如齐拉西酮、阿立哌酮、伊潘立酮等正在逐渐占据越来越大的市场份额。抗精神分裂症药物市场总规模大约在每年 80 亿美元左右。

(2) 抗阿尔茨海默氏症药物与抗帕金森氏症药物

阿尔茨海默氏症与帕金森氏症均与人口老龄化有关。据国外报道，在上世纪 90 年代销量只有十几亿美元的抗阿尔茨海默氏症药物，到 2008 年已猛增至近 80 亿美元。欧美、日本等发达国家和地区已成为阿尔茨海默氏症治疗剂的主要市场，某些发展中国家的发病率同样不可低估。抗阿尔茨海默氏症药物已成为国际 CNS 药物市场上销量增长最快的一类药物。与其它抗精神病药物相比，阿尔茨海默氏症治疗剂数量不多，只有加兰他敏、海德琴、

多奈哌齐和阿尼西坦等几种，年销售额合计有一二十亿美元。据国外最新报道，由美国 Elan 公司与惠氏制药公司共同研制的抗阿尔茨海默氏症新药 Bapineuzumab 即将面市，西方医学界普遍看好这一新药，并预测其年销售额将达 10 亿美元左右，从而成为抗精神病药物中继氟西汀和帕罗西汀之后又一只年销量超 10 亿美元的药物。

现在国际市场上抗帕金森氏症药物品种虽然不多，但大多数疗效较确切。如美多巴、左旋多巴、卡比多巴等老药销路均不错。新药有甲磺酸培高利特、罗匹尼罗、普拉左索等，销量并不理想。

（3）抗癫痫药物

抗癫痫药物市场发展较为缓慢，直到今天仍以苯妥英钠、扑痫酮、卡马西平、丙戊酸钠、乙琥胺等几只老药为主。国外自上世纪 90 年代以来，陆续开发上市了多只抗癫痫新药，其中包括唑尼沙胺、噻加唑、托吡酯、拉莫三唑、加巴喷丁、氨己烯酸和非氨酯等。目前国际抗癫痫药物市场规模大约有 87 亿~90 亿美元。总体上西方国家以新药为主，而发展中国家则以老药为主。

（4）多发性硬化症（脱髓鞘病变）治疗药物

多发性硬化症 (MS) 也属于 CNS 疾病之一。由于不了解其发病原因，MS 长期以来一直被视为是一种神秘疾病。干扰素类抗 MS 药物 β 1-A。目前约占全球 MS 治疗剂市场的 69%。2003 年美国开发出一种单克隆抗体类新型 MS 治疗剂 Natalizumab，近年来 FDA 又相继批准 5 只 MS 治疗剂新药上市。全球抗 MS 治疗剂市

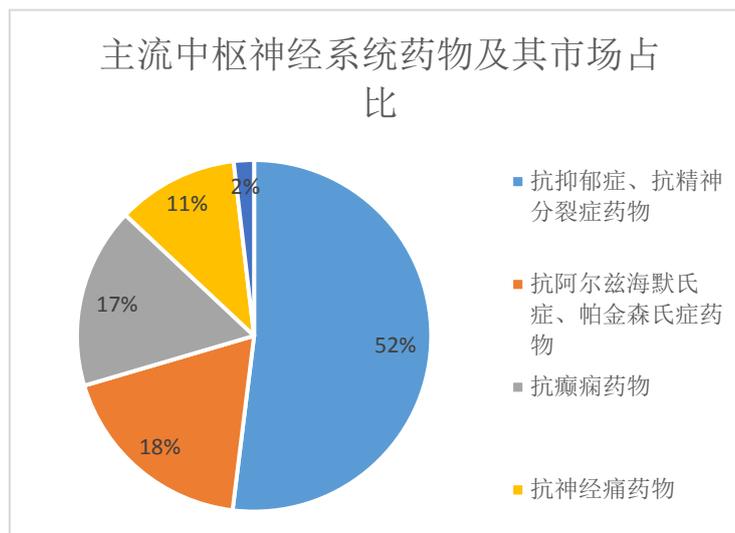
场总销售额在 10 亿~15 亿美元，市场前景十分光明。

(5) 抗神经痛药物

偏头痛和三叉神经痛被认为是典型的神经性疼痛症状。治疗这些症状的老药主要有“曲坦类”如舒马曲坦和卡马西平等。抗神经性疼痛的药物市场规模大约在 31 亿美元左右。医药界对开发新型抗偏头痛药物很感兴趣，因为全球约有数千万人患偏头痛症。今后这一市场将发展至 50 亿~60 亿美元的规模。据国外报道，一种新确认的神经性疼痛——纤维肌痛将成为国际新药研究开发的新热点。目前仅美国就有 200 万人患有纤维肌痛症，但尚无一种能有效治愈此病的药物。

据预测，抗抑郁症和抗焦虑症药物今后将上升为国际 CNS 药物市场上份额最大的产品，将占 CNS 药物市场的 45%。抑郁症是世界第四大疾病，预计到 2020 年将成为第二大，目前估计世界抑郁症患者人数在 3.22 亿左右，患病率 4.4%。同时随着世界各国老龄化程度的加剧，今后阿尔茨海默氏症和帕金森氏症将成为主要的老年疾病。

表 1 主流中枢神经系统药物及其市场占比



1.5. 中枢系统药物厂商及销售额

辉瑞 (Pfizer) 仍是全球中枢神经系统药物 (CNS) 的最大销售商, 但其领先地位正受日益崛起的百健 (Biogen Idec) 公司的威胁。去年, 辉瑞中枢神经系统药物的销售额为 90 亿美元, 但这一数字与 2013 年持平。与此同时, 专业的生物技术公司百健在 2014 年其中枢神经系统药物销售额实现了令人印象深刻的 46% 的增长, 达到 80 亿美元, 这也助其从第三的位置上升到第二。

表 2 主流中枢神经系统厂商及其销售排行 (2013 年)

排名	公司	2013 (\$m)
1	Pfizer	9,008
2	Otsuka	6,547
3	Biogen Idec	5,483
4	Novartis	5,394
5	Teva	5,019
6	Johnson & Johnson	3,931
7	Bristol-Myers Squibb	2,693
8	AstraZeneca	2,566
9	Merck KGaA	2,396
10	GlaxoSmithKline	2,285
11	Lundbeck	2,108
12	Forest Laboratories	2,084
13	Lilly	2,079
14	Allergan	1,982
15	UCB	1,854
16	Eisai	1,847
17	Takeda	1,668
18	Shire	1,633
19	Sanofi	1,633
20	Bayer	1,334
21	Dainippon Sumitomo Pharma	1,257
22	Endo	1,169
23	Hisamitsu	1,115
24	Merck & Co.	1,113
25	Daiichi Sankyo	1,086

2. 国内中枢神经系统药物市场

中枢神经药物是一个监管严格的行业,相对而言,中国尚属于新兴市场,因此国内市场在未来较低基数上将会实现较快的成长。

2.1. 国内抗抑郁症药物市场

在我国抗抑郁用药仍然是一个相对小众的领域。原因一方面是抑郁症的概念在我国普及程度较低,大多数人可能认为病人出现情绪低落的情绪后可以自我调节而没有引起足够的重视;另一

