

· 综述 ·

阿尔茨海默病研究年度进展 2024

段寒英 刘佳瑶 张静 陈晓春

福建医科大学附属协和医院神经内科 福建省分子神经病学重点实验室 福建医科大学
神经科学研究院, 福州 350001

通信作者: 陈晓春, Email: chenxc998@fjmu.edu.cn

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)作为全球老龄化社会面临的重大健康挑战, 2024年在多个关键领域均取得了重要进展。本文基于2024年发表于国际顶级期刊的前沿成果, 系统梳理了AD领域五大核心方向的研究进展: 包括疾病危险因素、病理生理机制、新型生物标志物、精准早期诊断技术与疾病修饰治疗, 旨在理清疾病机制、优化临床诊疗路径, 为未来研究和临床实践提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 危险因素; 病理机制; 生物标志物; 精准诊断; 疾病修饰治疗

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(82430041); 科技部科技创新2030重大项目(2022ZD0211603)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为中枢神经系统(CNS)退行性疾病的典型代表, 其流行病学特征与人口老龄化进程呈显著相关性。全球范围内, 65岁以上人群的患病率已达5%~8%, 且随着老年人口比例的持续攀升, AD正逐渐演变为21世纪全球公共卫生领域的重大挑战^[1]。其核心病理标志为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)异常沉积形成的神经元外老年斑, 以及微管相关tau蛋白过度磷酸化引发的神经原纤维缠结^[2]。这种不可逆的神经退行过程导致患者出现渐进性认知功能障碍及精神行为异常, 临床表现为记忆、语言和执行功能的多维度损害。随着病程进展, 患者不仅逐渐丧失基本生活能力与社会功能, 其生存周期亦显著缩短, 由此产生的长期照护需求与医疗支出, 已构成家庭与社会经济体系的沉重负担^[3]。

尽管目前对AD病理特征的认识已取得长足进步, 但核心致病机制的深度解析、可干预危险因素的精准甄别以及有效防治体系的构建仍面临重大挑战, 这使得AD研究被列为21世纪神经科学领域亟待攻克科学难题。值得关注的是, 2024年全球AD研究领域迎来革命性突破, 多项具有里程碑意义的研究成果不仅重塑了医师对疾病本质的认知框架, 更推动了诊疗范式从经验医学向精准医学的转变。本文聚焦本年度发表在顶级期刊的高影响力研究, 从疾病危险因素、病理生理机制、新型生物标志物、早期精准诊断

及疾病修饰治疗5个维度进行归纳总结, 为推进该病在基础理论与临床转化的深度融合提供理论依据和实践指引。

一、疾病危险因素

根据《柳叶刀》痴呆防控委员会2024年修订版报告, 痴呆的可调控危险因素体系在原有12项基础上新增两项——中年期的低密度脂蛋白胆固醇异常升高和晚年的未矫正视力损伤, 其人群归因分数分别为7%和2%, 共占全球痴呆病例的9%^[4-5]。其他12项危险因素分别为: 低教育程度、听力受损、高血压、吸烟、肥胖、抑郁、缺乏身体活动、糖尿病、过度饮酒、创伤性脑损伤、空气污染和社会孤立^[4]。研究数据表明, 如果人们从儿童时期开始控制这14个可改变的危险因素, 可预防或者延迟近一半的痴呆病例发生。另一项基于英国生物样本库(UK Biobank, UKB)的前瞻性队列研究揭示了早发型痴呆的15项独立预测因子: 低教育程度、低社会经济地位、载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE) ϵ 4纯合子、饮酒、酒精使用障碍、社会孤立、维生素D缺乏、高C反应蛋白、握力低下、听力受损、体位性低血压、卒中、糖尿病、心脏病和抑郁^[6-7]。值得注意的是, 除APOE ϵ 4基因型外, 其余14项均为可调控因素, 占总人群归因风险的78.6%, 其中部分因素与一般痴呆危险因素列表相重叠。

Dhana等^[8]对临床-病理队列进行了长达24年的随访

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250416-00943

收稿日期 2025-04-16 本文编辑 朱瑶

引用本文: 段寒英, 刘佳瑶, 张静, 等. 阿尔茨海默病研究年度进展2024[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(23):

1947-1954. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250416-00943.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 侵权必究



研究(1997—2022年),并对586例尸检病例进行了整合分析。该研究构建了包含不吸烟、限制饮酒、适当体力活动、饮食干预和晚年认知训练的五维健康生活方式评分(0~5分),结果发现该评分与临终前整体认知评分呈显著正相关,提示健康的生活方式对认知功能具有保护作用^[8]。Himali等^[9]通过多导睡眠图和多模态神经影像技术,证实慢波睡眠缺失与脑脊液A β 42清除效率下降、血浆磷酸化tau(p-tau)181升高、全因痴呆风险升高显著相关,表明睡眠也是痴呆可改变的危险因素之一。这些发现为痴呆的早期预防提供了循证依据,为生活方式干预作为AD可调控风险因素提供了强证据,建议将生活方式干预纳入痴呆防控体系。

此外,尽管谵妄与痴呆的病理关联机制长期备受学界关注,但二者间复杂的双向作用关系尚未被完全阐明。Gordon等^[10]纳入超过60万65岁及以上基线无痴呆的住院患者数据,按照观察期间有无谵妄分组随访,结果显示,相较于无谵妄组,谵妄组的死亡率是其1.4倍,痴呆发生率是3.4倍,发生痴呆和死亡的风险也随谵妄次数而增加。此研究表明,谵妄和痴呆具有很强的相关性,预防和治疗谵妄是减少痴呆发生的重要途径。

