·标准与讨论·

早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识

《早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识》编审委员会
通信作者：贾建平，首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心 国际神经疾病医学研究中心，北京 100053，Email：jjp@ccmu.edu.cn

【摘要】 随着靶向β-淀粉样蛋白（β-Amyloid，Aβ）的单克隆抗体（以仑卡奈单抗为代表）陆续在美国、日本及中国批准上市用于治疗阿尔茨海默病（AD）源性轻度认知障碍（MCI）和轻度AD痴呆，AD治疗迈向疾病修饰治疗（DMT）时代。但目前我国抗Aβ疾病修饰治疗的临床使用经验尚不成熟，本文结合临床研究的结果及其使用经验、AD相关研究进展，总结形成了抗Aβ疾病修饰治疗的临床应用共识，包括药物作用机制、适用人群、使用规范、疗效评估和安全性管理，旨在为临床规范和合理用药提供参考。

【关键词】 β-淀粉样蛋白；　疾病修饰治疗；　仑卡奈单抗；　阿尔茨海默病；　单克隆抗体

Recommendations for the disease-modifying treatments of early Alzheimer's disease

Expert Consensus Review Committee on Disease-Modifying Treatments for Early Alzheimer's Disease
Corresponding author: Jia Jianping, Innovation Center for Neurological Disorders, Department of Neurology, Xuanwu Hospital; National Clinical Research Center for Geriatrics, Beijing 100053, China, Email:jjp@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Monoclonal antibodies targeting β-amyloid (Aβ) (represented by Lecanemab) have been approved in the United States, Japan and China for the treatment of mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease (AD) or mild AD dementia, and AD treatment has moved towards the era of disease modifying therapy (DMT). In view of the lack of use experience with DMT in China, this article presents recommendations for Aβ-based DMT clinical practice based on its clinical evidence, as well as its existing usage experience and research regarding AD. These recommendations include the mechanism of action, patient selection, standardized use, effectiveness, and safety monitoring, intending to help guide the rational use in real-world clinical practice.

【Key words】 β-Amyloid; DMT; Lecanemab; Alzheimer's disease; Monoclonal antibodies

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种神经退行性疾病，以认知障碍、精神行为症状和生活及社会功能减退为主要临床表现，是最常见的认知障碍类型。AD起病隐匿，是一个连续发展的疾病过程，从临床前AD逐步进展为轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）阶段，进而发展成轻、中、重度AD痴呆阶段[1]。随着中国人口快速老龄化，AD及AD相关混合性痴呆患者的数量激增[2]。流行病学调查显示，中国60岁以上人群中MCI患者约3 877万，16.8%~35.6%的MCI患者在3~5年内进展至痴呆阶段[3-4]；痴呆患者约1 507万，其中AD约983万[4]。长期以来，AD以对症治疗为主，其无法逆转或延缓病程，迫切需要针对疾病生物学特性的疾病修饰治疗（disease-modifying treatments，DMT），以期减缓或逆转疾病进展。AD的DMT治疗是指通过一种干预措施干扰疾病过程

DOI：10.3760/cma.j.cn112138-20241028-00709
收稿日期　2024-10-28　　**本文编辑**　刘雪松
引用本文：《早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识》编审委员会. 早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识[J]. 中华内科杂志, 2025, 64(5): 385-395. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20241028-00709.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

中导致细胞死亡的潜在病理生理机制，在AD的临床进展中产生持久的变化[5]。

近年来，针对AD的DMT治疗取得突破性进展[6]，靶向β-淀粉样蛋白（β-Amyloid，Aβ）疗法可延缓早期AD进展[7]。2021年以来，美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）陆续批准aducanumab[8]、仑卡奈单抗（lecanemab）[9]、多奈单抗[10]等靶向Aβ的单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）用于AD治疗，其中仑卡奈单抗已于2024年1月在我国获批用于治疗AD源性MCI和轻度AD痴呆[11]。鉴于目前以仑卡奈单抗为代表的抗Aβ疾病修饰治疗使用经验尚不成熟，亟需规范化其临床应用。由来自神经内科、精神科、影像科、护理领域的国内38位专家组成的共识编委会，结合已获批药物仑卡奈单抗使用经验、Ⅲ期临床研究经验和结果、AD相关研究进展，总结形成了抗Aβ治疗的临床应用共识，包括作用机制、适用人群、使用规范、疗效评估和安全性管理，旨在为临床规范和合理用药提供参考。

一、作用机制和药代动力学

淀粉样蛋白假说认为Aβ蛋白累积是AD的关键起始事件，随后是下游效应，包括神经原纤维缠结的形成、神经炎症、细胞死亡和神经递质缺陷[12]。Aβ蛋白以各种构象状态存在，包括可溶性单体、可溶性聚集体（寡聚体、原纤维）以及不溶性原纤维和斑块，其中可溶性Aβ聚集体比单体或不溶性原纤维毒性更大。抗Aβ疾病修饰治疗策略旨在靶向异常的Aβ聚集体，清除并延迟或防止聚集体的形成[13]。已获批抗Aβ单抗的作用靶点存在异质性，靶向Aβ肽的不同结构域和聚集状态。

仑卡奈单抗是一种重组人源化免疫球蛋白γ1（IgG_1）单克隆抗体，外周给药后可穿过血脑屏障到达脑实质，通过其Fab段特异性结合可溶性Aβ原纤维、寡聚体和不可溶性Aβ纤维的抗原识别表位，与目标分子结合形成Aβ-mAb复合物，其Fc段结合小胶质细胞的Fcγ受体，再通过中枢神经固有的免疫效应诱导小胶质细胞进行吞噬，进而清除脑实质中具有毒性的Aβ[14]，减少神经元损伤和死亡。同时，仑卡奈单抗可迅速且稳定地包裹Aβ寡聚体和原纤维表面，持续抑制其聚合形成不可溶性Aβ纤维[15]。此外，仑卡奈单抗还可延缓Tau病理进展[16]。

aducanumab是一种人源化免疫球蛋白γ1（IgG_1）单克隆抗体，靶向Aβ N末端的残基3-7，与单体相比，其对纤维聚集体（Aβ斑块和寡聚体）具有更高的亲和力，通过小胶质细胞介导吞噬作用清除可溶性和不溶性Aβ[14, 17]。

多奈单抗是另一种人源化IgG_1单克隆抗体，对淀粉样蛋白斑块中N末端焦谷氨酸（N3pG）修饰的Aβ蛋白具有特异性，并通过小胶质细胞介导的吞噬作用去除斑块。多奈单抗靶向沉积的斑块，可降低大脑淀粉样蛋白负荷，但不能阻止新斑块的沉积或现有斑块的生长[13]。

仑卡奈单抗以10 mg/kg体重每2周给药1次，持续6周后达到稳态浓度，终末半衰期为5~7 d[12]。aducanumab每4周给药1次，持续16周后达到稳态浓度，平均终末半衰期为24.8 d[8]。多奈单抗单次给药后达到稳态浓度，平均终末半衰期约为12.1 d[10]。抗Aβ单抗与内源性IgG的消除途径相同，均被蛋白水解酶降解，理论上不经肝脏代谢或肾脏消除[8-10]。抗Aβ单抗的药效学和药代动力学特征无明显种族间差异[8, 10, 18]。