方面是对抑郁症认知错误，讳疾忌医，从而即使被诊断出是抑郁症也有很多人对治疗有抵触情绪。

随着我国发展进程加快，各种社会矛盾突出，人们的生活压力增加，抑郁症的发病率持续上升，但抑郁症用药仍旧只涉及少部分患病人群，与欧美国家有较大差距。从欧美较为成熟的抑郁症诊疗观念及市场来看，我国抗抑郁药物市场发展前景广阔。我国近亿人受抑郁症困扰，成熟的市场规模有望达 200 亿元，而现有的市场规模不足 85 亿元，抑郁症是一块巨大的蛋糕，发展潜力非常巨大。

近年来随着抑郁症用药市场的高速发展，产品申报呈现繁荣的态势。根据我国 CDE 数据显示，截至 2019 年 11 月 25 日，西酞普兰(含艾司西酞普兰)等抗抑郁药物的已批品种(含进口药)按批准文号和 In 审品种按受理号数量较多。

表 3 国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)抗抑郁症药申报最新进展

药物名称	已批品种(含进口药)的批准文号数量	In 审品种的受理号数量
西酞普兰(含艾司西酞普兰)	93	10
文拉法辛(含去甲文拉法辛)	49	11
舍曲林	55	5
氟西汀	40	0
帕罗西汀	14	

虽然目前国内抗抑郁药市场主要由外资企业领先，但随着人

们由于生活节奏加快导致精神压力日益严重、治疗观念的转变以及可支配收入的提升，抗抑郁药领域越来越受到重视。

以华海药业、科伦药业、康弘药业、京新药业为代表的国内企业布局抗抑郁药市场的积极性也在提高，在一致性评价及带量采购政策下，正逐渐从以仿制为主，凭一致性评价抢占更多原研药市场份额向仿创结合，提升创新研发能力开辟更大增长空间转变，有望实现国产替代。

华海药业利用海外制剂转报国内优势实现一致性评价弯道超车，其中已有盐酸帕罗西汀片顺利通过一致性评价、舍曲林以正常口服化学药品一致性评价的流程在进行相关申报工作、草酸艾司西酞普兰和盐酸度洛西汀肠溶胶囊按照共线生产转报国内也已在审评审批中，抗抑郁药物贮备较为丰富。

2019年，科伦药业和复星医药的艾司西酞普兰双双通过一致性评价；京新药业的舍曲林已于去年底向CDE申报一致性评价；康弘药业的文拉法辛一致性评价工作也在顺利推进。

近几年，由于大众对抑郁症的认识逐步提高，主动就诊的人群不断增加。抑郁症日益严峻的发病形势拉动了抗抑郁药市场的逐年增长，可预见，未来抗抑郁药物市场将继续保持较高的增长潜力。

目前国内抗抑郁药市场主要由外资企业领先，科伦、复星等国内企业布局抗抑郁药市场的积极性也在提高。随着国家给予通过一致性评价品种的相关优惠政策相继落地，通过一致性评价品

种将在价格与质量的双重优势的保驾护航之下与原研药逐鹿市场。

国内企业将乘政策东风迎头追赶,在一致性评价及带量采购政策下,通过一致性评价品种的高质量仿制药有望进一步抢占原研药市场份额,抗抑郁药市场有望实现国产替代。

2.2.国内抗阿尔兹海默症药物市场

2015年中国AD市场为6600万美元,市场规模较小。首要原因在于我国就诊率远低于发达国家水平,其次是一些中国的特色用药,IMS未纳入统计,比如石杉碱甲、奥拉西坦、茴拉西坦、中药提取物及一些营养因子。如将这些“特色”用药纳入统计,中国的痴呆治疗市场已经超过40亿元人民币。

就数据来看,我国的AD市场规模较小,不到全球的1.5%,但处于高速增长中,过去的五年里,复合增长率高达20.48%,随着老龄化的加快市场会进一步凸显,日本就是一个很好的例子。从全球来看,美国约有390万患者,美国2015年的销售总额是25亿美元,人均花费641美元,日本有250万患者,2015年销售总额为12亿美元,人均消费480美元,而中国有550万患者,人均消费才10美元,所以中国的AD市场潜力巨大。

从产品上看,中国的AD市场相较全球市场具有鲜明的特色,一些疗效不明或者是辅助用药销售额远比一线用药高。奥拉西坦就是一个典型的案例,根据《中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):痴呆治疗》:“脑代谢增强剂,现有报道中阴性结果较多,仅小样

本试验提示奥拉西坦和茴拉西坦治疗 AD 可能有效。但一项较为有力的基于随机、安慰剂对照研究的荟萃分析提示，没有充足的证据证明西坦类对 AD 有效。”但实际上，奥拉西坦却莫名其妙为 AD 领域的第一大产品，样本医院年销售额超过 13 亿元。

随着人口老龄化的日益凸显，人们对 AD 认识的日益提高，以及收入水平的逐渐增加，AD 必将成为医药领域一座巨大的金矿。过去的五年，我国 AD 市场复合增长率已高达 20.48%，未来的几年，AD 的潜力必将进一步勃发。

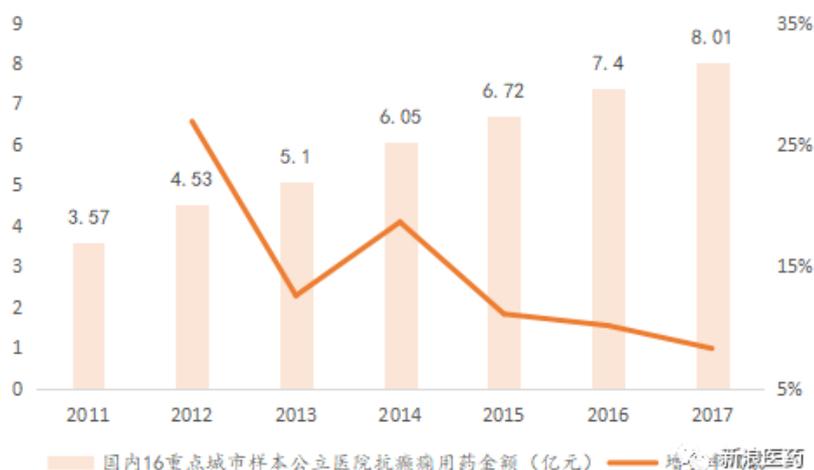
表 4 国内尝试阿尔兹海默症新药研发企业及在研药物

药名	生产商	研发阶段	类型
GV-971	上海绿谷制药	申报上市	一类新药
HEC30654AcOH胶囊	东阳光药	I 期临床	一类新药
AD-35	海正药业	II 期临床	一类新药
琥珀八氢吡啶片	长春华洋/江苏神尔洋	III 期临床	一类新药
盐酸多奈哌齐透皮贴片	河南羚锐制药	I 期临床	二类新药
石杉碱甲缓释片	绿叶制药	III 期临床	二类新药
苯磷硫胺片	上海日馨生物	I 期临床	创新药
吡拉西坦片	华中药业	生物等效性研究	仿制药
利斯的明透皮贴剂	江苏万邦医药	生物等效性研究	仿制药
盐酸美金刚片	山西振东安特生物制药	II 期临床	仿制药
ORM-12741	索元生物	生物标志物研究	一类新药
BrAD-R13	博芮健制药	在美申报IND	一类新药
VLS-2	知临集团 Aptorum (香港)	临床前研究	一类新药