二、病理生理机制

(一)A β 与tau蛋白:病理标志物的结构解析与动态传播新机制

在AD的病理机制研究中A β 和tau蛋白作为核心病理标志物持续占据主要地位。Gilbert等^[11]利用冷冻荧光显微镜、冷冻聚焦离子束扫描电镜和冷冻电子断层扫描等技术首次在近生理状态下解析了AD患者大脑中A β 斑块和tau纤维缠结的超微结构,强调了AD病理机制的复杂性,为理解AD的发病机制提供了新的视角。这一发现不仅更新了传统淀粉样斑块“静态沉积”的认知,更为开发构象特异性靶向药物提供了结构生物学依据。Banerjee等^[12]报道有5例患者因曾接受过被A β 污染的人类生长激素治疗而最终确诊早发型痴呆。这是首次报道因医学治疗而罹患AD的患者,并发现了A β 蛋白具有传染性,可以像朊蛋白一样在个体间进行传播。这一突破性证据将AD的致病机制从“内源性病理积累”拓展至“外源性传播风险”,提示临床需警惕生物制剂的安全性监管。Fowler等^[13]发现囊泡内短tau纤维可以诱导周围健康tau蛋白异常聚集,且囊泡可通过与其他细胞的接触或被其他细胞摄取,将tau蛋白传播到健康细胞内。该研究证明了tau蛋白的传播与细胞外囊泡有关,意味着未来可以通过阻止囊泡的释放或拦截囊泡传播来减缓疾病的进展。针对tau的传播特性,Chen等^[14]揭示了APOE3ch(APOE3 Christchurch,两个APOE3等位基因R136S的纯合子突变)可以激活小胶质细胞,减少A β 沉积,并通过APOE受体增加骨髓源性巨噬细胞对tau蛋白的摄取和降解,有效防止A β 诱导的tau蛋白在体内的扩散和增殖。综上,当前研究已超越对A β /tau的孤立描述,转而聚焦其动态传播的时空规律。

(二)神经免疫与代谢调控:小胶质细胞与星形胶质细胞的协同失衡

小胶质细胞和星形胶质细胞作为AD病理网络的关键枢纽同样有重大突破。Kedia等^[15]发现在AD小鼠模型及患者脑组织中,CD8阳性T细胞会促进异常干扰素激活的小胶质细胞聚集,引起髓鞘损伤。这提示神经炎症与髓鞘退化存在正向反馈循环,可能解释AD早期白质病变的加速恶化。Scott-Hewitt等^[16]发现,随年龄增长,小胶质细胞分泌的补体蛋白C1q被神经元内化后以RNA依赖的方式与神经元核糖核蛋白复合物结合,影响成年大脑神经元中蛋白的翻译和稳态,影响突触的可塑性,进而影响恐惧消退学习能力,这一机制将衰老、免疫激活与突触丢失直接关联,为“炎症衰老”假说提供了分子证据。此外,Theparambil等^[17]证明腺苷可以通过结合星形胶质细胞上的A2B受体,激活环磷酸腺苷-蛋白激酶A信号通路,增强葡萄糖代谢和乳酸的释放,进而改善睡眠和记忆功能。Minhas等^[18]发现抑制吲哚胺-2,3-双加氧酶1(IDO1)——一种将色氨酸代谢为犬尿氨酸的酶,可恢复AD星形胶质细胞的糖代谢,拯救海马体神经元突触的可塑性,挽救AD临床前小鼠模型的海马记忆功能。值得一提的是,Huang等^[19]研究发现,Plexin-B1能够调节AD患者大脑中A β 沉积斑块周围神经胶质网的激活,其缺失可导致斑块周边胶质网络发生特征性改变:反应性星形胶质细胞和小胶质细胞数量减少的同时,其病理斑块包裹能力显著增强,形成更为紧密的胶质屏障。这种动态调节作用不仅有效减轻神经炎症反应,还可能通过改善A β 清除效率来降低脑内淀粉样蛋白负荷^[19]。通过靶向干预Plexin-B1信号通路,可优化胶质细胞与病理性A β 斑块的空间互作模式,这种基于细胞空间调控的新型治疗策略,为开发AD病理修饰疗法提供了创新性的研究方向。

(三)遗传风险:APOE ϵ 4从风险标志到疾病亚型的范式转变

APOE ϵ 4作为最强遗传风险因素,其致病机制研究取得里程碑进展。Haney等^[20]通过单核RNA测序发现,APOE ϵ 4纯合子可以促进小胶质细胞内甘油三酯合成和脂滴沉积,并进一步诱导神经炎症、加速tau蛋白磷酸化和神经元凋亡,揭示APOE ϵ 4通过脂质代谢失衡驱动AD的核心机制。美国Denali Therapeutics公司研究发现APOE及其携带的脂质在内体性溶酶体的无节制递送是致病的,而减少脂质化APOE与低密度脂蛋白受体的相互作用可显著降低晚发型AD的风险,提示靶向APOE脂化修饰或可成为特异性干预AD的新靶点^[21]。此外,Anfray等^[22]的研究发现,边界相关巨噬细胞(BAMs)不仅是APOE ϵ 4的主要来源,也是其介导神经血管功能障碍的关键效应细胞。APOE ϵ 4通过促进BAMs产生活性氧破坏神经血管耦合和内皮功能,清除或特异性敲除BAMs内的APOE ϵ 4可完全逆转上述功能障碍,揭示了BAMs在APOE ϵ 4相关脑血管病变和认知障碍中的核心致病作用^[22]。同时,Kaji等^[23]开发了一种优化APOE检测与纯化的小鼠模型,使得研究者能够在A β 淀粉样变性



小鼠中应用生化方法实现 APOE 的特异性成像。借助这一系统,研究人员在小胶质细胞的溶酶体中首次发现了促进 A β 淀粉样变性的 APOE 纤维聚集,并揭示该过程受免疫应答、脂质代谢和 JAK/STAT 信号通路调控^[23]。该研究在多种模型及人类脑组织中验证了小胶质细胞内 APOE 聚集在 AD 早期病理形成中的关键作用,为理解散发性 AD 的发病机制提供了新的见解^[23]。特别需要指出的是,Forstea 等^[24]通过整合多中心队列数据提出突破性观点——APOE ϵ 4 纯合子不仅作为风险因素存在,更可能代表 AD 的一种独特遗传亚型:其分析显示 65 岁以上携带双拷贝 APOE ϵ 4 的个体中,超过 95% 出现 AD 特征性病理改变。这一发现挑战了传统“风险等位基因”概念,推动 APOE ϵ 4 从“概率性风险标志”向“确定性亚型分类”的范式转变,对临床诊断分层和精准治疗具有深远意义。

