·标准与规范·

阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识（2025 版）

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
通信作者：唐毅，首都医科大学宣武医院神经内科，北京 100053；Email：tangyi@xwhosp.org；赵国光，首都医科大学宣武医院神经外科，北京 100053，Email：ggzhao@vip.sina.com

【摘要】 阿尔茨海默病是我国老龄化社会的重大挑战，其治疗正全面转向疾病修饰治疗。疾病修饰治疗是通过干预疾病的主要病理生理机制来改变疾病的自然进程，作为一种新型治疗模式，当前迫切需要制订专家共识，以规范阿尔茨海默病疾病修饰治疗药物的临床应用。本共识对阿尔茨海默病修饰治疗的适用人群、禁忌及高风险人群、用药前的评估流程、用药方法和周期、药物有效性评估和不良反应监测等临床应用实践及相关研发进展进行了系统梳理并给出 17 条推荐意见，旨在为阿尔茨海默病疾病修饰治疗的临床应用提供指导。

【关键词】 阿尔茨海默病；　疾病修饰治疗；　淀粉样蛋白单抗

基金项目：科技创新 2030-“脑科学与类脑计划”重大项目（2021ZD0201801）；国家重点研发计划（2022YFC3602600）

实践指南注册：国际实践指南注册与透明化平台（PREPARE-2025CN225）

Expert consensus on disease-modifying therapy for Alzheimer′s disease (2025 edition)

Neurologist Branch, Chinese Medical Doctor Association; The Expert Group for Expert Consensus on Disease-Modifying Therapy for Alzheimer′s Disease
Corresponding authors: Tang Yi, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: tangyi@xwhosp. org; Zhao Guoguang, Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, Email: ggzhao@vip.sina.com

【Abstract】 Alzheimer′s disease (AD) poses a significant challenge to China′s aging population, and treatment is now comprehensively shifting toward disease-modifying therapy (DMT). By intervening core pathophysiological mechanisms, DMT seeks to alter the natural progression of the disease. As an emerging therapeutic paradigm, there is an urgent need for expert consensus to standardize the clinical use of DMT drugs in AD. This consensus systematically reviews both clinical practice and research advancements related to DMT for AD, including the target populations, contraindications and high-risk groups, pre-treatment evaluation procedures, administration methods and durations, efficacy assessments, and adverse event monitoring. It presents 17 recommendations aiming to guide the clinical application of DMT in AD.

【Key words】 Alzheimer′s disease; Disease-modifying therapy; Amyloid monoclonal antibodies

Fund program: Science and Technology Innovation 2030-Major Project on “Brain Science and Brain-Like Research” (2021ZD0201801); National Key Research and Development Program of China (2022YFC3602600)

Practice guideline registration: Practice Guidelines Registration and Transparency (PREPARE-2025CN225)

DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20250304-00512
收稿日期　2025-03-04　　**本文编辑**　朱瑶
引用本文：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(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(19): 1492-1502. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250304-00512.

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

阿尔茨海默病（AD）是一种慢性、进展性神经退行性疾病，以认知功能下降、精神行为异常和日常生活能力逐渐丧失为主要特征，是最常见的痴呆类型。AD的病理特征包括β淀粉样蛋白（Aβ）斑块沉积、tau蛋白异常磷酸化所致神经原纤维缠结、神经元和突触丢失等，其他病理生理机制还包括神经炎症和线粒体功能障碍等。近年来，疾病修饰治疗成为AD治疗研究的关键策略，旨在通过干预疾病的关键病理生理机制来改变疾病自然进展轨迹，其核心目标是延缓疾病进展，降低疾病严重程度，甚至在某些情况下逆转疾病进程，而不仅限于临床症状的缓解。