2.3. 国内抗癫痫药物市场

据米内网数据显示，2017 年国内 16 城市 400 多家公立医院抗癫痫化药市场已超 8 亿元，同比增长 8.33%；2017 年公立医疗机构及药店零售终端抗癫痫化药终端销售额 49.6 亿元，逼近 50 亿市场规模。

表 5 国内抗癫痫用药金额（亿元）及增长率（%）



抗癫痫化药市场 TOP3 构成鼎足之势，其中丙戊酸钠占 30.83%、左乙拉西坦占 27.84%、奥卡西平占 14.93%。TOP10 的品种是丙戊酸钠、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、加巴喷丁、普瑞巴林、托吡酯、丙戊酸镁、卡马西平、氯硝西泮。目前抗癫痫类领域销售前三产品，销售额都超亿元，可以说是小品类中的大品种。

丙戊酸丙戊酸钠是由雅培公司开发的脂肪酸衍生物药物。2001 年，由法国赛诺菲获批进入中国市场，商品名 Depakine(德巴金)。据米内网数据，2017 年国内 16 城市 400 多家公立医院丙戊酸钠用药 2.47 亿元，同比增长 11.32%。TOP3 厂商是赛诺菲占 64.91%，沈阳新马占 16.86%，四川科瑞德占 16.30%。

左乙拉西坦，比利时 UCB 公司开发，于 1999 年在美国首先上市片剂，2006 年进入中国市场，最初用于成人部分性癫痫发作，现已被广泛认作全球治疗癫痫的金标准，也是唯一具有预防癫痫发病的抗癫痫药。2017 年全球比利时 UCB 的左乙拉西坦市

场 7.78 亿美元，同比增长 8.10%。随着左乙拉西坦药物全球专利到期，2014 年 6 月深圳信立泰药业、浙江京新药业、重庆圣华曦药业 3 家企业的产品已同时获批，随后珠海联邦制药产品也于 2015 年 5 月获批，至此，国内已有 4 家企业获得批准生产。

据米内网数据，2017 年国内 16 城市 400 多家公立医院左乙拉西坦用药 2.23 亿元，同比增长 11.40%。TOP3 厂商比利时 UCB 公司占 99.27%，浙江京新药业占 0.47%，重庆圣华曦药业占 0.25%。左乙拉西坦在我国临床上保持较快的增速，已均具备大品种潜力。浙江京新药业的左乙拉西坦片通过一致性评价后，将带动终端消费，估算 2018 年将超过 10 亿规模。

奥卡西平由瑞士诺华公司开发，于 2000 年获美国 FDA 批准，2004 年进入中国市场，主要用于成人及儿童癫痫简单及复杂部分性发作、全身强直阵挛发作等的单药或添加治疗以及难治性癫痫病的辅助治疗。据米内网数据，2017 年国内 16 城市 400 多家公立医院奥卡西平用药 1.2 亿元，同比增长 3.29%。TOP3 厂商品牌诺华占 88.34%，北京四环占 8.76%，人福药业占 2.90%。

拉莫三嗪是葛兰素史克公司开发的具有抗叶酸盐活性的三氮杂苯类化合物。拉莫三嗪可以阻滞钠通道，稳定细胞膜，阻止谷氨酸等兴奋神经介质释放，从而发挥抗癫痫作用，对部分癫痫发作和继发性全身发作极为有效，而对原发性全身性大发作效果较差。据米内网数据，2017 年国内 16 城市 400 多家公立医院拉莫三嗪用药 5511 万元，同比下降 3.46%。国内仅有两家销售，

葛兰素史克公司占 94.07%，湖南三金制药占 5.93%。

加巴喷丁是辉瑞开发的药物，口服吸收快，耐受性好，毒副作用小，治疗效果好，在体内不代谢，不与血浆蛋白结合，不诱导肝酶，能够穿过人体大脑的血脑屏障，与其他抗癫痫病药物相互作用的可能性很低，可单独用于治疗一般癫痫病外，也可作为难治性癫痫病的叠加用药。随着专利到期及仿制药上市，2016 年全球加巴喷丁市场仍为 1.82 亿美元。据米内网数据，2017 年国内 16 城市 400 多家公立医院加巴喷丁用药 3513 万元，同比增长 7.9%，恩华药业占比 53.97%，恒瑞医药占比 32.25%，赛立克药业占比 13.78%。

国内抗癫痫类用药市场外企势力强劲，独占鳌头，包括联合化工集团(比利时)公司的左乙拉西坦、诺华的奥卡西平、赛诺菲的丙戊酸钠、葛兰素史克的拉莫三嗪等。据米内网数据，2017 年抗癫痫药物 TOP10 中外资、合资药品销售额占据比重超过了 77%，国产药仅占不到 23%。

2.4. 国内抗帕金森药物市场

帕金森药物市场主要是外资企业的天下，TOP10 企业中外资企业占了七席，TOP10 企业中，外资企业份额合计超过 98%。值得一提的是，尽管外资企业在帕金森药物市场独占鳌头，但本土药企也未放弃对帕金森药物市场的研发，其中绿叶集团在积极开发全球领先的抗帕金森病药物的同时，还计划以此为突破点，积极打造开放的平台，引入外部资源，从预防、诊断、治疗和检测

管理四个方面形成一个帕金森疾病治疗的整体解决方案。

目前市场上使用率最高的帕金森药品为罗氏集团的多巴丝肼片以及勃林格殷格翰的盐酸普拉克索片，2016年前者占据38.5%的市场份额，后者占据24.0%的市场份额。

多巴丝肼片适应症为帕金森病、症状性帕金森综合症(脑炎后、动脉硬化性或中毒性)，但不包括药物引起的帕金森综合症；盐酸普拉克索片，则主要用来治疗特发性帕金森病的体征和症状，单独(无左旋多巴)或与左旋多巴联用。

3. 中枢系统疾病及治疗药物

3.1. 抑郁症

抑郁症又称抑郁障碍，以显著而持久的心境低落为主要临床特征，是心境障碍的主要类型。临床可见心境低落与其处境不相称，情绪的消沉可以从闷闷不乐到悲痛欲绝，自卑抑郁，甚至悲观厌世，可有自杀企图或行为；甚至发生木僵；部分病例有明显的焦虑和运动性激越；严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状。每次发作持续至少2周以上、长者甚或数年，多数病例有反复发作的倾向，每次发作大多数可以缓解，部分可有残留症状或转为慢性。

抗抑郁药是精神障碍药物的一个大类，主要用于治疗抑郁症和各种抑郁状态。

第一代经典抗抑郁药：单胺氧化酶抑制剂(MAOI)。单胺是一类物质的总称，在化学上也称为一元胺，含有共同的结构“芳

环-CH₂-CH₂-NH₂”；其在自然界和人体内分布广泛，许多单胺类物质具有很强的生物活性，人体内广泛存在的神经递质就属于此类，包括儿茶酚胺类（多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素）、5-羟色胺、组胺等。这些单胺类递质在人体内发挥非常重要的作用，且偏向兴奋性递质，如升高血压、增加神经兴奋性等。