(四)发病机制的性别差异:AD 发病机制的性别异质性研究近期取得关键突破

Lopez-Lee 等^[25]研究发现 X 染色体连锁基因 Tlr7 在性别差异性脱髓鞘中起关键调控作用,不仅能消除髓鞘损伤的性别差异,还可有效阻断 tau 病理相关的脱髓鞘进程,这为解释女性 AD 患者更易出现白质病变提供了分子机制。Rosenzweig 等^[26]通过单细胞转录组学结合多重流式细胞术,在 APOE ϵ 4 女性携带者中鉴定出新型免疫抑制性中性粒细胞亚群,并通过两个独立临床队列验证其与认知障碍的关联。该研究首次揭示此类中性粒细胞通过 IL-17F/IL-17RA 信号轴与小胶质细胞发生跨细胞互作,抑制其神经保护功能并加速神经退行进程,而靶向阻断该通路可显著改善 AD 小鼠认知功能^[26]。这两项突破性研究分别从神经退行机制和神经免疫调控的双重视角,阐明了 AD 女性高发率的分子基础,并为开发基于性别差异的精准诊疗策略提供了新方向,标志着 AD 治疗从“性别中性”模式向“性别医学”范式的重要转变。

(五)时空组学:从单细胞图谱到疾病轨迹的预测性干预

高分辨率时空组学技术为解析 AD 的动态演化提供了全新视角。麻省理工学院 Mathys 等^[27]的研究分析了来自 48 例参与者(包括 AD 患者和健康个体)的 283 个死后脑样本,覆盖内嗅皮质、海马体、前额叶皮质等 6 个关键脑区,共获得 130 万个细胞的单核 RNA 测序数据,绘制了首个跨脑区的 AD 单细胞分子图谱。研究人员通过这一大规模的脑区分析,共鉴定出了 76 种详细注释的细胞类型,并开发了鉴定 AD 中细胞特异性基因模块改变的方法,用来识别和鉴定 AD 中病理相关的转录组差异^[27]。该研究不仅构建了 AD 分子病理的“空间坐标系”,更开发了基因模块-表型关联的分析框架,为识别区域特异性靶点奠定了基础。Green 等^[28]使用 437 名老年人的 165 万个单细胞核 RNA 测序数据,构建了老年前额叶皮质的细胞图谱,鉴定分析了两种不同的脂质相关小胶质细胞亚群(Mic.12 和 Mic.13)以及星形胶质细胞亚群(Ast.10),确定了大脑衰老的两种不同轨迹:导致

AD 的轨迹和替代性大脑衰老轨迹。此外,Serrano-Pozo 等^[29]对来自 5 个大脑区域的 628 943 个星形胶质细胞进行了单核 RNA 测序,绘制了从正常衰老到重度 AD 的全病程动态图谱。该研究不仅鉴定出具有时空异质性的星形胶质细胞亚群,更揭示其不同 AD 病理阶段和神经网络区域的特异性响应模式,凸显星形胶质细胞在 AD 中的复杂时空调控网络^[29]。这些突破性进展提示,基于单细胞多组学的易感细胞亚群鉴定及其发育轨迹干预,可能推动 AD 治疗范式从传统的“病理清除”向“细胞命运重编程”转型。

当前 AD 病理机制研究已进入多维度整合阶段:分子层面聚焦 A β /tau 构象转化与跨突触传播新机制;细胞层面强调神经免疫-代谢网络交互作用的关键调控节点;系统层面则依托时空组学与遗传亚型解析推进精准诊疗。未来研究亟需构建整合遗传风险因子与病理蛋白传播通路的动态网络模型,以解析 AD 复杂表型背后的多层级调控机制。这一跨尺度研究范式的建立,将为开发基于时空特异性和遗传背景个性化的 AD 治疗策略提供理论支撑。

三、新型生物标志物

Jia 等^[30]对来自中国认知与衰老研究的参与者进行了长期跟踪,首次系统描绘了 AD 临床症状出现前 20 年的生物标志物动态演变轨迹。此研究所有参与者 2000 年入组时均认知功能正常,每 2~3 年进行一次随访,收集临床记录、样本、神经心理测试结果和影像学检查结果,随访至 2020 年,中位随访时间为 19.9 年,最终纳入认知功能正常者和 AD 患者各 648 例。研究显示,A β 最早在疾病诊断前 18 年就已经出现,海马体积的萎缩和认知能力的降低则在诊断前 8 年出现;AD 组脑脊液生物标志物水平的变化最初加速,然后减慢,呈现非线性进展,提示病情进展中存在关键节点,强调了早期干预的重要性^[30]。

中国 Guo 等^[31]采用大规模蛋白质组学数据和人工智能(artificial intelligence, AI)算法,对大约 1 500 种血浆蛋白质进行筛选分析,发现了 4 种可预测未来痴呆风险的血浆蛋白质——GFAP、NEFL、GDF15 和 LTBP2,基于这 4 种蛋白质的水平可提前 15 年预测全因痴呆(包括 AD 和血管性痴呆两种亚型)的发病风险。而后该团队进一步对从阿尔茨海默病神经影像倡议数据库获得的高通量脑脊液蛋白质组学(6 361 种蛋白质)数据进行分析建模,发现了一种名为 YWHAG 的新型生物标志物,它在识别生物学定义的 AD 和临床诊断的 AD 痴呆时的准确度分别高达 96.9% 和 85.7%,联合 4 个(YWHAG、SMOC1、TMOD2 和 PIGR)和 5 个(ACHE、YWHAG、PCSK1、MMP10 和 IRF1)蛋白的组合进行诊断时,更是将诊断的准确性提升到了 98.7% 和 97.5%,该生物标志物在 AD 的诊断与预测中均展现出重要的价值^[32]。

Shen 等^[33]同样通过高通量脑脊液蛋白质组学分析,揭示了常染色体显性遗传阿尔茨海默病(autosomal dominant Alzheimer's disease, ADAD)早期蛋白质组的变化,鉴定了 ADAD 早期生物标志物,并开发了一个强大的 ADAD 预测