与所有治疗性抗体一样，抗Aβ单抗存在潜在免疫原性。仑卡奈单抗关键Ⅱ期研究的18个月治疗期间，40.9%（63/154）的患者出现抗药抗体，其中25.4%（16/63）检测到中和抗体[11]。仑卡奈单抗的抗药抗体和中和抗体不影响临床用药。仑卡奈单抗的关键Ⅱ期研究显示，仑卡奈单抗的抗药抗体滴度低，对药代动力学、药效学、疗效和安全性均不产生显著影响[19]。aducanumab两项Ⅲ临床试验的合并分析显示，在41个月治疗期间，0.6%（15/2 689）的患者出现了抗药抗体，未观察到抗药抗体的中和活性对暴露或疗效的潜在影响[8]。多奈单抗Ⅲ期研究18个月治疗期间，87%（691/792）的患者出现抗药抗体，其中100%（691/691）检测到中和抗体[10]。FDA说明书指出，抗药抗体的存在增加了多奈单抗的清除率，且抗药抗体可能与输液相关反应有关[10]。

二、临床适用人群

（一）抗Aβ单抗的临床适应证

抗Aβ单抗适用于治疗AD源性MCI和轻度AD痴呆[8-11]。AD的临床诊断以病史和检查结果为依据，具体可参照《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020年版）》[20]和《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021》[1]。认知评估量表可参考临床痴呆评定量表各项分数之和（clinical dementia rating-sum of boxes，CDR-SB）、简易精神状态检查（MMSE）量表和/或蒙特利尔认知评估

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

(MoCA)/MoCA基础版[1, 20-21]。

在对AD患者进行抗Aβ单抗治疗之前,应确认Aβ病理存在。基于阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Association, AA)工作组发布的AD诊断和分期修订标准(2024年)[22],可以基于Core 1生物标志物的异常结果诊断AD,Aβ病理也可同步得到确认,包括:Aβ正电子发射断层显像(Aβ PET),脑脊液(CSF)或血浆Aβ42、磷酸化Tau 217(p-Tau217)、p-Tau181、p-Tau231。其中p-Tau217、p-Tau181、p-Tau231与Aβ PET大约在相同时间出现异常,可能代表对Aβ斑块的生理反应,最新诊断标准建议将这些特定p-Tau片段作为Aβ斑块的生物标志物。此外,需要谨慎解释临近阈值的检测结果[17]。同时,可考虑联合多个标志物的检测以增加可靠性[21, 23]。血液生物标志物已在部分研究中展现了与脑内Aβ病理的高度一致性,但目前相关研究证据仍在积累中,血液生物标志物的临床应用策略将随研究结果和相关共识、指南的发表而不断优化[23-25]。不过,仑卡奈单抗Ⅲ期研究显示,仑卡奈单抗治疗后,患者血液生物标志物与PET及CSF生物标志物变化一致[26],提示血液生物标志物未来可能作为治疗效果的评估手段之一。

(二)抗Aβ单抗适用于早期AD人群疾病修饰治疗的临床研究证据

美国FDA指出AD药物疾病修饰作用的两种方法包括:(1)该药物较安慰剂显著改善临床结局,且对AD核心病理相关生物标志物具有一致性改善作用;或(2)通过临床试验证实可持久延缓疾病进程[5]。

1. 仑卡奈单抗:仑卡奈单抗的关键注册研究Clarity AD是一项为期18个月、多中心、双盲、安慰剂对照、Ⅲ期试验,纳入50~90岁AD源性MCI或轻度AD痴呆的患者,按1∶1随机接受静脉注射仑卡奈单抗(10 mg/kg体重,每2周1次)或安慰剂治疗。

研究结果显示,经18个月治疗后,基于CDR-SB量表评估,仑卡奈单抗治疗组患者的整体认知和功能下降较安慰剂组的差异为0.45分(延缓27%),淀粉样蛋白负荷降低59.12 centiloid(CL)单位,平均清除水平低于阳性阈值的22.99 CL,预计延缓病程进展2~3年[21, 26-27]。基于阿尔茨海默病评定量表-认知子量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog)评估的认知功能下降延缓26%,基于阿尔茨海默病综合评分(Alzheimer's Disease Composite Score, ADCOMS)评估的认知功能下降延缓24%,和安慰剂的差异均有统计学意义[21](表1)。仑卡奈单抗对患者日常生活能力减退的延缓更加明显,轻度认知障碍日常生活活动量表(Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment, MCI-ADL)、欧洲5维度生活质量量表(EuroQol five dimensions questionnaire Five-Level Versions, EQ-5D-5L)和AD生活质量量表(Quality of Life in Alzheimer Disease, QoL-AD)评分下降分别延缓37%、49%和56%。经仑卡奈单抗治疗后,Zarit照料者负担量表(Zarit Caregiver Burden Interview, ZBI)评估照料者负担减轻38%[28]。仑卡奈单抗对更早期AD(低Tau亚组)患者的疗效尤为显著。在低Tau亚组分析中,76%的患者CDR-SB评分没有恶化(其中60%的患者评分改善),其延缓整体认知和功能下降达549%[29]。

2024年阿尔茨海默病协会国际会议(Alzheimer's Association International Conference, AAIC)报道了Clarity AD研究3年随访数据,与安慰剂相比,仑卡奈单抗治疗36个月时CDR-SB评分获益较18个月时的0.45分提升至0.95分,且Aβ-PET和血浆Aβ42/40比值均持续改善,表明持续治疗可带来长期获益,进一步凸显出仑卡奈单抗作为DMT疗法的累积效应[30]。此外,开放标签延长期(open-label extension, OLE)结果分析表明,延迟起始仑卡奈单抗治疗组的获益不及早期开始仑卡奈单抗组,强调了早期开始DMT治疗的重要性[30]。

仑卡奈单抗已于2023年7月获FDA完全批准上市,是20年来首款获FDA完全批准的AD新药。2024年1月,中国国家药品监督管理局批准仑卡奈单抗用于治疗AD源性MCI和轻度AD痴呆[11]。FDA批准仑卡奈单抗静脉注射维持剂量,即完成18个月、每2周1次的起始阶段治疗后,可考虑继续原有方案,或转换为每4周1次、10 mg/kg体重的维持剂量给药方案[9]。

2. aducanumab:EMERGE和ENGAGE是两项在早期AD患者中评估aducanumab疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、全球、Ⅲ期研究[31]。EMERGE研究(n=1 638)和ENGAGE研究(n=1 647,年龄50~85岁,确诊Aβ病理学)均纳入AD源性MCI、轻度AD痴呆的患者,以1∶1∶1的比例随机分配接受aducanumab低剂量(3或6 mg/kg体重)、高剂量(10 mg/kg体重)或安慰剂治疗,每4周1次静脉输注,持续76周。