单胺递质假说：持续的压力或大脑功能紊乱，使单胺类神经递质浓度和活性降低，从而导致了抑郁；现在市场上几乎所有的抗抑郁药都是基于此学说开发。

MAOIs 作为最早发现的抗抑郁药物，曾应用很广，但后来发现其副作用大且疗效不明显，现很少用到，主要被三环类抗抑郁药替代（机制为阻断神经末梢前膜对 NA 及 5-HT 的再摄取）。此类 MAIOs 代表药物有苯乙肼、异唑肼、异丙肼、苯环丙胺、吗氯贝胺、溴法罗明、尼亚拉胺、托洛沙酮、德弗罗沙酮。三环抗抑郁药，包括丙咪嗪，阿米替林、氯丙咪嗪及多虑平（多塞平）等，为目前较好的抗抑郁症药，其中以阿米替林为最常用。

第二代新型抗抑郁药：如万拉法星、萘法唑酮等，但仍以选择性 5-羟色胺再摄取阻滞剂（SSRI）为主，包括氟西汀，帕罗西汀（赛乐特）、氟伏沙明（兰释）、舍曲林（郁洛复）、文拉法辛（博乐欣、怡诺思）等。

抑郁症是躁狂抑郁症的一种发作形式，以情感低落、思维迟缓、以及言语动作减少，迟缓为典型症状。抑郁症严重困扰患者的生活和工作，给家庭和社会带来沉重的负担，约 15%的抑郁症

患者死于自杀。世界卫生组织、世界银行和哈佛大学的一项联合研究表明，抑郁症已经成为中国疾病负担的第二大病。

3.2. 痴呆症

痴呆症是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征，病因迄今未明。65岁以前发病者，称早老性痴呆；65岁以后发病者称老年性痴呆。

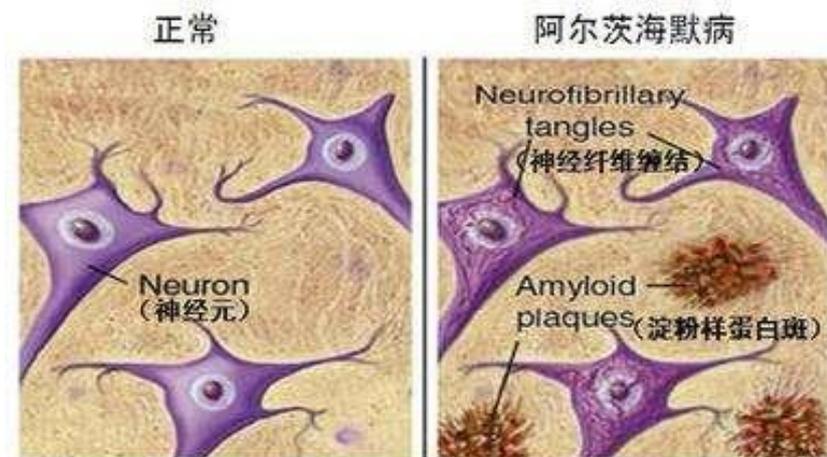
阿尔茨海默病（AD）是最常见的成人痴呆，约占所有痴呆病例的60%-80%。AD受多种因素影响，涉及不同的发病机制。目前世界上有超过三千五百万人患有AD，主要发病年龄在65岁及以上。但AD也存在于65岁以下年龄的家族性、早发性AD患者中。AD是一种进行性疾病，随着时间的发展病情加重。在发病早期阶段，患者有轻微的记忆丢失。后期阶段，患者甚至会丧失与外界交流的能力。

主要病理特征为：

- ① 细胞外 β 淀粉样蛋白沉积(A β)
- ② 细胞内tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结(NFTs)
- ③ 广泛的神经元缺失导致的大脑神经退行性病变，尤其是海马区和新皮质区。

临床病理学相关性研究表明 NFTs 而非 β -淀粉样沉淀的数量与AD病人的痴呆程度有相关性。并且，大量研究表明tau

病理的朊样传播和猎获特性可能在 AD 的发生和发展中起重要作用。但是，目前对于 AD 的发病机制仍不完全清楚，更缺乏有效的治疗手段。



不少研究发现抑郁病史,特别是老年期抑郁病史是该病的危险因素。最近的一项病例对照研究认为,除抑郁症外,其他功能性精神障碍如精神分裂症和偏执性精神病也有关。

目前治疗老年痴呆的药物金标准:盐酸多奈哌齐。药物名称:盐酸多奈哌齐片,英文名称: Donepezil Hydrochloride Tablets。但其只对轻中度老年痴呆有效,而且只是延缓疾病的进程。其他石杉碱甲,美金刚等效果更不理想。

由于阿尔兹海默症的发病机制还处于研究阶段,所以没有特别有效的药物。

3.3. 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,老年人多见,平均发病年龄为60岁左右,40岁以下起病的青年帕金森病较少见。我国65岁以上人群PD的患

病率大约是 1.7%。帕金森病最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元的变性死亡, 由此而引起纹状体 DA 含量显著性减少而致病。导致这一病理改变的确切病因目前仍不清楚, 遗传因素、环境因素、年龄老化、氧化应激等均可能参与 PD 多巴胺能神经元的变性死亡过程。

帕金森病起病隐袭, 进展缓慢。首发症状通常是一侧肢体的震颤或活动笨拙, 进而累及对侧肢体。临床上主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍。近年来人们越来越多的注意到抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状也是帕金森病患者常见的主诉, 它们对患者生活质量的影响甚至超过运动症状。

同样由于退变机制尚不明确, 帕金森病目前不能彻底治愈, 只能缓解症状或者延缓。左旋多巴类制剂是治疗帕金森的常见药物。治疗帕金森病的药物主要有: 安坦(盐酸苯海索), 药物名称: 盐酸苯海索, 英文名称: benzhexol hydrochloride, 主要是通过抑制脑内乙酰胆碱的活性, 相应提高多巴胺效应。金刚烷胺, 药物名称: 复方金刚烷胺氨基比林片, 英文名称: Compound Amantadine Hydrochloride Tablets, 可使帕金森病症状震颤、强直和少动均得到缓解, 有抗帕金森病作用。

3.4. 脑血管疾病

对慢性脑卒中患者, 以培哚普利(perindopril)为基础治疗药的降压疗法, 可使脑卒中复发率减少 28%。药物名称: 培哚普利叔丁胺片, 英文名称: Perindopril tert-Butylamine

Tablets，商品名：雅施达。

3.5.多发性硬化症（脊髓小脑变性病）

多发性硬化是一种累及脑、视神经和脊髓的中枢神经系统（CNS）疾病，涉及到神经细胞脱髓鞘和神经退行性变，使患者出现不可逆性神经功能丧失，被称为“死不了的癌症”。

多发性硬化症是一种奇特的神经系统疾病，多发于20~40岁的中青年，目前病因仍不详。有些证据表明，它是病毒慢性感染引起的，使对神经起绝缘作用的髓鞘受到损害，导致脑和脊髓的神经束产生错误的神经传导，目前还没有治疗这种疾病的特效药物。