模型。研究对 286 例 ADAD 突变携带者和 177 例非携带者的脑脊液样本进行分析,发现有 137 种蛋白质呈显著差异表达,基于其中 6 种蛋白质(SMOC1、SMOC2、NPTX、PEA15、GFAP 和 TNFRSF1B)构建的机器学习预测模型,其区分突变携带者与非携带者的曲线下面积(area under curve, AUC)可达 0.911,显著优于传统标志物,为无症状期个体提供了高灵敏度的诊断工具^[33]。这些研究成果可用于开发针对 AD 的生物标志物检测,对于 AD 高危人群的筛查和早期干预具有重大意义。

四、早期精准诊断

(一)AD 诊断标准更新

美国国家衰老研究所与阿尔茨海默病协会于 2024 年发布的《阿尔茨海默病诊断与分期修订标准》对疾病定义与分期框架进行了里程碑式更新^[34]。该标准首次确立以生物标志物为核心的 AD 诊断范式,将 Core 1 生物标志物[淀粉样蛋白正电子发射断层扫描(Aβ-PET)、脑脊液 Aβ42/40、CSF p-tau181/Aβ42、脑脊液 t-tau/Aβ42 及血浆 p-tau217]的异常作为 AD 确诊的客观依据,标志着 Aβ 和 tau 蛋白病理正式成为 AD 生物学定义的基石。新标准进一步构建了生物标志物分层系统:Core 1 指标用于确认 Aβ(A)和 tau(T)病理的存在,而 Core 2 指标(如 tau-PET、MRI 脑萎缩、血浆/脑脊液非磷酸化 tau 蛋白等)则动态评估神经退行性变(N)及临床症状(S)进展,形成“A-T-N-S”四维评估体系。此外,修订框架整合生物标志物层级与临床分期,提出从无症状期神经病理改变至症状性阶段的连续诊断模型,其中无症状期依据生物标志物阳性程度细分为 Stage 1-3,症状性阶段则根据认知损害程度划分为轻度认知障碍(MCI)与痴呆期。这一修订标准通过生物标志物的客观量化与分期细化,为 AD 超早期识别、个体化干预及临床试验设计提供了统一标准^[34]。

(二)生物标志物突破:AD 精准诊断迈入新时代

Ashton 等^[35]通过多中心队列验证血浆 p-tau217 在识别异常 Aβ 和 tau 病理方面具有高准确性,与脑脊液生物标志物性能相当,AUC 值分别达 0.92~0.96 和 0.93~0.97,提示其作为 AD 病理分期和疾病进展监测的可靠血液生物标志物。Palmqvist 等^[36]发现淀粉样蛋白概率评分 2(APS2)可以作为一种新的血液检测方法,通过测量血浆 p-tau 217 与非 p-tau 217 的比例(以 p-tau 217 的百分比表示)以及血浆 Aβ42/Aβ 40 比值,对识别有认知症状的个体展现出极高的诊断准确性。在初级保健中,医师使用标准临床评估后的诊断准确率为 61%,而使用 APS2 时则提升至 91%;在二级保健中,痴呆症专家的诊断准确率为 73%,而 APS2 达到了 91%^[36]。Mattsson-Carlgren 等^[37]通过建立血浆 p-tau217 的双切点阈值模型,在保证高诊断效能(灵敏度 0.94,特异性 0.86)的前提下,成功规避脑脊液检测的侵入性缺陷和 Aβ-PET 成像的高成本限制。该模型可精准筛选处于淀粉样蛋白病理早期阶段的 AD 患者群体,为抗 Aβ 靶向治疗的适用人群分层提供了极具成本效益的决策工具。此外,Salvadó 等^[38]基于五种

脑脊液生物标志物(Aβ42/40、p-tau 217/tau 217、p-tau205/tau 205、MTBR-tau243 和 np-tau)开发了准确的 AD 分期模型,基线时脑脊液分期越高,临床衰退的风险比越高,且该模型的稳定性和准确性已在 BioFINDER-2 和 Knight ADRC 两个大型独立队列中得到验证。这些研究标志着 AD 的诊断进入了一个更加快速、更加精准的时代,尤其验证了血浆标志物指导的“生物标志物-疾病分期-治疗应答”三位一体模型,为 AD 精准医学实践提供了可推广的循证框架。

(三)智能革新:AI 辅助 AD 诊断

随着 AI 模型在医学领域的快速发展,越来越多研究开始探索其在疾病诊断与分类中的应用。AI 技术凭借其多模态数据整合与自动化分析优势正重塑传统诊疗模式。一项覆盖 51 269 名受试者的国际多中心研究开发出新 AI 模型,通过整合人口学特征、病史信息、认知评估及多模态影像数据,可精准区分正常认知、MCI 及痴呆状态,其受试者工作特征曲线下面积(AUROC)达 0.94,并在鉴别 AD、血管性痴呆等 10 种病因方面展现卓越性能(AUROC=0.96)^[39]。该模型对混合型痴呆的识别能力(AUROC=0.78)及与生物标志物/尸检结果的一致性,凸显了其临床转化价值^[39]。与此同时,中国浙江大学 Zhao 等^[40]研发的数字化认知筛查工具在 11 186 名社区老年人中表现出色,拥有 97.5% 的高完成率、5.9 min 平均耗时及多方言适应性(识别痴呆 AUC=0.95, MCI AUC=0.83),较传统量表节省 16.2%~36.0% 时间,为大规模筛查提供高效解决方案。此外,AI 辅助系统在影像诊断领域也展现出独特的临床价值,特别是在监测 AD 患者接受抗 Aβ 单抗治疗后的关键安全性指标——淀粉样蛋白相关影像学异常(ARIA)方面表现卓越。一项针对 199 例 ARIA 病例的评估显示,AI 辅助使放射科医师检测脑水肿和微出血的灵敏度分别提升至 87% 和 79%,AUC 提高 0.05 和 0.04,显著优化治疗安全监测体系^[41]。这些突破性进展标志着 AI 技术已实现从筛查诊断到疗效监测的全流程覆盖,为 AD 的精准医疗提供了多维解决方案。

五、疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)

DMT 是指针对 AD 的核心病理生理机制进行干预,从而延缓或改变疾病进展的治疗方法^[42-43]。基于新型生物标志物的发现与应用,DMT 的研发和评估体系得以革新。