中期结果显示,EMERGE研究中,aducanumab

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

表 1　抗 Aβ 单抗Ⅲ期注册研究数据对比[21, 31-32, 55]

项目	Aducanumab（EMERGE/ENGAGE 研究）	仑卡奈单抗（Clarity AD 研究）	多奈单抗（TRAILBLAZER-ALZ 2 研究）
临床结果（治疗组与安慰剂组的差异）	主要终点： EMERGE（高剂量组）：CDR-SB：−0.39（22%），*P*=0.012； ENGAGE（高剂量组）：CDR-SB：0.03（2%），*P* 值不显著； 次要终点： EMERGE（高剂量组）：MMSE：0.6（18%），*P* 值不显著；ADAS-cog 13：−1.4（27%），*P*=0.01；ADCS-ADL-MCI：1.7（40%），*P*<0.001； ENGAGE（高剂量组）：MMSE：−0.1（3%），*P* 值不显著；ADAS-cog 13：−0.59（11%），*P* 值不显著；ADCS-ADL-MCI：0.7（18%），*P* 值不显著	主要终点： CDR-SB：−0.45（27%），*P*<0.001 次要终点： ADAS-cog 14：−1.44（26%），*P*<0.001； ADCOMS：−0.05（24%），*P*<0.001； ADCS-ADL-MCI：2.0（37%），*P*<0.001	主要终点（整体人群）：iADRS：2.92（22.3%），*P*<0.001； 次要终点： CDR-SB：−0.67（28.9%），*P*<0.001； ADAS-cog 13：−1.33（19.5%），*P*<0.001； ADCS-iADL：1.7（28%），*P*<0.001
生物标志物	Aβ PET： EMERGE：基线 SUVR 1.383，治疗 76 周较基线降低 0.278； ENGAGE：基线 SUVR 1.407，治疗 76 周较基线降低 0.232	Aβ PET： 基线 77.92 CL，治疗 18 个月较基线降低 55.48 CL；亚洲人群亚组：基线 82.21 CL，治疗 18 个月较基线降低 72.2 CL Tau PET：延缓颞叶 Tau 病理进展	Aβ PET： 基线 103.5 CL，治疗 76 周较基线降低 87.0 CL Tau PET：无显著效果
探索性生物标志物	EMERGE：CSF：剂量依赖性 Aβ42 增加，总 Tau 和 p-Tau181 下降；血浆：p-Tau181 下降； ENGAGE：CSF：剂量依赖性 Aβ42 增加；血浆：p-Tau181 下降	CSF：Aβ42 增加，总 Tau、p-Tau181 和神经颗粒蛋白减少，对 Aβ40 和 NfL 无影响； 血浆：Aβ42/40 比值增加，p-Tau181 和 GFAP 减少，对 NfL 无影响	未公布 CSF Aβ 结果 血浆：p-Tau217 和 GFAP 减少，对 Aβ 42/40 比值和 NfL 无影响
安全性	EMERGE（高剂量组）：ARIA-E：ApoE ε4 非携带者：18%，ApoE ε4 携带者：43%；ARIA-H：微出血：20%，表面铁沉积：13%； ENGAGE（高剂量组）：ARIA-E：ApoE ε4 非携带者：23%，ApoE ε4 携带者：42%，ARIA-H：微出血：19%，表面铁沉积：16%；安慰剂组：微出血：7%，表面铁沉积：3%	ARIA-E： ApoE ε4 非携带者：5.4%， ApoE ε4 杂合子携带者：10.9%， ApoE ε4 纯合子携带者：32.6%； ARIA-H： ApoE ε4 非携带者：11.9%， ApoE ε4 杂合子携带者：14%， ApoE ε4 纯合子携带者：33% 大出血：0.6% 安慰剂组：9%	ARIA-E： ApoE ε4 非携带者：15.7% ApoE ε4 杂合子携带者：22.8% ApoE ε4 纯合子携带者：40.6% ARIA-H： 微出血：26.8% 表面铁沉积：15.7% 颅内出血>1 cm：0.4% 安慰剂组：13%

注：Aβ 为 β-淀粉样蛋白；CDR-SB 为临床痴呆评定量表各项分数之和；MMSE 为简易精神状态检查量表；ADAS-cog 为阿尔茨海默病评定量表-认知子量表；ADCS-ADL-MCI 为阿尔茨海默病协作研究-轻度认知障碍日常生活活动量表；SUVR 为标准化摄取值比值；CL 为 centiloid 值；ADCOMS 为阿尔茨海默病综合评分；iADRS 为综合阿尔茨海默病评定量表；ADCS-iADL 为阿尔茨海默病协作研究-工具性日常生活能力；Tau 为微管相关蛋白；PET 为正电子发射计算机断层扫描；CSF 为脑脊液；p-Tau 为磷酸化 Tau 蛋白；NfL 为神经丝轻链；GFAP 为胶质纤维酸性蛋白；ARIA-E 为淀粉样蛋白相关影像学异常伴水肿或渗出；ARIA-H 为淀粉样蛋白相关影像学异常伴含铁血黄素沉积；ApoE 为载脂蛋白 E

高剂量组的 CDR-SB 评分较安慰剂的差异为−0.39（延缓 22%，*P*=0.012），达到主要终点；MMSE 评分（延缓 18%，*P*=0.049）、ADAS-cog 13 评分（延缓 27%，*P*=0.010）和阿尔茨海默病合作研究-日常生活活动量表-轻度认知障碍版（ADCS-ADL-MCI）评分（延缓 40%，*P*<0.001）等次要终点也具有统计学意义（表 1）。低剂量组与安慰剂相比差异无统计学意义。而另一项 ENGAGE 研究未达到主要终点。

aducanumab 于 2021 年 6 月获得美国 FDA“加速批准”上市。但未在中国大陆地区获批。2024 年 1 月，根据 FDA 要求进行的上市后Ⅲb/Ⅳ期验证性 Envision 研究（NCT05310071）被终止。

3. 多奈单抗：TRAILBLAZER-ALZ 2 试验是一项为期 18 个月的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、Ⅲ期试验，纳入 1 736 例 60~85 岁、基于 PET 成像证实存在 Aβ 和低/中或高 Tau 病理的早期症状性 AD（MCI/轻度痴呆）患者，按 1∶1 随机接受多奈单抗或安慰剂静脉注射，每 4 周 1 次，持续 72 周[32]。

研究结果显示，在整体人群中：多奈单抗组 76 周时 iADRS 评分（延缓 22.3%，*P*<0.001），

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

CDR-SB 评分（延缓 28.9%，P<0.001）较安慰剂组差异均有统计学意义（表 1），脑淀粉样蛋白水平下降 87.0 CL。

多奈单抗于 2024 年 7 月获得美国 FDA 批准用于治疗早期症状性 AD（包括 MCI 或轻度 AD 痴呆）。中国国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）已受理其上市申请，并已获得我国国家药品监督管理局批准上市。