当前，AD的治疗正在全面转向疾病修饰治疗，亟需制订专家共识，以规范AD疾病修饰治疗药物的临床使用，同时系统梳理相关研发进展。

一、共识制订方法学

本专家共识的撰写由中国医师协会神经内科医师分会牵头，组建了包括神经病学、老年医学、循证医学、药理学和护理学等领域从事AD的疾病修饰治疗的专家共同成立共识编写委员会，对AD的疾病修饰治疗药物的临床研究证据、适用人群、风险管理、疗效监测及在研药物的种类进展进行文献检索。中文关键词为“阿尔茨海默病”“疾病修饰治疗”“临床试验”“药物治疗”“免疫治疗”“Aβ单抗药物”“淀粉样蛋白相关成像异常”；英文关键词为“Alzheimer′s disease”“disease modifying therapy”“clinical trials”“drug treatment”“immunological therapy”“anti-amyloid-β monoclonal antibodies”“amyloid-related imaging abnormalities”，在国内外医学数据库（Pubmed、Web of Science、中国知网、万方知识服务平台等）中检索相关中、英文文献，文献纳入类型包括随机对照试验、系统评价、荟萃分析、回顾性系统研究、临床病例系列研究、病例报道、指南、专家意见，排除动物实验及基础研究、非临床研究论文，证据检索时间为建库至2025年1月。本共识由执笔小组撰写初稿，共识编写委员会专家参加共识会议对推荐意见进行讨论、修改和评议，再由执笔小组进行多轮修改，将最终≥80%（即≥32位）的审核专家意见一致定义为达成共识，形成终稿。按照推荐意见分级评价、制订与评估（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation，GRADE）系统进行证据和推荐意见评价，最终形成17条推荐意见。其中，证据等级分为ABCD四个级别，推荐等级分为1和2两个级别（表1）。“专家共识”类型的推荐意见主要基于专家的临床经验和已有的理论基础，并结合当前领域的临床实践和共识进行讨论并形成。

二、AD疾病修饰治疗的定义

AD的治疗包括对症治疗和疾病修饰治疗。疾病修饰治疗是指能够影响疾病的基础病理生理进程，并对AD的病程产生有益影响的治疗或干预措施[1]。在临床试验中，可以通过生物标志物（如脑内Aβ或磷酸化tau蛋白的水平）的变化来评估是否影响疾病的病理生理进程。如果生物标志物与临床试验主要结局之间存在相关性，则可支持疾病修饰治疗的结论。Aβ沉积被认为是AD的早期病理特征，因此清除脑内Aβ或减少其生成成为重要的疾病修饰治疗策略，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，为本专家共识主要介绍内容。其他方向包括靶向tau蛋白病理、神经炎症及突触保护等相关机制，目前仍多在Ⅱ/Ⅲ期临床试验阶段[2]。除药物干预外，非药物干预能够通过影响病理生理通路（如减轻炎症、改善神经可塑性等）在一定程度上减缓病程恶化，广义上也可被认为具有一定“疾病修饰”作用。因这些

表1　GRADE证据和推荐质量分级与定义

级别	详细说明
证据等级	
高（A）	非常确信真实值接近观察值
中（B）	对观察值有中等程度信心：真实值有可能接近观察值，但仍存在两者不同的可能性
低（C）	对观察值的确信程度有限：真实值可能与观察值不同
极低（D）	对观察值几乎没有信心：真实值很可能与观察值不同
推荐等级	
强推荐使用（1）	充分考虑了证据质量、综合医疗服务水平、患者可能的预后情况和治疗成本形成最终的推荐意见
弱推荐使用（2）	证据价值存在一定不确定性，或可能存在较高的技术要求和治疗成本，倾向于低级推荐

注：GRADE为推荐意见分级评价、制订与评估

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

方向尚缺乏充分临床证据，在本专家共识中仅做简略介绍。

三、靶向Aβ沉积的单抗类药物作用机制

淀粉样前体蛋白（APP）经过β-分泌酶和γ-分泌酶的连续切割，产生可溶性APPβ（sAPPβ），并最终生成Aβ单体。这些Aβ单体可以通过聚集形成寡聚体，并进一步发展为β-折叠结构的Aβ原纤维和Aβ纤维，最终在细胞外空间沉积为大的（可达100 μm）Aβ沉积物或斑块[3]。针对Aβ的抗体旨在与Aβ结合并促进小胶质细胞免疫介导的清除，促进Aβ纤维的解聚[4]。根据抗体靶向的抗原表位差别，抗体结合的Aβ形式也有所不同。由于Aβ聚集后其N端序列暴露在外，靶向该区域表位的抗体即靶向N抗体可以结合不同形式的Aβ（包括单体、寡聚物、原纤维、淀粉样纤维和斑块）[5]。阿杜那单抗（Aducanumab）、仑卡奈单抗（Lecanemab）及多奈单抗（Donanemab）均为靶向N抗体。

阿杜那单抗和仑卡奈单抗是重组人源化免疫球蛋白γ1（IgG1）单克隆抗体，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，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，减少神经元损伤和死亡[6-8]。多奈单抗靶向于N端截短形式的Aβ多肽[9]。该多肽缺乏前两个氨基酸（丙氨酸和天冬氨酸），其新的N端在谷氨酰胺环化酶的作用下转化为焦谷氨酸，称为N端焦谷氨酸（N3pG）Aβ[10-11]。N3pG Aβ与全长Aβ相比，具有较高的聚合倾向、抗氨肽酶降解的稳定性以及较强的神经毒性[10]，仅在已形成的Aβ斑块中检测到，因此多奈单抗主要与斑块中的N3pG Aβ表位结合，通过小胶质细胞介导的吞噬作用清除沉积的淀粉样斑块[9, 12]。