(一)药物治疗:以 Aβ 为靶点

Aβ 沉积是 AD 的早期病理特征,靶向 Aβ 的药物包括 Aβ 疫苗、抗 Aβ 单克隆抗体、Aβ 抑制剂,通过不同的机制作用于 Aβ 的生成或清除过程,目前批准上市的疾病修饰治疗药物均为靶向 Aβ 沉积的单抗类药物。Aducanumab 与 Lecanemab 为人源化 IgG1 单抗,通过 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,激活小胶质细胞清除毒性 Aβ^[44]。Donanemab 则聚焦于更具病理特异性的 N3pG Aβ 表位——该表位由谷氨酰胺环化酶催化生成,存在于已形成的淀粉样斑块中,具有高聚合性、抗降解及强神经毒性特征。通过靶向清除 N3pG Aβ,Donanemab 能够更精准地干预晚期斑块病理进程^[45]。Lecanemab 和



Donanemab 于 2024 年 1 月和 12 月相继在中国正式获批,两种药物均能够显著清除大脑淀粉样斑块,并延缓早期 AD 患者的认知衰退^[46]。Lecanemab 的长期疗效在 CLARITY 开放标签扩展期研究中得到验证,持续治疗 36 个月后,Lecanemab 组患者临床痴呆评定量表-总和得分 (clinical dementia rating-sum of boxes, CDR-SB) 的获益较 18 个月时的 0.45 分提升至 0.95 分,59% 的极早期患者持续 3 年认知功能不衰退,51% 的极早期患者认知功能有改善,影像检查也可观察到 A β 负担明显减少^[47-49]。在安全性方面,Honig 等^[50]公布了 CLARITY AD 研究最新 III 期的安全性数据,结果表明 Lecanemab 整体安全性良好,最常见的不良事件是输液相关反应和 ARIA,未发现新的具有临床意义的安全事件。而 Donanemab 的 III 期 TRAILBLAZER-ALZ 2 (TB2) 研究则揭示了基于 tau 病理分层的精准治疗潜力。该研究纳入 1 736 例早期 AD 患者,按 tau-PET 分为低/中或高病理组。结果显示,治疗 18 个月后,低/中 tau 组疾病进展延缓达 35.1% [整合型阿尔茨海默病评分量表 (iADRS)] 和 36.0% (CDR-SB),且治疗 1 年时 47% 患者 CDR-SB 评分未加重,提示 tau 病理扩散前为关键治疗窗口。此外,Donanemab 治疗组 A β 斑块清除率达 87 CL,76.4% 患者 76 周时达到 A β 阴性 (<24.1 CL),停药后斑块再聚集速率仅为 2.8 CL/年,表明其可诱导持续病理缓解^[45]。此外,旨在探究 Gantenerumab 和 Solanezumab 的 DIAN-TU-001 研究也公布了实验数据,靶向纤维状 A β 的 Gantenerumab 可显著降低突触损伤标志物、星形胶质相关蛋白,并上调小胶质细胞活化标志物,提示其在改善神经炎症和神经变性方面具有潜在作用;而靶向可溶性 A β 单体的 Solanezumab 则未表现出类似益处,反而导致神经轴突损伤标志物上升。此研究支持了纤维状 A β 清除在疾病修饰中的关键作用,并强调非 A β 标志物在疗效评估中的应用价值^[51]。

(二) 药物治疗:以 tau 蛋白为靶点

除了 A β 之外,tau 蛋白也是 AD 治疗领域的最有潜力的靶点之一。Shulman 等^[52]开展了一项安慰剂对照的随机 II 期研究,以评估抗 tau 单克隆抗体 Gosuranemab 在早期 AD 中的疗效和安全性。研究结果发现 Gosuranemab 在所有评估剂量下安全性和耐受性均良好,且与安慰剂相比,所有单抗治疗组脑脊液中未结合的 N 末端 tau 水平均显著降低,但两组间认知功能的改善未见显著差异。另一项靶向 tau 蛋白的单抗药物 Zagotenemab 的 II 期临床试验 PERISCOPE-ALZ 结果提示,与安慰剂相比,Zagotenemab 未能显著减缓早期症状性 AD 患者的临床进展,影像学 and 血浆生物标志物均未显示药效活性或疾病改变的证据^[53]。同样,Sandoval 等^[54]发现,尽管抗 tau 抗体 Semorinemab 可显著降低脑脊液中可溶性 tau 水平,但对补体蛋白的表达或活性无显著影响,提示其在调控补体介导的神经炎症方面作用有限。此前,该抗体已被报道在整个 73 周研究期间未能减缓轻度 AD 受试者的临床进展^[55]。以上研究表明,尽管多种抗 tau 单抗在生物标志物水平上表现出一定活性,但在临床

症状改善方面仍存在显著挑战。这也提示,AD 的治疗不应仅聚焦于某一单一病理标志物,而应综合考虑多种病理机制,推动多靶点联合干预策略的发展。

(三) 药物治疗:新型治疗靶点

当前 AD 治疗研究领域在突破传统 A β /tau 病理假说框架的同时,针对新型治疗靶点的探索已形成多维度研究格局,相关基础研究、转化医学及临床试验等不同层面的科研工作正在系统性推进。Minhas 等^[18]发现抑制 IDO1 的活性不仅能够恢复星形胶质细胞的糖酵解功能,还能通过恢复神经元的葡萄糖代谢和突触可塑性来改善认知功能,为治疗 AD 提供了全新的靶点。Princen 等^[56]报道了一类新型化合物 ReS19-T,它与隔蛋白的结合可恢复疾病状态下的细丝组装,并抑制钙通过存储操控钙通道进入细胞。在 A β 和 tau 蛋白驱动的小鼠疾病模型中,ReS19-T 药物可恢复突触可塑性,使大脑网络活动正常化,并减缓 A β 和 tau 蛋白病理的发展,提示靶向钙稳态失衡是一个潜在的 AD 治疗靶点。Ayton 等^[57]开展的 II 期、随机、双盲、安慰剂对照临床试验评估了铁螯合剂去铁酮 (15 mg/kg, 每日 2 次,持续 12 个月) 对 A β 确诊的 MCI 或早期 AD 患者的干预效果及安全性,结果发现与安慰剂组相比,去铁酮组参与者的认知能力下降显著加速,经影像证实,去铁酮可成功降低海马的铁水平,但并未对海马体积产生影响,反而加剧了前额脑区体积减少。这项研究结果挑战了此前铁螯合对 AD 有益的观点,并提示铁在神经退行性变中发挥的作用可能比之前认为的更为复杂,需要进一步研究来了解铁调节在 AD 中的意义。此外,P75 神经营养因子受体 (p75NTR) 也被认为是 AD 潜在治疗靶点。Shanks 等^[58]开展了一项随机双盲 II a 期临床试验,评估口服小分子 p75NTR 调节剂 LM11A-31 在轻中度 AD 患者中的安全性与疗效。结果显示,LM11A-31 显著延缓了多种神经影像学生物标志物 (包括突触结构、突触功能及神经胶质活化) 的纵向恶化进程,提示其可能具有多靶点神经保护作用。未来亟需更大规模的 III 期临床试验,并结合脑脊液或血液生物标志物的动态监测,以进一步验证其延缓 AD 进展的潜力。