（三）慎用人群和相对禁忌人群

慎用人群[9, 11, 21]：（1）启动抗 Aβ 单抗治疗前 3 个月内含磁敏感加权成像（susceptibility weighted imaging，SWI）或 T_2^* 序列的 3.0 T 及以上装备的磁共振成像（MRI）检查结果提示脑皮质区域存在 5~9 个微出血（直径 <10 mm）[9, 33]；（2）载脂蛋白 E（apolipoprotein E，ApoE）ε4 纯合子[9]；（3）正在使用抗凝药物，如华法林、达比加群、利伐沙班、依度沙班、阿哌沙班、贝曲沙班和肝素等[34]。上述患者在使用抗 Aβ 单抗治疗期间发生淀粉样蛋白相关影像学异常（amyloid-related imaging abnormalities，ARIA）的风险升高，临床医生应充分评估治疗的获益与潜在的风险且与患者和照料者充分沟通后，再做出是否使用抗 Aβ 单抗治疗的决定，在治疗期间密切关注 ARIA 相关症状及监测 MRI（ARIA 的风险评估和管理详见本文“安全性管理”部分）。

相对禁忌人群[9, 11, 21]：（1）启动抗 Aβ 单抗治疗前 3 个月内 MRI 检查结果提示脑皮质和皮质下区域存在≥10 个微出血（直径<10 mm）及脑皮质表面含铁血黄素沉积、单个出血直径>10 mm 的颅内出血证据、显著的白质高信号（符合 Fazekas 评分 3 分）、脑淀粉样血管病相关炎症（cerebral amyloid angiopathy-related inflammation，CAA-ri）/β 淀粉样蛋白相关性血管炎（amyloid beta-related angiitis，ABRA）、脑血管源性水肿证据等；（2）涉及主要的单血管支配区域 2 个以上缺血性卒中，有脑挫伤、脑软化灶、脑动脉瘤或其他血管畸形、中枢神经系统感染以及脑膜瘤或蛛网膜囊肿以外的脑肿瘤、癫痫发作病史；（3）未得到控制的出血性疾病，如血小板计数<50×10^9/L，或未接受抗凝治疗但国际标准化比值>1.5；（4）未得到充分控制的其他免疫疾病，或需要免疫球蛋白、全身性单克隆抗体（或单克隆抗体衍生物）、全身性免疫抑制剂或血浆置换治疗的免疫疾病[34-35]。鉴于可能存在大出血及其他不良反应的风险，Clarity AD 研究排除了上述患者，故暂无数据来评估这些患者使用抗 Aβ 单抗治疗的疗效和安全性。因此，对于上述人群，目前暂时不推荐使用抗 Aβ 单抗。

绝对禁忌人群[9, 11]：禁用于对抗 Aβ 单抗或抗 Aβ 单抗注射液的任何辅料严重过敏的患者。因使用前无皮试，故应详细询问过敏史，过敏体质或曾对生物制剂过敏的患者应格外注意。

（四）共病和/或联合用药人群

仑卡奈单抗的 Clarity AD 研究未排除药物可控的高血压、糖尿病、心脏病、高脂血症患者，且分层分析显示上述不同共病患者使用仑卡奈单抗治疗均具有一致获益。Clarity AD 研究中，入组时允许患者同时接受胆碱酯酶抑制剂（如多奈哌齐等）和/或 NMDA 受体拮抗剂（如美金刚）进行改善 AD 临床症状的治疗，允许同时规律使用固定剂量的阿司匹林（最大剂量为 325 mg/d）等抗血小板药和/或其他抗凝药[34, 36]。多奈单抗的 TRAILBLAZER-ALZ 2 试验排除了患有严重或不稳定的心血管、肝脏、肾脏、胃肠、呼吸、内分泌疾病患者[32]。

（五）特殊人群

抗 Aβ 单抗的Ⅲ期研究中均没有报告治疗相关的肝肾功能损伤[21]。鉴于目前在肝肾功能损伤人群的用药数据有限，建议在用药期间定期监测肝肾功能。若肝肾功能出现异常，建议及时复诊，并根据患者具体病情决定是否停药观察。

抗 Aβ 单抗尚未在孕妇及哺乳期妇女中开展相关临床试验[9, 11]，故没有充分的数据来评估相关风险。应综合考虑孕妇及哺乳期妇女对抗 Aβ 单抗的临床需求、药物或基础疾病所致的潜在不利影响。

推荐意见 1

（1）抗 Aβ 单抗适用于治疗 AD 源性 MCI 和轻度 AD 痴呆。

（2）启动抗 Aβ 单抗治疗之前，应通过 Aβ PET、CSF 或血浆生物标志物（Aβ42、p-Tau217、p-Tau181、p-Tau231）检查确认 Aβ 病理存在。

（3）抗 Aβ 单抗治疗能显著延缓早期 AD 患者认知功能下降和疾病进展，早期起始治疗的获益优于延迟治疗。长期随访数据表明仑卡奈单抗具有累积效应，持续治疗可带来长期获益。

（4）在开始治疗前，详细询问病史及过敏史，检测 ApoE 基因型，完善含 SWI 或 T_2^* 序列的 MRI（3.0 T 及以上装备）检查和凝血功能等检查，评估患者过敏及 ARIA 风险，并与患者及其照料者充分沟通。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

(5)高血压、糖尿病、心脏病、高脂血症等稳定控制的常见慢性疾病患者允许使用抗Aβ单抗治疗。

(6)使用抗Aβ单抗治疗时,允许联合使用胆碱酯酶抑制剂和/或NMDA受体拮抗剂;抗凝药物和/或抗血小板药物的使用需谨慎。

(7)目前没有证据表明抗Aβ单抗可导致肝肾功能损伤。尚无孕妇及哺乳期妇女使用抗Aβ单抗的证据。

三、临床使用规范

(一)知情同意

临床医生应与患者及照料者充分沟通使用抗Aβ单抗治疗的目标、方法和疗程及可能发生的不良反应,使其充分知情。

(二)输注前准备

1. 药品:仓卡奈单抗注射液规格是200 mg/2 ml(100 mg/ml),从药房取回应当日使用。仓卡奈单抗无须滴定,每2周1次静脉输注,给药剂量根据患者的体重进行调整,推荐剂量为10 mg/kg体重,精确到0.1 ml,无须滴定[11]。

多奈单抗注射液的规格是350 mg/20 ml,每4周1次静脉输注,推荐剂量为每4周700 mg给药3次,随后以每4周1 400 mg给药[10]。

实施抗Aβ单抗治疗期间应配备处理严重输液反应的抢救药品,如支气管扩张剂、肾上腺素和糖皮质激素等[34]。

2. 其他物品或设备:抗Aβ单抗治疗需配备建立静脉通路所需的输液器具,以及监护仪、处理严重输液反应的抢救设备、氧气等。建议与急诊科、重症监护室等建立快速抢救通道[11, 34]。仓卡奈单抗输注需配备含有过滤器(孔径为0.2 μm,末端呈低蛋白结合)的输注器。