目前可以采取的治疗方法

一、皮质激素或免疫抑制剂可缓解症状。泼尼松龙静滴。药物名称：泼尼松龙，英文名称：Prednisolone。

二、神经营养药物：胞磷胆碱钠葡萄糖注射液

3.6.癫痫

癫痫（epilepsy）是大脑神经元突发性异常放电，导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。据中国最新流行病学资料显示，中国约有900万左右的癫痫患者，其中500~600万是活动性癫痫患者，同时每年新增加癫痫患者约40万，其中药物难治性癫痫患者约300万。

部分性癫痫发作可以选用卡马西平、奥卡西平等；大多数发作类型可选用丙戊酸钠、拉莫三嗪、开普兰、苯巴比妥；失神发

作首选乙琥胺或者丙戊酸钠;卡马西平、奥卡西平可以加重失神发作和肌阵挛发作。单药治疗无效时可以考虑合理的多种药物治疗,应选择不同机制的抗癫痫药物合用,目前推荐的常用联合用药丙戊酸钠、拉莫三嗪、妥泰;丙戊酸钠、拉莫三嗪、开普兰。目前认为,至少持续3年以上无癫痫发作时,才可考虑是否可以逐渐停药。停药过程需要1年左右时间。

3.7.头痛

头痛是临床常见的症状,通常将局限于头颅上半部,包括眉弓、耳轮上缘和枕外隆突连线以上部位的疼痛统称头痛。头痛病因繁多,神经痛、颅内感染、颅内占位病变、脑血管疾病、颅外头面部疾病、以及全身疾病如急性感染、中毒等均可导致头痛。

对于头痛的止痛药物包括:非甾体抗炎止痛药、中枢性止痛药和麻醉性止痛药。

非甾体抗炎止痛药具有疗效确切,没有成瘾性优点,是头痛最常使用的止痛药,这类药物包括阿司匹林、布洛芬、消炎痛、扑热息痛、保泰松、罗非昔布、塞来昔布等。

以曲马多为代表中枢性止痛药,属于二类精神药品,为非麻醉性止痛药,止痛作用比一般的解热止痛药要强,主要用于中、重度程度头痛和各种术后及癌性病变疼痛等。

以吗啡、杜冷丁等阿片类药物为代表麻醉性止痛药,止痛作用最强,但长期使用会成瘾。这类药物仅用于晚期癌症病人。除此,还有部分中药复方头痛止痛药,这类药物对于缓解和预防头痛有

一定帮助。

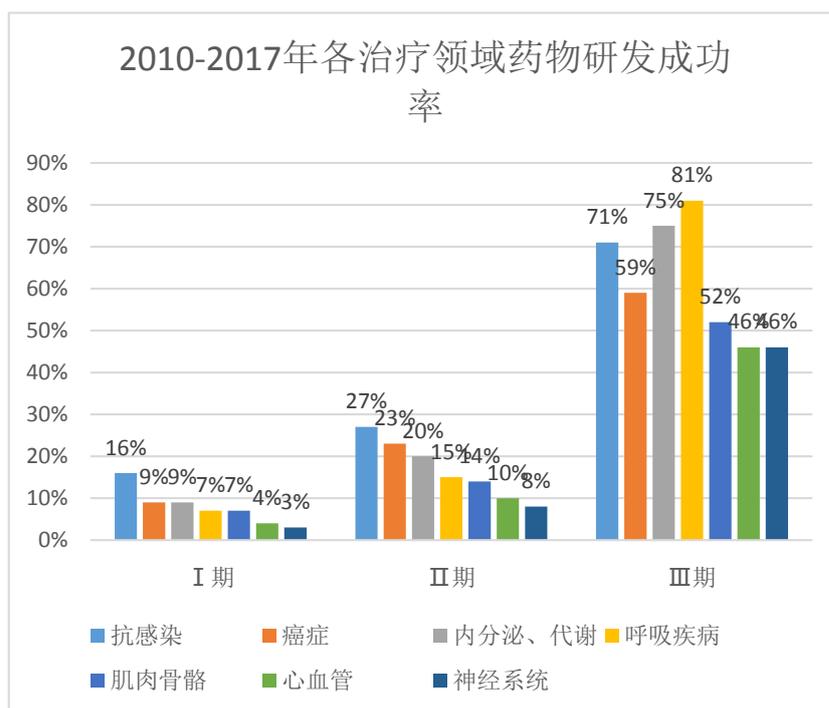
4. 中枢神经系统领域药物研发现状及热点

根据相关数据分析，FDA在2012至2016年间批准的，用于治疗中枢神经系统疾病的治疗方法只有12种，2007至2011年批准了19种。相比之下，FDA在2007至2016年间批准的新肿瘤疗法有74种。尽管神经科学研究取得了长足进展，获批的中枢神经系统疾病新药数量却很小，真正具有新作用机制的药物更是罕见，由于人类对中枢神经系统机制研究的不全面，中枢神经系统药物的开发成为了人类的困局。

4.1. 中枢神经系统药物研发困难

相比较周围神经系统，中枢神经系统不具有再生能力，因为周围神经系统的损伤往往不会造成神经元的死亡，而成熟的神经元不具有增殖再生的能力。目前人类还没有能力能够让神经元再生，对神经元运作的机制了解也并不全面，这也造成了中枢系统疾病新药研发的难度。

表6 2010-2017年各治疗领域药物研发成功率



神经系统药物研发成功率最低，新药开发缓慢。

4.2.主流中枢系统疾病药物研发进展

(1) 阿尔兹海默症 (AD)

目前我们对于阿尔茨海默病的疾病特征已经有了比较清楚的认识，比如斑块以及缠结、神经元死亡以及记忆力衰退等等。但到底疾病从何而来，是如何开始的呢。阿尔茨海默病的发展过程缓慢，针对如何发病现在主要存在三种假说： β 淀粉蛋白级联假说、APOE4假说和Tau蛋白假说。

淀粉蛋白级联假说 (Amyloid cascade hypothesis)：部分学者认为该疾病起始于脑内 β 淀粉蛋白的形成，而神经元细胞死亡、记忆力衰退以及痴呆症都是淀粉蛋白对脑内破坏引起的二级事件。由神经元产生的淀粉蛋白片段在细胞外不断累积导致

斑块的形成。随着时间的推移斑块体积增大并逐渐开始影响正常神经元细胞间的通讯，从而影响神经元的正常功能，引发神经元内缠结的形成，最终导致神经元的死亡。该理论有众多证据支持，比如在1995年科学家证实携带人APP突变基因的小鼠脑内会产生淀粉蛋白斑块以及认知功能也会下降。淀粉蛋白级联假说不仅对疾病的进程提出了相对合理的假设，更重要的是它为新药研发提供了切实可行的靶点。