整体而言,AD 临床试验和药物研发数量有减少的趋势,2023 年共统计 187 项临床试验,涵盖 141 种药物;2024 年临床试验为 164 项,涵盖药物 127 种。其中 DMT 依旧占据了重要位置。根据 AD 病理的不同假说,开发管线中最常见的靶点包括神经递质受体 (28 种)、炎症 (25 种)、淀粉样蛋白 (23 种) 和突触可塑性 (15 种)^[59]。全球 AD 药物研发管线的盘点不仅是对现有进展的总结,也是对 AD 潜在治疗措施和研究前景的指引,对患者、临床医师和研发人员等都具有提示作用。

(四) 非药物治疗:无创脑刺激干预

除在研发中的疾病修饰药物外,非药物干预也被证明能够影响 AD 的病理生理通路,在一定程度上减缓病程恶化,在广义上也可被认为具有一定“疾病修饰”作用。无创脑刺激作为一种潜在的干预手段,在改善神经退行性疾病



患者的认知与功能障碍方面正受到日益广泛的关注。目前,应用最为广泛的技术包括重复经颅磁刺激(rTMS)以及基于直流(tDCS)或交流电(tACS)的经颅电刺激。

Rajji 等^[60]在一项纳入 486 例老年受试者的多中心、双盲、随机对照试验中发现,认知矫正(cognitive remediation, CR)联合 tDCS 在 5 年随访期内可显著延缓认知功能衰退,尤其在 AD 遗传风险较低的人群中疗效更为显著,提示个体遗传背景可能影响干预响应。然而,值得注意的是,在干预第 2 个月时,CR 联合 tDCS 的短期治疗效应尚未表现出显著优势。这一发现提示,未来脑刺激研究应更加关注其对认知的长期影响^[60]。另一项韩国单中心随机对照试验($n=30$)发现,基于功能连接的个体化海马网络靶向 rTMS 治疗可在 8 周内显著改善早期 AD 患者的认知和日常功能表现,并增强海马与楔前叶之间的功能连接,提示 rTMS 有望作为 AD 的潜在干预手段^[61]。

此外, γ 频率感觉刺激[视觉和(或)听觉]、光生物调节和经颅聚焦超声等新兴技术逐渐受到关注。Jiang-Xie 等^[62]证实了节律性神经元振荡在类淋巴系统脑脊液灌流和大脑清理中发挥重要作用,为利用神经动力学增强脑清除提供了新的可能性。Murdock 等^[63]发现多感官 40 Hz γ 刺激可通过特定频率的光和声波刺激大脑,有效激活类淋巴系统的功能,促进脑脊液与脑间质液的交换,加速代谢废物的清除,尤其是 $A\beta$,这对于 AD 等神经退行性疾病的治疗具有重要意义。中国 Wang 等^[64]发现 808 nm 的近红外光经颅治疗可以通过恢复脑膜淋巴内皮细胞的功能来增强老年小鼠和 AD 模型小鼠的脑膜淋巴引流,并改善 AD 相关病理和认知功能。这一创新性的发现为 AD 提供了一种潜在的改善策略,在 AD 早期阶段,通过定期光疗维持脑膜淋巴引流是否可以延缓疾病进展,在今后值得进一步研究。值得一提的是,Rezai 等^[65]通过聚焦超声技术联合 Aducanumab,实现了血脑屏障的可控开放,数据显示,经超声处理的脑区 $A\beta$ 斑块浓度平均降低 32%,且未出现严重不良事件。这一发现突破了传统 AD 治疗中因血脑屏障限制导致的药物递送瓶颈,为靶向病理蛋白清除提供了非侵入性、精准定位的新型技术路径。

需要额外补充的是,近期中国多家医院在多科室快速推广颈深淋巴-静脉吻合术治疗 AD,但该术式的临床疗效与安全性目前尚缺乏循证医学证据支持,亟需通过严格设计的大型临床试验进行验证。

六、展望

2024 年 AD 研究在病理机制、早期诊断及治疗领域取得重要突破。在病理机制层面, $A\beta$ /tau 动态传播理论及神经免疫代谢轴失衡的揭示,为干预靶点选择提供了全新方向;APOE $\epsilon 4$ 确定性亚型的提出与时空组学图谱的构建则推动了 AD 精准分型的临床转化。在此基础上,以血浆 p-tau217 为代表的生物标志物将早期诊断准确率提升至 90% 以上,DMT 的临床应用实现了从症状控制向病理干预的根本转变,这标志着在实现“早诊早治”的精准诊疗目标

上已迈出关键一步。当前研究仍面临三大挑战:尚无可逆转病程的根治性疗法、动物模型与临床疗效存在转化差异、生物标志物临床转化率有待提升。为解决这些问题,未来需着力构建多模态生物标志物图谱,建立 AI 驱动的个体化治疗决策系统,并通过大规模多中心研究验证 DMT 的长期安全性及有效性。