(三)配置方法和输注

仓卡奈单抗或多奈单抗均须现用现配,在无菌条件下制备。

仓卡奈单抗:抽取所需剂量的仓卡奈单抗注射液置于250 ml 0.9%的氯化钠注射液输液袋中进行稀释,轻轻翻转输液袋以使溶液完全混合,不要摇晃。通过含有末端低蛋白结合的输液管过滤器(孔径0.2 μm)的静脉管路,静脉输注全部容量的仓卡奈单抗稀释溶液,输注时间约为1 h[11]。

多奈单抗:抽取所需剂量的多奈单抗注射液(700 mg/40 ml或1 400 mg/80 ml),并分别与30~135 ml或60~270 ml的0.9%氯化钠注射液混合,达到推荐的总体积(70~175 ml或140~350 ml),最终浓度为4~10 mg/ml。轻轻翻转稀释溶液以完全混合,不要摇晃。通过静脉管路给予全部稀释溶液,输注时间约为30 min[10]。

稀释后建议立即使用。输注结束后使用0.9%氯化钠注射液冲管以确保仑卡奈单抗或多奈单抗充分利用[10-11]。

(四)注意事项

鉴于抗Aβ单抗治疗可能会发生输液相关反应(见本文"安全性管理"部分),在输注期间和输注完成当日,医护人员应密切监测输液相关反应的任何症状和体征。患者首次仑卡奈单抗输注后应留院密切观察3 h,并在当晚对患者进行随访。第2、3次输注后,可将观察时间缩短至2 h,后续观察时间可缩短至30 min[34]。接受多奈单抗治疗患者建议输注后至少观察30 min,以评估输注反应和超敏反应[10]。如出现输液相关反应,医护人员应根据临床指征给予对症治疗。医护人员应对患者及其照料者进行合并用药指导,如因发生新的疾病前往门急诊治疗时,应告知医生该患者正在接受抗Aβ单抗治疗[34]。

推荐意见2

(1)输注前应告知患者及其照料者抗Aβ单抗治疗的目标、方法、风险及处理等内容。

(2)抗Aβ单抗治疗应现用现配。仓卡奈单抗无须滴定,每2周1次静脉输注,应根据体重按照10 mg/kg体重准确计算剂量给药。多奈单抗每4周1次静脉输注,推荐剂量为每4周700 mg给药3次,随后以每4周1 400 mg给药。

(3)应严密观察抗Aβ单抗输注时的不良反应,做好抢救准备。

四、临床观察及安全性管理

(一)疗效监测

鉴于AD是一种Aβ持续蓄积、病程持续进展、需要全程管理的疾病[37-38],因此在抗Aβ治疗期间,有必要定期进行疗效评估。

研究显示,CDR-SB和ADAS-cog量表适用于监测疾病进展和疗效评估[39-40],有条件的医疗机构宜优先选择。此外,MoCA也可用于疗效评估。评估患者日常生活能力可选择日常生活活动(ADL)量表等[39]。建议定期进行认知功能评估,如每3~6个月1次[1]。MRI的随访复查数据有助于量化和监测病情变化。MRI上T_1加权像(T_1WI)用于评价脑结构改变,T_2加权像(T_2WI)和液体衰减反转恢复

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

(FLAIR)序列用于评价脑实质异常信号，T_2^*WI和SWI用于显示微出血和铁沉积的程度[41]，扩散加权成像(DWI)用于评价是否合并急性期脑梗死等细胞毒性水肿相关病变[42-43]。PET、CSF或血液检测可以评估AD患者抗Aβ治疗后相关生物标志物的变化，应根据实际情况定期评估。总之，临床量表、结构MRI和生物标志物均可考虑用于治疗后的病情和疗效监测[1, 23, 41, 44-45]。在实践中，临床医师可根据患者个体情况和医疗机构的实际情况选择合适的监测手段进行定期评估。

(二)安全性管理

1. ARIA：ARIA是抗Aβ治疗可能出现的不良反应，MRI上可观察到的ARIA伴水肿或渗出(ARIA with effusion or edema，ARIA-E)、ARIA伴出血或含铁血黄素沉积(ARIA with hemorrhage or hemosiderin deposit，ARIA-H)。在所有以Aβ为靶点的药物研究中均观察到此类不良反应的发生[46]，其中以仑卡奈单抗的ARIA发生率最低[21, 32, 47-48]。仑卡奈单抗Ⅲ期Clarity AD研究中，ARIA-E和ARIA-H的发生率分别为12.6%和17.3%，3%为症状性ARIA，严重症状仅0.7%[21]。多奈单抗Ⅲ期TRAILBLAZER-ALZ 2试验中，ARIA-E和ARIA-H的发生率分别为24%和31.4%，6.1%为症状性ARIA-E，1.6%的受试者因ARIA导致严重结局，如住院、需要支持性治疗和/或使用皮质类固醇[32]。ARIA主要发生在治疗最初3个月内[21]。ARIA的危险因素主要包括ApoE ε4携带数量[49]、CAA[34, 50]、既往存在微出血[49]、合并使用抗凝药[34]或溶栓药[49]。研究显示，淀粉样蛋白水平和疾病分期对ARIA发生率无影响[51]。尽管ARIA的发病机制尚未完全阐明，但目前认为其可能与药物对脑血管壁通透性的改变及局部免疫反应有关。

ARIA-E在T_2-FLAIR序列上表现为水肿、积液或渗出的信号变化，发生在脑沟或软脑膜间隙，可能反映了脑膜血管中蛋白质液体的渗漏。ARIA-E可能与局部区域占位效应或脑回肿胀有关，最常累及枕叶，其次是顶叶、额叶和颞叶，很少累及小脑[44]。ARIA-E通常在出现后4个月内消退[21]。

ARIA-H的MRI表现特征为脑实质微出血或软脑膜微小含铁血黄素沉积，好发于脑叶或皮质表面(常发生在灰白质交界)或皮质。在梯度回波(gradient echo，GRE)/T_2^*或SWI序列上，微出血表现为脑实质中散在的点状、圆形和明显低信号病灶[44]。血红素产物渗漏到软脑膜或软脑膜下腔导致脑组织浅表铁沉积，MRI可见沿脑回分布的曲线状低信号[50]。含铁血黄素沉积引起脑组织持久性染色，ARIA-H的特征将在后续图像中保持不变[47]。ARIA影像学的严重程度分级见表2[9, 11]。

ARIA通常无症状，症状性ARIA的临床表现包括头痛、头晕、恶心、意识模糊等神经精神症状；较少见的症状包括疲乏、视力变化和步态障碍；严重的ARIA可表现为局灶性神经功能缺损、癫痫发作、癫痫持续状态、脑病和昏迷。ARIA临床症状的严重程度分级见表3[9, 11]。当患者在治疗早期出现以

表2　ARIA影像学严重程度分级[9, 11]

ARIA类型	影像学严重程度		
	轻度	中度	重度
ARIA-E水肿/渗出	FLAIR高信号局限于1个<5 cm位置的脑沟和/或皮质/皮质下白质	单个最大径为5~10 cm的FLAIR高信号，或受影响部位超过1个，每个测量值均<10 cm	FLAIR高信号>10 cm，伴有脑回肿胀和脑沟消失。可能有1个或多个独立的受影响部位
ARIA-H微出血	≤4处新发微出血灶	5~9处新发微出血灶	≥10处新发微出血灶
ARIA-H表面铁沉积	1处脑表面铁沉积灶	2处脑表面铁沉积灶	>2处脑表面铁沉积灶