四、AD疾病修饰治疗的临床应用实践

目前全球范围内已获批的AD疾病修饰药物包括阿杜那单抗、仑卡奈单抗及多奈单抗。

（一）AD疾病修饰治疗的有效性研究数据

阿杜那单抗于2021年获得美国食品和药物管理局（FDA）的初始加速批准，但因为两项研究结果不一致一直存在争议，于2024年1月停止临床应用，未获得我国国家药品监督管理局批准上市。仑卡奈单抗及多奈单抗已获得我国国家药品监督管理局批准上市。

1. 仑卡奈单抗：仑卡奈单抗的关键注册研究Clarity AD是一项多中心、双盲、安慰剂对照，为期18个月的3期试验，纳入1 795例50~90岁的早期AD［AD源性轻度认知障碍（MCI）和AD型轻度痴呆］患者。入组患者通过PET或脑脊液证实存在Aβ病理，简易智力状态检查量表（MMSE）评分为22~30分，按1∶1随机接受仑卡奈单抗（*n*=898）或安慰剂（*n*=897）静脉给药[6]。研究结果显示，经过18个月治疗，针对主要终点临床痴呆评定量表各项分数之和（CDR-SB），仑卡奈单抗治疗组患者的整体认知功能下降较安慰剂组的差异为0.45分，相当于疾病进展减缓27%，Aβ负荷降低59.1 Centiloid（CL），68%的患者Aβ降至阴性（<30 CL）。次要终点中，阿尔茨海默病综合评分（ADCOMS）和阿尔茨海默病评估量表-认知分量表（ADAS-Cog）评估的认知功能，以及轻度认知障碍日常生活活动量表（ADCS MCI-ADL）评估的日常生活功能，在治疗组中均表现出显著的下降延缓[6, 13]。仑卡奈单抗使用18个月可明显改善患者的生活能力及照料者负担，同时可显著降低血浆炎症指标及脑内tau蛋白水平。仑卡奈单抗对更早期AD（低tau亚组）患者的疗效尤为显著[6]。

2. 多奈单抗：多奈单抗的关键注册研究TRAILBLAZER-ALZ 2（TB2）是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、为期18个月的3期临床试验，纳入了1 736例60~85岁早期AD患者，筛选时MMSE评分为20~28分，PET评估Aβ病理学≥37 CL，且tau-PET阳性，根据视觉和定量读数分为低/中tau蛋白病理学组［1.10≤tau标准化摄取值比（SUVR）≤1.46］或高tau蛋白病理学组（tau SUVR>1.46）。患者以1∶1的比例随机接受多奈单抗（*n*=860）或安慰剂（*n*=876）静脉给药。如果Aβ水平（第24、52和76周评估）在任何单次PET扫描中<11 CL或连续两次PET扫描Aβ等级≥11 CL且<25 CL，则停止用药。研究结果显示，经18个月治疗后，TB2研究所有主要和关键次要临床终点均达到阳性结果。主要临床研究终点综合阿尔茨海默病评定量表（iADRS）评分显示：在整体人群中，疾病进展延缓22.3%，在低/中tau蛋白病理人群中疾病进展延缓35.1%。在关键次要临床终点，CDR-SB评分在整体人群中疾病进展延缓28.9%，在低/中tau蛋白病理人群中，疾病进展延缓36.0%。ADAS-Cog在整体人群中进展延缓32.4%，阿尔茨海默病合作研究-工具性日常生活能力量表（ADCS iADL）在整体人群中进展延缓39.9%，临床痴呆评定量表总分（CDR-GS）结果显示接受多奈单抗治疗18个月的

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

患者疾病进展到下一个阶段的风险降低37.4%。提示AD连续疾病谱的早期阶段，在tau蛋白病理尚未广泛扩散前可能是单抗治疗药物的关键时间窗。相比于整体人群，低-中tau蛋白病理人群结果提示越早治疗，患者的获益越大。在低/中tau蛋白病理人群中，不同的统计模型以及终点指标显示，多奈单抗治疗18个月可以为患者挽回4.4~7.5个月的时间，治疗1年时47%低/中tau蛋白病理人群患者CDR-SB评分无加重[12]。

多奈单抗治疗较安慰剂显著清除Aβ斑块，治疗18个月降低了斑块水平达87 CL。在第24、52和76周，根据Aβ-PET检测患者的Aβ清除水平时，分别有29.7%、66.1%和76.4%的患者达到Aβ阴性（Aβ等级<24.1 CL），即达到停药标准。在TB2研究中，多奈单抗治疗后转换为安慰剂治疗的平均时间为47周，在达到Aβ清除状态后，患者的Aβ负荷持续维持低水平，Aβ重新聚积的速率为2.8 CL/年[12]。