1992年，杜克大学的Allen Roses与同事发现APOE4携带者的早发型和迟发型阿尔茨海默病风险均明显升高，携带一个基因拷贝会使风险提高4倍，而携带两个基因拷贝将会使风险提高12倍。APOE4会影响脑内血糖的正常摄取，使脑内处于能量缺乏的状态。相比APOE2和APOE3携带者，APOE4携带者血糖代谢速率更低。大脑由于处于长期的能量缺乏状态会导致神经元功能受损，进而导致斑块和缠结的形成，最终导致神经元凋亡。由于神经元很难再生，所以该过程并不可逆，神经元只能逐个死亡。APOE4理论相比淀粉蛋白理论对疾病的起源有更加清楚的解释，但很遗憾的是我们很难针对APOE4假说研发新药。

以上两种理论都存在很多缺陷，所以也为Tau蛋白理论的提出提供了可能。Tau蛋白（微管相关蛋白，Tubulin associated unit）的主要功能之一是维持轴突微管的稳定性。Tau蛋白的过度磷酸化会导致神经元内缠结的形成，致使微管脱落并影响神经递质以及其他物质在神经元内的运输，并逐渐导致突触退

化，轴突消失，最后只剩下神经元残存的细胞体。Tau蛋白理论的独特之处在于它并没有阐述发病的诱因。无论引发疾病的是淀粉蛋白还是APOE4，亦或是其他因素（可能非常多），最重要的是他们都会引起神经元走向共同的命运：Tau蛋白的异常磷酸化以及突触退化和神经元的死亡。Tau蛋白假说为新药开发提供了新的靶点。

靶向一：清除 β 淀粉蛋白

位于洛杉矶的生物技术公司Athena Neurosciences 率先开始了靶向淀粉蛋白的征程。他们的策略很简单但却非常的大胆：开发清除淀粉蛋白的疫苗。该疫苗的名称为AN-1792，通过合成 β 淀粉蛋白来诱导人体产生免疫反应，产生淀粉蛋白特异性抗体，而如果一部分抗体进入大脑的话，会帮助清除脑内的淀粉蛋白及其形成的斑块。Athena 于1996年被Élan公司收购。1997到2000年，他们在多种动物模型中验证了该疫苗的有效性，随即Élan与Wyeth公司开始了AN-1792的临床试验，使其成为第一个进入临床的靶向淀粉蛋白的疗法。但结果却是灾难性的：II期临床试验中有16位病人出现严重的脑炎，该试验被立即中止。但即使该临床试验被中止，病人的随访并没有结束。临床数据分析发现虽然产生免疫应答的比例很低，但体内能够诱导产生抗体的病人在语言，注意力，记忆力以及自我护理等方面优于未产生抗体的病人。所以他们改变了策略，重新设计了新的‘疫苗’：Bapineuzumab。与AN-1792不同，Bapineuzumab

为单克隆抗体，不需要首先诱导人体产生免疫应答便可直接与淀粉蛋白结合，从而降低了脑炎的风险。但该疗法并未取得成功。在所有三期临床试验中，相比安慰剂，Bapineuzumab均不能改善记忆力或是其他认知功能。

同时期的礼来公司也有一款靶向淀粉蛋白的药物Solanezumab进入临床试验，该药物能够清除游离的beta淀粉蛋白。早期的临床试验显示Solanezumab的安全性良好。之后的两项三期临床EXPEDITION 1/2总共招募了超过两千名病人，然而结果却显示Solanezumab并不能改善轻度及中度患者的记忆力及其他认知功能的降低，也不能改善患者日常饮食及自我护理的能力。但进一步分析显示在患病程度最轻的患者中药物能一定程度上改善患者的认知功能。

开发靶向淀粉蛋白的单抗并不是验证淀粉蛋白假说的唯一方向。早在1999年五个课题组就独立鉴定出了一种APP（ β 淀粉蛋白前体蛋白）剪切酶BACE。BACE的基因突变能够导致其活性升高，使其以更快的速度剪切生成 β 淀粉蛋白。所以科学家开始试图通过阻断BACE的表达来减少 β 淀粉蛋白的生成。2003年到2011年大量动物实验研究显示该策略会产生严重的副作用。敲除BACE基因后小鼠会产生失明、脊柱发育不良以及记忆衰退等问题。但如果抑制酶活性会产生什么效果呢？

礼来是最早开发BACE抑制剂的几家公司之一。虽然潜在的导致失明的副作用一直是科学家最担心的问题，但经过不懈

努力科学家终于开发出在动物模型中没有明显副作用，并且能够减少 β 淀粉蛋白形成的化合物：LY2886721。礼来将该化合物迅速推进临床研究。该试验并不顺利。由于多位病人产生肝损伤礼来立即中止了该研究。而默克公司却丝毫不耽搁，迅速将Verubecestat (MK-8931)推进临床研究。早期临床研究并没有发现明显副作用，默克公司开始大量招募病人验证药物的有效性，而Verubecestat也成为了首个进入三期临床的BACE抑制剂。然而今年2月，默克公司突然宣布其III期临床实验由于缺乏有效性而提前终止。

靶向二：tau蛋白

当淀粉蛋白假说遭遇重重阻碍之时，一部分淀粉蛋白假说的支持者开始转向Tau假说。以Tau蛋白假说为支撑的疗法主要有以下几个方向：靶向tau蛋白相关的激酶/磷酸酶，或主动与被动免疫，通过抗Tau蛋白聚集抑制剂等策略来减少、稳定Tau蛋白或者抑制Tau蛋白聚集。

2002年剑桥大学的Wischik成立了专注于Tau蛋白聚集抑制研究的TauRx Therapeutics公司，并与2004年将首个药物亚甲蓝推进临床试验。也许亚甲蓝天生自带光环，它是人类历史上首个合成药物。1891年的时候Paul Guttman使用该药物治疗疟疾，随后被用于配制吉姆萨染液用于染色体的染色。二十世纪初，亚甲蓝被用于包括抑郁症在内的其他一系列疾病的治疗，并引领了氯丙嗪和三环类抗抑郁药的研发，同时对化工以及生物医药

等领域的发展产生了深远的影响。现在亚甲蓝主要用于高铁血红蛋白症以及一些炎症的治疗。听起来像是一个万能神药，但亚甲蓝究竟能不能治疗阿尔茨海默病，2008年TauRx在一次会议中公布了II期临床试验结果，但该结果却引起了很大争议：数据显示该药物的两个低剂量方案对于中度患者有效（非早期患者），而且临床设计方案也遭受严重质疑，会后该公司也未发表临床试验的完整数据。之后该公司又招募了111名病人，随后于2014年发表了临床试验的数据，解释称其量效关系的问题是由亚甲蓝在胃内酸化导致的。此时该公司也已经将第二代药物LMTM（将亚甲蓝变为稳定的还原形式以改善药代动力学性质）。TauRX并没有公开I期临床的信息，II期临床由于公司内部原因而终止。但该公司依然进行了三个III期临床试验，而去年该公司公布其中两个临床试验失败。

Tau蛋白磷酸化与去磷酸化过程失衡导致的磷酸化状态异常在神经纤维缠结的形成过程中可能具有非常重要的作用，导致Tau蛋白与微管脱离，进而相互聚集。而磷酸化状态的异常则可能是由于激酶活性升高或者是磷酸酶活性降低导致的。GSK-3对于生理和病理状态下的Tau蛋白磷酸化过程具有关键作用。但GSK3抑制剂的开发却异常困难，难以获得选择性高的化合物，由于GSK3底物太多也难以控制毒副作用。尽管如此，还是有一些抑制剂进入了临床研究。Noscira公司的tideglusib其临床IIa期实验显示安全性良好，但接下来的IIb期试