注：ARIA为淀粉样蛋白相关影像学异常；ARIA-E为淀粉样蛋白相关影像学异常伴水肿或渗出；ARIA-H为淀粉样蛋白相关影像学异常伴含铁血黄素沉积；FLAIR为液体衰减反转恢复序列

表3　ARIA临床症状严重程度分级[9, 11]

ARIA类型	临床症状严重程度		
	轻度	中度	重度
ARIA-E	有不适的感觉，但不影响正常的日常活动	存在足以减少或影响正常日常活动的不适	丧失行动能力，不能工作或进行正常的日常活动
ARIA-H	无症状	无症状/有症状	有症状

注：ARIA为淀粉样蛋白相关影像学异常；ARIA-E为淀粉样蛋白相关影像学异常伴水肿或渗出；ARIA-H为淀粉样蛋白相关影像学异常伴含铁血黄素沉积

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

上症状时，应高度怀疑 ARIA 的可能性，及时进行 MRI 检查并根据影像学和临床症状的严重程度进行分级管理[34]。

所有接受仑卡奈单抗治疗的患者应在第 5、7、14 次输注前进行包含 GRE/T_2^* 或 SWI 序列的 MRI 复查。对于用药前有 5~9 个微出血的患者、ApoE ε4 纯合子的患者和联合使用抗凝药的患者，应格外注意按时进行上述检查，尽早识别可能出现的 ARIA。对上述存在 ARIA 危险因素的患者，或在早期 MRI 检查中表现出 ARIA 趋势的患者，尤其建议在第 26 次输注前再次进行上述检查[34, 44]。接受多奈单抗治疗患者应在第 2、3、4、7 次输注前进行 MRI 复查[10]。医生应告知患者及照料者，若出现头痛、头晕、恶心和意识模糊等症状时尽早就诊，完善计算机断层扫描（CT）以迅速评估是否有脑出血及其严重程度[52]。此外，对于已经接受抗 Aβ 单抗治疗的患者，在特定情况下若需考虑使用抗凝药时应格外谨慎，同时，原则上不建议给予组织型纤溶酶原激活剂（tissue-type plasminogen activator，t-PA）等进行溶栓治疗[44]。

ARIA 管理方案：

（1）大多数出现 ARIA 患者即使未接受对症治疗，也可逐渐缓解[47]。在某些情况下，ARIA 可能很严重，需要住院或额外治疗。

（2）对于出现影像学轻度 ARIA 但无或轻度临床症状的患者，可根据临床判断继续给药，并根据情况每 1~3 个月复查头部 MRI，直至影像学稳定或消失和临床症状稳定，期间密切关注患者主诉变化。

（3）对于影像学中、重度 ARIA 或出现临床症状的患者，应暂停抗 Aβ 单抗给药，并进行临床监测、症状管理和每个月 1 次的非对比增强 MRI 检查，直至 ARIA-E 消退或 ARIA-H 稳定及临床症状缓解。待 ARIA 症状缓解和影像学消退后，经与患者及照料者沟通风险和获益后，可考虑重新启动抗 Aβ 单抗治疗。

（4）对于严重 ARIA，除暂停给药及密切监测外，应考虑早期开始大剂量糖皮质激素治疗（例如每日甲泼尼龙 500~1 000 mg 静脉滴注给药 5 d，之后在数周内口服类固醇，逐渐减量），同时关注癫痫发作，并采取相应对症治疗。该类患者临床评估好转后，不建议再次启动抗 Aβ 治疗[44]。

2. 输液相关反应：输液相关反应是抗 Aβ 单抗治疗的常见不良反应，主要为轻至中度，且多出现在治疗初期[21, 32]，通常于 24 h 内缓解[34]。抗 Aβ 单抗治疗期间的输液相关反应症状和体征包括发热、寒战、头痛、皮疹、恶心、呕吐、呼吸困难、出汗、头痛、胸痛、低血压、腹部不适和血压升高等[10, 34]。医护人员应加强首次输注时对输液相关反应的监测。治疗期间如出现一过性输液相关反应，则无须中断输注和干预。若出现轻中度输液相关反应，应中断输注并给予对症治疗（如抗组胺药、对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药或皮质类固醇等）直至症状缓解，并在下次抗 Aβ 单抗输注前 30 min 预防性用药（可持续至患者输液反应缓解后的第 2~4 次治疗）。若出现严重输液反应及过敏反应，应停止输注，进行紧急干预，必要时进行生命支持。此外，对于小范围轻、中度皮肤过敏反应，可考虑使用苯海拉明或外用皮质类固醇乳膏[34]。

推荐意见 3

（1）在使用抗 Aβ 单抗治疗期间，建议每 3~6 个月进行 1 次认知功能评估。

（2）可根据实际情况定期评估 PET、CSF 或血液 AD 生物标志物的变化。抗 Aβ 单抗治疗应结合不同单抗药物作用靶点，Aβ 清除情况，患者认知及功能改善或维持状态、患者治疗依从性、生活质量，照料者负担，以及长期随访数据等，综合考虑治疗获益以及个性化长期管理策略。

（3）ARIA 是抗 Aβ 治疗可能出现的不良反应，其主要危险因素包括 ApoE ε4 携带数量、CAA、既往存在微出血、合并使用抗凝药或溶栓药等。如已开始接受抗 Aβ 单抗治疗，使用抗凝药物时应慎重，原则上避免使用溶栓药物。

（4）应在抗 Aβ 单抗治疗期间提高对 ARIA 的临床警惕性。应在仑卡奈单抗治疗的第 5、7、14 次输注前进行含 GRE/T_2^* 或 SWI 序列的 MRI 复查。存在 ARIA 危险因素或在早期 MRI 中表现出 ARIA 趋势的患者，尤其建议在第 26 次输注前再次进行上述检查。接受多奈单抗治疗患者应在第 2、3、4、7 次输注前进行 MRI 复查。

（5）如出现 ARIA，应根据患者临床症状及影像学严重程度给予相应处理及调整后续治疗方案。

（6）抗 Aβ 单抗的输液相关反应多发生于治疗初期，如出现应及时采取适当对症处理。

五、未来展望

未来 AD 的治疗将趋向于联合治疗，即同时靶向 Aβ、Tau、神经炎症等多个病理过程。例如，抗 Aβ 单抗与抗 Tau 抗体的联合治疗已经在临床试验

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

中显示出初步的疗效。研究表明，联合治疗能够显著延缓疾病进展，尤其是在早期AD患者中。此外，抗Aβ单抗与神经炎症调节剂的联合治疗也在研究中，未来有望进一步改善AD的治疗效果。基于疾病分期和患者亚型的个性化治疗将成为未来的发展方向。例如，针对不同Tau病理负荷的患者，可以选择不同的治疗方案。低Tau病理负荷的患者可能对抗Aβ单抗治疗更为敏感，而高Tau病理负荷的患者可能需要联合抗Tau治疗。此外，基于ApoE基因型的个性化治疗也在研究中，未来有望根据患者的基因型选择最合适的治疗方案。