在全球 AD 研究快速发展的背景下,中国的 AD 防治体系也正在加速建设。面对患者数量迅速增长和疾病负担日益加重的挑战,中国积极推动早筛早诊策略的落地,探索基于血浆生物标志物和 AI 辅助认知筛查工具的应用,提升基层筛查与分诊能力。同时,国家层面加大了对 AD 基础研究和新药研发的支持,推动本土 DMT 临床试验的布局和国际合作。未来,中国亟需整合多中心资源,建立覆盖筛查、诊断、干预到长期管理的完整防治体系,促进先进研究成果的临床转化,真正实现 AD 的早期精准干预与全程健康管理。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2022, 7(2): e105-e125. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
- [2] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [3] 2024 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5):3708-3821. DOI: 10.1002/alz.13809.
- [4] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- [5] Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission[J]. *Lancet*, 2024, 404(10452): 572-628. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
- [6] Hendriks S, Ranson JM, Peetoom K, et al. Risk factors for young-onset dementia in the UK biobank[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(2):134-142. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4929.
- [7] 国家重点研发计划《酒精、吗啡依赖关键诊疗技术的推广应用研究》项目专家组,中国医师协会神经内科分会.慢性酒精相关性脑损害的中国诊疗指南(2024)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(19): 1663-1679. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230923-00534.
- [8] Dhana K, Agarwal P, James BD, et al. Healthy lifestyle and cognition in older adults with common neuropathologies of dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3): 233-239. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5491.
- [9] Himali JJ, Baril AA, Cavuoto MG, et al. Association between slow-wave sleep loss and incident dementia[J].



- JAMA Neurol, 2023, 80(12): 1326-1333. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3889.
- [10] Gordon EH, Ward DD, Xiong H, et al. Delirium and incident dementia in hospital patients in New South Wales, Australia: retrospective cohort study[J]. BMJ, 2024, 384:e077634. DOI: 10.1136/bmj-2023-077634.
 - [11] Gilbert M, Fatima N, Jenkins J, et al. CryoET of β -amyloid and tau within postmortem Alzheimer's disease brain[J]. Nature, 2024, 631(8022): 913-919. DOI: 10.1038/s41586-024-07680-x.
 - [12] Banerjee G, Farmer SF, Hyare H, et al. Iatrogenic Alzheimer's disease in recipients of cadaveric pituitary-derived growth hormone[J]. Nat Med, 2024, 30(2):394-402. DOI: 10.1038/s41591-023-02729-2.
 - [13] Fowler SL, Behr TS, Turkes E, et al. Tau filaments are tethered within brain extracellular vesicles in Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2025, 28(1): 40-48. DOI: 10.1038/s41593-024-01801-5.
 - [14] Chen Y, Song S, Parhizkar S, et al. APOE3ch alters microglial response and suppresses A β -induced tau seeding and spread[J]. Cell, 2024, 187(2): 428-445. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2023.11.029.
 - [15] Kedia S, Ji H, Feng R, et al. T cell-mediated microglial activation triggers myelin pathology in a mouse model of amyloidosis[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(8): 1468-1474. DOI: 10.1038/s41593-024-01682-8.
 - [16] Scott-Hewitt N, Mahoney M, Huang Y, et al. Microglial-derived C1q integrates into neuronal ribonucleoprotein complexes and impacts protein homeostasis in the aging brain[J]. Cell, 2024, 187(16): 4193-4212.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.058.
 - [17] Theparambil SM, Kopach O, Braga A, et al. Adenosine signalling to astrocytes coordinates brain metabolism and function[J]. Nature, 2024, 632(8023): 139-146. DOI: 10.1038/s41586-024-07611-w.
 - [18] Minhas PS, Jones JR, Latif-Hernandez A, et al. Restoring hippocampal glucose metabolism rescues cognition across Alzheimer's disease pathologies[J]. Science, 2024, 385(6711):eabm6131. DOI: 10.1126/science.abm6131.
 - [19] Huang Y, Wang M, Ni H, et al. Regulation of cell distancing in peri-plaque glial nets by Plexin-B1 affects glial activation and amyloid compaction in Alzheimer's disease [J]. Nat Neurosci, 2024, 27(8): 1489-1504. DOI: 10.1038/s41593-024-01664-w.
 - [20] Haney MS, Pálovics R, Munson CN, et al. APOE4/4 is linked to damaging lipid droplets in Alzheimer's disease microglia[J]. Nature, 2024, 628(8006): 154-161. DOI: 10.1038/s41586-024-07185-7.
 - [21] Guo JL, Braun D, Fitzgerald GA, et al. Decreased lipidated ApoE-receptor interactions confer protection against pathogenicity of ApoE and its lipid cargoes in lysosomes [J]. Cell, 2025, 188(1): 187-206. e26. DOI: 10.1016/j.cell.2024.10.027.
 - [22] Anfray A, Schaeffer S, Hattori Y, et al. A cell-autonomous role for border-associated macrophages in ApoE4 neurovascular dysfunction and susceptibility to white matter injury[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(11): 2138-2151. DOI: 10.1038/s41593-024-01757-6.
 - [23] Kaji S, Berghoff SA, Spieth L, et al. Apolipoprotein E aggregation in microglia initiates Alzheimer's disease pathology by seeding β -amyloidosis[J]. Immunity, 2024, 57(11): 2651-2668. e12. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.09.014.
 - [24] Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2024, 30(5): 1284-1291. DOI: 10.1038/s41591-024-02931-w.
 - [25] Lopez-Lee C, Kodama L, Fan L, et al. Tlr7 drives sex differences in age-and Alzheimer's disease-related demyelination[J]. Science, 2024, 386(6725): eadk7844. DOI: 10.1126/science.adk7844.
 - [26] Rosenzweig N, Kleemann KL, Rust T, et al. Sex-dependent APOE4 neutrophil-microglia interactions drive cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2024, 30(10):2990-3003. DOI: 10.1038/s41591-024-03122-3.
 - [27] Mathys H, Boix CA, Akay LA, et al. Single-cell multiregion dissection of Alzheimer's disease[J]. Nature, 2024, 632(8026):858-868. DOI: 10.1038/s41586-024-07606-7.
 - [28] Green GS, Fujita M, Yang HS, et al. Cellular communities reveal trajectories of brain ageing and Alzheimer's disease [J]. Nature, 2024, 633(8030): 634-645. DOI: 10.1038/s41586-024-07871-6.
 - [29] Serrano-Pozo A, Li H, Li Z, et al. Astrocyte transcriptomic changes along the spatiotemporal progression of Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(12): 2384-2400. DOI: 10.1038/s41593-024-01791-4.
 - [30] Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2024, 390(8):712-722. DOI: 10.1056/NEJMoa2310168.
 - [31] Guo Y, You J, Zhang Y, et al. Plasma proteomic profiles predict future dementia in healthy adults[J]. Nat Aging, 2024, 4(2):247-260. DOI: 10.1038/s43587-023-00565-0.
 - [32] Guo Y, Chen SD, You J, et al. Multiplex cerebrospinal fluid proteomics identifies biomarkers for diagnosis and prediction of Alzheimer's disease[J]. Nat Hum Behav, 2024, 8(10):2047-2066. DOI: 10.1038/s41562-024-01924-6.
 - [33] Shen Y, Timsina J, Heo G, et al. CSF proteomics identifies early changes in autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. Cell, 2024, 187(22): 6309-6326. e15. DOI: 10.1016/j.cell.2024.08.049.
 - [34] 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.
 - [35] Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(3): 255-263. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5319.
 - [36] Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgrén N, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care[J]. JAMA, 2024, 332(15): 1245-1257. DOI: 10.1001/jama.2024.13855.
 - [37] Mattsson-Carlgrén N, Collij LE, Stomrud E, et al. Plasma biomarker strategy for selecting patients with Alzheimer disease for anti-amyloid immunotherapies[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(1): 69-78. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4596.
 - [38] Salvadó G, Horie K, Barthélemy NR, et al. Disease staging of Alzheimer's disease using a CSF-based biomarker model[J]. Nat Aging, 2024, 4(5): 694-708. DOI: 10.1038/s43587-024-00599-y.