验却未达到临床试验终点。而磷酸酶(如PP2A)激动剂的开发虽然理论上具有弥补激酶抑制剂研发失败的可能性,但目前并没有药物进入临床试验。

由于微管与Tau蛋白相互脱离会导致微管功能异常,致使细胞体与轴突的物质转运过程受阻并最终导致突触功能受损,所以微管稳定剂的开发也成了潜在的治疗该疾病的药物。微管稳定剂是肿瘤化疗中的常用药。与GSK3抑制剂类似,该类药物的毒副作用也比较难控制。2012年百时美施贵宝(BMS)公司开始临床I期试验,评价微管稳定剂epothilone D的安全性,但在该临床试验结束后BMS便终止了该适应症的开发。

如今人们希望像开发靶向淀粉蛋白疗法一样,利用免疫系统来清除病原性Tau蛋白。而且跟淀粉蛋白疗法一样,Tau蛋白的免疫疗法也分为主动免疫和被动免疫两种。主动免疫是用抗原激活人体的免疫细胞产生对抗某一类型的病原性Tau蛋白的抗体,而被动免疫则是直接使用单克隆抗体。主动免疫疗法进入临床的有两款疫苗: Axon Neuroscience SE的AADvac-1, 以及Janssen的ACI-35。ACI-35正在进行Ib期临床试验,而AADvac-1则将于2019年完成有效性验证的临床试验。被动免疫疗法中艾伯维的单抗ABBV-8E12正在进行II期临床试验。默克公司在Verubecestat失败之后于日本帝人株式会社(Teijin)购买了一款Tau单抗的权益。百健从BMS公司购买的BMS-986168也正处于II期临床。

艾伯维（Abbvie）与生物科技公司Voyager合作开发一次性治疗的基因治疗方法，为AD药物研究开发出新路径。治疗抗体靶向于AD患者的tau蛋白，相比于常规治疗方法，基因工程药物更易通过血/脑屏障。Facebook创始人Chan / Zuckerberg计划为研究人员拟定价值250万美元的合同，用于创新AD治疗方法。

困境：

美国有超过500万阿尔茨海默症患者，全世界有超过4000万的患者，且患者数量逐年增加。自2003年FDA批准盐酸美金刚（Lundbeck公司 / 丛林实验室）用于治疗中、重度AD以来，FDA未再批准其它新药。所有已批准的AD药物只能最小程度延缓AD的恶化，治疗效果不佳。

表7 FDA批准的阿尔兹海默病（AD）药物

药物	适应症	FDA批准时间	作用靶点
多奈哌齐	所有阶段的AD	1996	乙酰胆碱酯酶抑制剂
加兰他敏	轻度至中度AD	2001	乙酰胆碱酯酶抑制剂

美金刚	中度至重度 AD	2003	兴奋性 氨基酸受体 拮抗剂
卡巴拉汀	所有阶段的 AD	2000	乙酰胆 碱酯酶抑制 剂
多奈哌齐/美 金刚	中度至重度 AD	2014	乙酰胆 碱酯酶抑制 剂

(2) 严重抑郁症 (MDD)

近30年来MDD的治疗没有新的突破。目前，主要通过一线药物进行治疗，如SSRIs / SNRIs（选择性5-羟色胺再摄取抑制剂/5-羟色胺 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂）。也有获得批准的二线药物，如非典型抗精神病药物。2018年“福布斯”杂志报道全球仍有2/3新诊断的MDD患者（尤其是老年人）没有接受治疗。接受治疗的患者中有约80%的患者更愿意接受心理治疗而非药物治疗，其中约2/3的患者证明治疗有效。

Sage制药公司在过去两年开发出的两种用于治疗MDD的药物（SAGE-547和SAGE-217）均获得FDA“突破性疗法”（Breakthrough Therapy Designation）认定。“突破性疗法”对CNS类疾病治疗的具有积极影响。两种药物都与GABA（ γ -氨基丁酸）受体有关。

Brexanolone用于治疗产后抑郁症（PDD），且安全性和耐受性良好。约有10%至20%的妇女在分娩后患有PPD，预计每年该药的销售额将达到15000至20000美元。SAGE-217用于治疗中至中度MDD，II期临床试验安慰剂对照研究显示，该药可显著降低MDD发生率。

艾尔建公司（Allergan）研究将肉毒杆菌毒素（Botox）注射在CNS用于治疗偏头痛，该研究获得成功后，对该药继续进行治疗中至重度MDD的疗效测试。II期临床试验结果显示，肉毒杆菌毒素治疗MDD的疗效与剂量有关，Allergan计划将III期临床试验延期进行。

（3）精神分裂症

2018年，所有口服非典型药物均为仿制药，未出现新的抗精神病药物。Fellner（2017）在Pharmacy & Therapeutics中总结了治疗精神分裂症的重要方面：增强药物认知、治疗负面情绪（如社交恐惧，焦虑）、增加用药依从性（特别是选择口服药物时），以减少患者发展为难治性精神分裂症的数量。依从性差是精神分裂症治疗中的重要问题，至少1/3的患者在治疗中存在用药依从性差的问题。非典型抗精神病品牌药长效注射剂（LAI）在更大程度上改善了患者药物依从性和疾病的复发率。患者应尽早接受LAI治疗。但随机分配试验研究未证明LAI的依从性高于口服药物。

FDA于2018年批准JNJ公司的药物Invega Sustenna，并在说

说明书上标注出相较于七种传统抗精神分裂症的口服药物，使用LAI可延迟治疗失败发生的时间，该药治疗效果可持续约六个月，治疗失败结局包括患者被逮捕/监禁、住院或治疗服务增加、停药或自杀。在为期15个月的研究中，LAI组和口服抗精神病药物组治疗失败事件的发生率分别为39.8%、53.7%，其中患者被逮捕/监禁是治疗失败中最常见结果。

FDA在2017年批准Neurocrine公司的药物Ingrezza（40毫克剂量）提高了药物安全性。Ingrezza显著改善精神分裂症患者迟发性运动障碍的症状（约50%患者迟发性运动障碍的症状得到改善，Ingrezza组占40%，安慰剂组占8.7%）。Ingrezza的年成本为60000美元，但2017年最后一个季度Ingrezza创造了6400万美元的利润。近日，Neurocrine公司宣布剂量为80毫克的Ingrezza已获得FDA批准，并以与40毫克剂量相同的价格出售，实际上是将Ingrezza的价格降低一半。

JNJ因代理LAI而在制药公司中脱颖而出，拥有多家代理商，包括Invega Sustenna / Invega Trinza和Risperdal Consta，在2017年全球销售额分别为25.7亿美元、8.05亿美元。阿立哌唑（Abilify的LAI制剂由制造商、Otsuka及Lundbeck联合销售，销售额每年接近10亿美元。礼来公司Zyprexa、Relprevv的LAI制剂在进行FDA风险评估计划和缓解策略（REMS）后得到批准，包括注射后谵妄/镇静综合征（delirium/sedation syndrome），故销量不高。