六、总结

随着AD治疗进入DMT时代，可以在AD早期或甚至在症状变化出现之前尽早开始药物干预。这也意味着AD的临床实践出现了根本性变革，需要我们在临床实践中不断积累经验，改进AD的早期诊断和生物标志物检测、持续观察和总结DMT治疗的临床获益、优化不良反应的管理方案。此外，随着DMT治疗的不断涌现，未来有望根据疾病分期和患者亚型选择治疗靶点。同时，探索基于不同病理过程（Aβ、Tau、神经炎症、氧化应激、糖化蛋白、血管损伤、代谢或昼夜节律等）的联合治疗，优化给药途径等也是DMT治疗的未来发展方向[53-54]。

《早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识》编审委员会

组长：贾建平（首都医科大学北京宣武医院神经内科）

执行组长：陈晓春（福建医科大学附属协和医院神经内科）

副组长：魏翠柏（首都医科大学北京宣武医院神经内科）；王华丽（北京大学第六医院精神科）；董强（复旦大学附属华山医院神经内科）；徐运（南京鼓楼医院神经内科）

执笔专家：纪勇（天津市痴呆研究所/天津市环湖医院神经内科）；贾建军（解放军总医院神经内科）；郭起浩（上海市第六人民医院神经内科）；赵辉（南京鼓楼医院神经内科）；陈芹（四川大学华西医院神经内科）；常红（首都医科大学北京宣武医院护理部）

编审委员会专家（按姓氏拼音排序）：常红（首都医科大学北京宣武医院护理部）；陈芹（四川大学华西医院神经内科）；陈炜（浙江大学医学院附属邵逸夫医院精神科）；陈晓春（福建医科大学附属协和医院神经内科）；董强（复旦大学附属华山医院神经内科）；杜怡峰（山东省立医院神经内科）；管一晖（复旦大学附属华山医院核医学科）；郭起浩（上海市第六人民医院神经内科）；纪勇（天津市痴呆研究所/天津市环湖医院神经内科）；贾建军（解放军总医院神经内科）；贾建平（首都医科大学北京宣武医院神经内科）；李霞（上海市精神卫生中心老年精神科）；刘军（广州医科大学附属第二医院神经内科）；刘军（上海交通大学附属瑞金医院神经内科）；刘帅（天津市痴呆研究所/天津市环湖医院护理部）；罗本燕（浙江大学医学院附属第一医院神经内科）；吕粟（四川大学华西医院神经影像科）；宁玉萍（广州医科大学附属脑科医院神经内科）；潘小平（广州市第一人民医院神经内科）；彭丹涛（中日友好医院神经内科）；屈秋民（西安交通大学医学院第一附属医院神经内科）；沈璐（中南大学湘雅医院神经内科）；施炯（中国科学技术大学附属第一医院神经内科）；孙莉（吉林大学白求恩第一医院神经内科）；汤荟冬（上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科）；汪凯（安徽医科大学第一附属医院神经内科）；王刚（上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科）；王华丽（北京大学第六医院精神科）；魏翠柏（首都医科大学北京宣武医院神经内科）；魏文石（复旦大学附属华东医院神经内科）；徐运（南京鼓楼医院神经内科）；郁金泰（复旦大学附属华山医院神经内科）；张冰（南京鼓楼医院神经影像科）；张巍（首都医科大学附属北京天坛医院神经内科）；章军建（武汉大学中南医院神经内科）；赵辉（南京鼓楼医院神经内科）；赵洁皓（广东省人民医院神经内科）；朱爱琴（青海省人民医院神经内科）

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 421-440. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211004-00679.

[2] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer Report 2022[J]. Gen Psychiatr, 2022, 35(1): e100751. DOI: 10.1136/gpsych-2022-100751.

[3] McGrattan AM, Pakpahan E, Siervo M, et al. Risk of conversion from mild cognitive impairment to dementia in low-and middle-income countries: A systematic review and Meta-analysis[J]. Alzheimers Dement (N Y), 2022, 8(1): e12267. DOI: 10.1002/trc2.12267.

[4] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.

[5] Cummings J, Fox N. Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2017, 4(2): 109-115. DOI: 10.14283/jpad.2017.12.

[6] Cummings J, Zhou Y, Lee G, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023[J]. Alzheimers Dement (N Y), 2023, 9(2): e12385. DOI: 10.1002/trc2.12385.

[7] Jucker M, Walker LC. Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention[J]. Cell, 2023, 186(20): 4260-4270. DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.021.

[8] ADUHELM ™ (aducanumab-avwa) injection, for intravenous use Initial U. S. Approval: 2021 [R/OL]. [2024-10-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf.

[9] LEQEMBI®(lecanemab-irmb) injection, for intravenous

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

use (Initial U. S. Approval: 2023, Revised 2025) [R/OL]. [2024-10-28]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2025/761269s005lbl.pdf.

[10] KISUNLA (donanemab-azbt) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2024[R/OL].[2024-10-28].https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf.

[11] 中国国家药品监督管理局 . 仑卡奈单抗注射液说明书 .2024-01-09.[R/OL].[2024-10-28].https://www.nmpa.gov. cn/zhuanti/cxylqx/cxypxx/20240109192251169.html.

[12] Cummings J. Anti-amyloid monoclonal antibodies are transformative treatments that redefine Alzheimer's disease therapeutics[J]. Drugs, 2023, 83(7): 569-576. DOI: 10.1007/s40265-023-01858-9.

[13] Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, et al. Treatment of Alzheimer's disease: beyond symptomatic therapies[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 13900. DOI: 10.3390/ijms241813900.

[14] Shi M, Chu F, Zhu F, et al. Impact of Anti-amyloid-β monoclonal antibodies on the pathology and clinical profile of Alzheimer's disease: a focus on aducanumab and lecanemab[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 870517. DOI: 10.3389/fnagi.2022.870517.

[15] Watanabe-Nakayama T, Tsuji M, Umeda K, et al. Structural dynamics of amyloid-β protofibrils and actions of anti-amyloid-β antibodies as observed by high-speed atomic force microscopy[J]. Nano Lett, 2023, 23(13): 6259-6268. DOI: 10.1021/acs.nanolett.3c00187.

[16] Irizarry MC. Lecanemab: amyloid reduction and evidence of downstream biomarker modification[J]. Alzheimer's Dement, 2023, 19(Suppl15): e080907. DOI: 10.1002/alz.080907.

[17] Schreiner TG, Croitoru CG, Hodorog DN, et al. Passive anti-amyloid beta immunotherapies in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic impact[J]. Biomedicines, 2024, 12(5): 1096. DOI: 10.3390/biomedicines12051096.

[18] Hayato S, Takenaka O, Sreerama Reddy SH, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of amyloid positron emission tomography and plasma biomarkers for lecanemab in subjects with early Alzheimer's disease[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2022, 11(12): 1578-1591. DOI: 10.1002/psp4.12862.