- [39] Xue C, Kowshik SS, Lteif D, et al. AI-based differential diagnosis of dementia etiologies on multimodal data[J]. *Nat Med*, 2024, 30(10): 2977-2989. DOI: 10.1038/s41591-024-03118-z.
- [40] Zhao X, Wen H, Xu G, et al. Validity, feasibility, and effectiveness of a voice-recognition based digital cognitive screener for dementia and mild cognitive impairment in community-dwelling older Chinese adults: a large-scale implementation study[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(4): 2384-2396. DOI: 10.1002/alz.13668.
- [41] Sima DM, Phan TV, Van Eyndhoven S, et al. Artificial intelligence assistive software tool for automated detection and quantification of amyloid-related imaging abnormalities[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(2):e2355800. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.55800.
- [42] Cummings JL. Defining and labeling disease-modifying treatments for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(5): 406-418. DOI: 10.1016/j.jalz.2008.12.003.
- [43] 中国医师协会神经内科医师分会, 阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识制订专家组. 阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(19): 1492-1502. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250304-00512.
- [44] Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab-binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(1): 195-206. DOI: 10.1007/s13311-022-01308-6.
- [45] 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.
- [46] Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):211. DOI: 10.1038/s41392-024-01911-3.
- [47] 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]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2024, 20(S6): e092094. DOI: 10.1002/alz.092094.
- [48] Rubin R. A blood test for Alzheimer disease, repurposing GLP-1s, and wildfire smoke-highlights from the AAIC[J]. *JAMA*, 2024, 332(10): 777-779. DOI: 10.1001/jama.2024.13816.
- [49] 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.
- [50] Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 105. DOI: 10.1186/s13195-024-01441-8.
- [51] Wagemann O, Liu H, Wang G, et al. Downstream biomarker effects of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer disease: the DIAN-TU-001 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(6): 582-593. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0991.
- [52] Shulman M, Kong J, O'Gorman J, et al. TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer's disease[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(12): 1591-1601. DOI: 10.1038/s43587-023-00523-w.
- [53] Fleisher AS, Munsie LM, Perahia D, et al. Assessment of efficacy and safety of zagotenemab: results from PERISCOPE-ALZ, a phase 2 study in early symptomatic Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2024, 102(5): e208061. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208061.
- [54] Sandoval C, Lee J, Toth B, et al. CSF complement proteins are elevated in prodromal to moderate Alzheimer's disease patients and are not altered by the anti-tau antibody semorinemab[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(11):7940-7953. DOI: 10.1002/alz.14271.
- [55] Teng E, Manser PT, Pickthorn K, et al. Safety and efficacy of semorinemab in individuals with prodromal to mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(8): 758-767. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.1375.
- [56] Princen K, Van Dooren T, van Gorsel M, et al. Pharmacological modulation of septins restores calcium homeostasis and is neuroprotective in models of Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2024, 384(6699): eadd6260. DOI: 10.1126/science.add6260.
- [57] Ayton S, Barton D, Brew B, et al. Deferiprone in Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(1):11-18. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.3733.
- [58] Shanks H, Chen K, Reiman EM, et al. p75 neurotrophin receptor modulation in mild to moderate Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled phase 2a trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(6): 1761-1770. DOI: 10.1038/s41591-024-02977-w.
- [59] Cummings J, Zhou Y, Lee G, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2024, 10(2):e12465. DOI: 10.1002/trc2.12465.
- [60] Rajji TK, Bowie CR, Herrmann N, et al. Slowing cognitive decline in major depressive disorder and mild cognitive impairment: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2025, 82(1):12-21. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.3241.
- [61] Jung YH, Jang H, Park S, et al. Effectiveness of personalized hippocampal network-targeted stimulation in Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(5): e249220. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9220.
- [62] Jiang-Xie LF, Drieu A, Bhasi K, et al. Neuronal dynamics direct cerebrospinal fluid perfusion and brain clearance [J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 157-164. DOI: 10.1038/s41586-024-07108-6.
- [63] Murdock MH, Yang CY, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid[J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 149-156. DOI: 10.1038/s41586-024-07132-6.
- [64] Wang M, Yan C, Li X, et al. Non-invasive modulation of meningeal lymphatics ameliorates ageing and Alzheimer's disease-associated pathology and cognition in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):1453. DOI: 10.1038/s41467-024-45656-7.
- [65] Rezai AR, D'Haese PF, Finomore V, et al. Ultrasound blood-brain barrier opening and aducanumab in Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(1):55-62. DOI: 10.1056/NEJMoa2308719.