(4) 头痛预防

偏头痛的治疗以口服仿制药为主，包括Topamax、Inderal、Depakote和Blocadren。仿制药成本虽低，但不良事件的发生确实会对患者的安全造成影响。Allergan公司的注射用肉毒杆菌（Botox）被批准用于慢性偏头痛的预防。据Allergan公司报道，Botox在用于治疗偏头痛时，仅2017年第4季度全球销售额的20%就达到8.64亿美元。需要预防偏头痛的潜在患者有数百万，该潜在市场为开发新药提供有利条件。

头痛预防药物研发最新进展：生物制剂较普通制剂可获得边际收益，代理商通过单克隆抗体生物制剂降钙素基因相关肽（CGRP）开发新市场。代理商安进（Amgen）在955名患者之中对其药物Aimovig进行为期6个月的疗效评估后表示，随机分配到高剂量药物的患者中，约有50%患者偏头痛时间减少一半或更多，安慰剂组减少26.6%。除了注射部位的酸痛，系统未收到其他不良事件报告。CGRP生物制剂的注射部位酸痛发生率低于注射用肉毒杆菌。

FDA接受了Amgen公司的生物制剂新药申请，预计将在2018年5月宣布最终决定。偏头痛的治疗费用大约为8500美元，明显低于2015年批准用于治疗高胆固醇症的两种单克隆抗体，Repatha（立控醇）和Praluent。Sanofi公司报告Praluent在2017年全球的销售额为1.93亿美元。Amgen公司报告Repatha在2017年全球的销售额为3.19亿美元。Amgen和Regeneron / Sanofi两公司

均将Repatha和Praluent价格定为14000美元以上，与高强度口服他汀类药物竞争，生物制剂获得了边际收益（marginal revenue）。

5. 中枢神经系统的市场机遇

中枢神经系统药物每年超过千亿美元的市场份额吸引着世界各制药巨头投入巨大资金研发新药。即使未被满足的市场需求巨大，但很多大型制药公司正在减少或停止在该领域的投资。中枢神经系统药物研发成功率低是制药企业削减研发项目的主要原因。人类对中枢神经系统的认知较晚，及中枢神经系统无与伦比的复杂性使这一领域的药物研发成为难以逾越的高峰。然而神经科学基础研究的知识财富目前已经非常丰厚，怎样才能成功地转化为新的治疗药物，是当前药企最需思考的事情。

5.1. 全球脑科学研究处于窗口区

全球脑科学和类脑研究正处在重大的历史窗口期，2016年，“脑科学与类脑研究”被“十三五”规划纲要确定为重大科技创新项目和工程之一，也被称为中国“脑计划”。中国“脑计划”分两个方向：以探索大脑秘密、攻克大脑疾病为导向的脑科学研究和以建立和发展人工智能技术为导向的类脑研究。“一体两翼”中的“体”是以研究脑认知的神经原理为主，研发脑重大疾病诊治新手段和脑机智能新技术为“两翼”。

脑科学研究突破展望：

- ① 随着脑科学在细胞和分子水平继续取得不断的突破，将为脑类疾病带来越来越多的药物治疗靶点
- ② 开始强调用整合的观点来研究脑
- ③ 对神经活动的基本过程将形成更完整的认识
- ④ 遗传性神经系统疾患的研究将能预测大部分疾病在个体的未来表达或定位的缺损基因

5.2.VR 技术将应用于精神障碍疾病治疗

VR将逐渐成为治疗抑郁症与焦虑症的有力手段，现代生活节奏的加快，焦虑、抑郁等心理疾病愈来愈成为影响人们心理健康的困扰。目前社会各界正在研究如何利用虚拟现实技术来改善这种情况，缓解人们在生活中产生的焦虑。

近期，西班牙巴塞罗那一家VR公司Psious宣布获得800万欧元融资，本轮融资由Sabadell Asabys、Caixa Capital Micro II和Caixa Capital Tic II领投，Banc Sabadell和Carlos Gallardo参投。

Psious开发了一款疗心理疾病的VR平台，他们计划将这笔融资用于该平台的继续开发和完成，将VR应用场景扩展至焦虑症（恐惧症、恐慌、创伤后应激障碍）治疗、压力管理、抑郁和注意力问题（比如多动症、自闭症和精神障碍等）的治疗等场景。

据Psious官网介绍，其VR治疗平台可用于医院和心理诊所，并且支持跨平台，包括：智能手机、VR头显和生物反馈传

感器。它的特点是，医生可以在电脑屏幕中看到病人在VR中看到的实时画面、病人监控数据、自动生成的报告，还能够控制病人看到的内容。

VR治疗平台在未来将会成为治疗精神障碍疾病的有力方式，并带来巨大的市场收益。

5.3. 阿尔兹海默症将成为最大市场蓝海

全世界每年有超过一千万人罹患癌症，阿尔茨海默病的发病率虽然不及癌症但全世界范围内也有超过四千万的病人。一种疾病让患者死于细胞的恶性增殖，而另一种疾病却使患者脑内神经元大批的死亡。1971年时任美国总统理查德·尼克松签署了《国家癌症法》创立国家癌症研究计划。此后的四十多年癌症治疗领域经历了很大变化，无论是手术，放化疗，靶向疗法还是免疫疗法，癌症患者治疗方案的选择越来越多。多种癌症治愈率提升死亡率下降的同时是我们对于疾病无论是分子层面还是整体层面更加深入的认识。而过去几十年内我们却没有找到任何一款能够减缓阿尔茨海默病疾病进程的药物。到目前为止我们依然无法解释阿尔兹海默症的发生机制，这也是我们目前研发新药面临失败的根本原因。

根据国际阿尔茨海默病协会（ADI）发布的《世界阿尔茨海默病报告2018》，2018年全球共有痴呆患者5000万人，造成社会成本1万亿美元。而痴呆患者中，最大的人群就是阿尔茨海默病患者，占到总体的60-80%。据此计算，全球阿尔茨海默病

患者群体约3000-4000万人，造成社会成本6000-8000亿美元。

我国的阿尔茨海默病患者人数已经高达600万人，位居全球第一。

阿尔茨海默病的超大患者群体意味着超大的市场空间。保守估计，以市场渗透率10%，患者每年治疗成本5万元人民币计算，全球阿尔茨海默病市场空间可达1500亿元人民币。也就是说，阿尔茨海默病领域带来的是一片千亿级别的市场。

除了临床试验的开发，很多科学家仍然站在探索的最前沿，相继建立了各种假说，虽然这些假说并非全部都靠谱，但其中的一部分是非常有说服力的，比如基因突变、微生物感染、局部炎症等等。基于这些相对靠谱的假说，已经有部分机构或企业开发产品进行了尝试，近年来已经兴起了各种基因疗法、干细胞疗法或其它靶点的药物，在经过多种尝试之后，或许人类能够找到AD的根源，最后对症下药。

在99.6%的失败率面前，每一个细微的成功都有望成为AD的救命稻草。总而言之，AD药物的研发仍任重而道远，但成功登山珠峰的，永远是敢于挑战的人。

免责声明

本报告仅供智银资本（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。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

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、价值及投资收入可能会波动。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。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

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。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。