[19] Landry I, Kanekiyo M, Aluri J, et al.Lecanemab (BAN2401) infusion reactions and immunogenicity: results from randomized phase 2 study and an Open-Label Extension (OLE) [J]. Alzheimer's Dement, 2022, 18(Suppl10): e066289. DOI:10.1002/alz.066289.

[20] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等 . 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 269-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001.

[21] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.

[22] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8): 5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.

[23] 2023 NIA-AA.Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease Alzheimer's Association Workgroup[R/OL]. [2024-10-20]. https://alz. org/media/Documents/scientific-conferences/Clinical-Criteria-for-Staging-and-Diagnosis-for-Public-Comment-Draft-2.pdf.

[24] Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials[J]. Nat Aging, 2023, 3(5): 506-519. DOI: 10.1038/s43587-023-00403-3.

[25] Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests[J]. Nat Med, 2024, 30(4): 1085-1095. DOI: 10.1038/s41591-024-02869-z.

[26] Tahami Monfared AA, Ye W, Sardesai A, et al. A path to improved Alzheimer's care: simulating long-term health outcomes of lecanemab in early Alzheimer's disease from the CLARITY AD Trial[J]. Neurol Ther, 2023, 12(3): 863-881. DOI: 10.1007/s40120-023-00473-w.

[27] Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, et al. Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling[J]. Neurol Ther, 2022, 11(2): 863-880. DOI: 10.1007/s40120-022-00350-y.

[28] Cohen S, van Dyck CH, Gee M, et al. Lecanemab Clarity AD: quality-of-life results from a randomized, double-blind phase 3 trial in early Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(4): 771-777. DOI: 10.14283/jpad.2023.123.

[29] Johnson K, Li D, Dhadda S, et al. Biomarker assessments from Clarity AD: downstream implications of targeting protofibrils and Tau as a predictive biomarker. 16th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD); 2023; Boston, MA (USA) [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(Suppl1): 4-55.DOI: 10.14283/jpad.2022.129.

[30] van Dyck CH, Sperling RA, Dhadda S, et al. Is there evidence for a continued benefit for long-term lecanemab treatment? A benefit/risk update from long-term efficacy, safety and biomarker data[J]. Alzheimer's Dement, 2024, 20(Suppl6): e092094. DOI: 10.1002/alz.092094.

[31] Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(2): 197-210. DOI: 10.14283/jpad.2022.30.

[32] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2023, 330(6): 512-527. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.

[33] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组 . 中国脑小血管病诊治指南 2020[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 807-818. DOI: 10.3760/cma. j.cn113694-20220321-00220.

[34] Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(3): 362-377. DOI: 10.14283/jpad.2023.30.

[35] 李梦, 李国忠, 钟镝 . 脑皮质表面铁沉积研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(3): 320-325. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.03.018.

[36] Sabbagh M, van Dyck CH, Honig LS, et al. Lecanemab phase 3 clarity ad trial: ARIA with the use of antiplatelets oranticoagulants in early Alzheimer's disease. 2023 AD/

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

PD Annual Meeting; Gothenburg, Sweden[R/OL]. [2024-10-28]. https://www. bioarctic. com/en/wp-content/uploads/sites/2/2023/04/ARIA-and-Anticoagulation-Antiplatelet-ADPD2023.pdf.
[37] 肖卫忠, 张娜. 阿尔茨海默病的全程管理[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(4): 355-357. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0254-9026.2017.04.002.
[38] Hampel H, Hardy J, Blennow K, et al. The amyloid-β pathway in Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(10): 5481-5503. DOI: 10.1038/s41380-021-01249-0.
[39] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的痴呆筛查和评估框架[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 894-900.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.004.
[40] Sabbagh MN, Hendrix S, Harrison JE. FDA position statement "Early Alzheimer's disease: Developing drugs for treatment, Guidance for Industry"[J]. Alzheimers Dement (N Y), 2019, 5: 13-19. DOI: 10.1016/j. trci.2018.11.004.
[41] 中华医学会放射学分会磁共振学组, 北京认知神经科学学会. 阿尔茨海默病MR检查规范中国专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(8): 635-641. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1005-1201.2019.08.002.
[42] Obenaus A, Badaut J. Role of the non-invasive imaging techniques in monitoring and understanding the evolution of brain edema[J]. J Neurosci Res, 2022, 100(5): 1191-1200. DOI: 10.1002/jnr.24837.
[43] 陈芳, 杨永贵, 刘欣, 等. 磁共振弥散峰度成像对急性脑梗死分类的初步研究[J]. 磁共振成像, 2018, 9(3): 166-172. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2018.03.002.
[44] Roytman M, Mashriqi F, Al-Tawil K, et al. Amyloid-related imaging abnormalities: an update[J]. AJR Am J Roentgenol, 2023, 220(4): 562-574. DOI: 10.2214/AJR.22.28461.
[45] Wu W, Ji Y, Wang Z, et al. The FDA-approved anti-amyloid-β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 544. DOI: 10.1186/s40001-023-01512-w.
[46] Xiong M, Jiang H, Serrano JR, et al. APOE immunotherapy reduces cerebral amyloid angiopathy and amyloid plaques while improving cerebrovascular function[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(581): eabd7522. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd7522.
[47] Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(2): 211-220. DOI: 10.14283/jpad.2022.21.
[48] Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(1): 13-21. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
[49] Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics[J]. Brain, 2023, 146(11): 4414-4424. DOI: 10.1093/brain/awad188.
[50] Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2022, 43(9): E19-E35. DOI: 10.3174/ajnr.A7586.
[51] Sabbagh M, Li D, Dhadda S, et al.ARIA by clinical diagnosis and baseline amyloid PET levels: a subgroup analysis of clarity AD[J]. J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2024,95(Suppl2): A42. DOI:10.1136/jnnp-2024-ABN.137.
[52] Agarwal A, Gupta V, Brahmbhatt P, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in Alzheimer disease treated with anti-amyloid-β therapy[J]. Radiographics, 2023, 43(9): e230009. DOI: 10.1148/rg.230009.
[53] Morató X, Pytel V, Jofresa S, et al. Symptomatic and disease-modifying therapy pipeline for Alzheimer's disease: towards a personalized polypharmacology patient-centered approach[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9305. DOI: 10.3390/ijms23169305.
[54] Smith B, Ownby RL. Disease-modifying treatments and their future in Alzheimer's disease management[J]. Cureus, 2024, 16(3): e56105. DOI: 10.7759/cureus.56105.
[55] Chen C, Katayama S, Lee JH, et al. Clarity AD: Asian regional analysis of a phase Ⅲ trial of lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2025: 100160. DOI: 10.1016/j.tjpad.2025.100160.

·读者·作者·编者·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益，现将中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下：(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处，但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿，应向有关期刊编辑部作出说明。(2)如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表，除非文种不同，否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿，则表明稿件仍在处理中，作者欲投他刊，应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时，应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者，在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时，应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两投一经证实，将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告；对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿，2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表；就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究