（二）AD疾病修饰治疗的适用人群及合并用药情况

1.适用人群：当前AD疾病修饰治疗药物的适用人群主要包括AD源性MCI及轻度AD痴呆患者。

在对AD患者进行Aβ单抗药物治疗之前应确认脑内Aβ沉积[12, 14-15]。Aβ-PET成像能够精确检测大脑皮质的Aβ斑块。可由专家阅片者对扫描结果进行视觉解读确定扫描结果来判断患者是否符合治疗适应证。有条件的医院可采用SUVR判断Aβ沉积水平，并且可将SUVR值转化成CL值（0~100 CL）进行标准化[16-17]。Aβ生物标志物也可以通过评估脑脊液中Aβ水平或Aβ比值（Aβ42/40、Aβ42/t-tau、Aβ42/p-tau）确认，同时可考虑联合多个标志物的检测以增加可靠性[6, 14]。目前还没有足够的证据支持可通过血液生物标志物（如p-tau217、p-tau181、Aβ42/40等）诊断AD患者是否可使用Aβ单抗药物治疗。在考虑Aβ单抗药物治疗时脑内tau生物标志物的确认不是必需的，但如能完成tau病理评估有助于判断单抗治疗的效果。

AD患者的认知障碍程度可应用多种量表来进行评估。MMSE是Aβ单抗药物Ⅲ期临床试验的入组标准，仑卡奈单抗入组的MMSE分值为22~30分，多奈单抗为20~28分[12, 14-15]。在临床应用时，既可参考临床试验的入组标准选择MMSE评估，也可选择临床痴呆评定量表（CDR）评估，即CDR-GS得分为0.5或1分，考虑为轻度认知障碍或轻度痴呆的患者。接受胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂以及精神心理类药物（如抗抑郁药、抗精神病药和镇静催眠药）治疗的AD患者均可联合使用Aβ单抗药物治疗[12, 14-15]。疾病修饰治疗药物不适用于非AD痴呆（如路易体痴呆、额颞叶痴呆、血管性痴呆、脑积水所致认知功能障碍等）。对于中重度AD痴呆患者，目前尚缺乏证据证明Aβ单抗药物治疗的有效性及安全性。

2. 特殊人群中的用药建议：（1）对于年龄>90岁AD患者的Aβ单抗药物治疗临床有效性和安全性尚无相关研究数据，这部分患者启动Aβ单抗药物治疗前需要综合考虑临床获益和风险情况，在患者和家属充分知情的前提下酌情考虑是否用药。（2）合并药物可控的高血压病、糖尿病、心脏病、高脂血症等常见慢性疾病的AD患者允许使用Aβ单抗药物治疗[15]。在Aβ单抗临床试验中允许患者使用稳定剂量的抗血栓药物（阿司匹林、其他抗血小板药物或抗凝药物）。在使用仑卡奈单抗同时使用抗血栓药物的患者中，脑出血的发生率为0.9%（3/328例患者），在未使用抗血栓药物的患者中脑出血的发生率为0.6%（3/545例患者）。单独使用抗凝药物或联用抗血小板药物阿司匹林接受仑卡奈单抗治疗的患者脑出血发生率为2.5%（2/79例患者），安慰剂组未发生脑出血。在30 d内接受多奈单抗给药并且合并抗血栓药物的患者中，淀粉样蛋白相关影像学异常-脑出血（ARIA-H）的发生率为30%（106/349），在30 d内未合并使用抗血栓药物的患者中，ARIA-H的发生率为29%（148/504）。在接受多奈单抗给药并且合并抗血栓药物的患者中，直径>1 cm的脑出血的发生率为0.6%（2/349），在未合并使用抗血栓药物的患者中，直径>1 cm的脑出血的发生率为0.4%（2/504）。对于同时使用两种抗血小板药物的患者，目前安全性数据仍缺乏，需谨慎用药，并与患者及家属充分沟通可能增加出血风险。对于已经接受Aβ单抗药物治疗的患者给予抗凝药物时要格外谨慎。不建议在已使用Aβ单抗药物患者中应用溶栓药物如组织纤维溶酶原激活物t-PA、尿激酶、链激酶、阿替普酶。（3）尽管目前没有证据表明Aβ单抗药物可导致肝肾功能损伤，但仍建议肝肾功能异常的患者在用药期间监测肝肾功能。（4）体质指数（BMI）>35 kg/m^{2}或<17 kg/m^{2}的患者Aβ单抗药物治疗的安全性尚未确定，需要临床医师综合评估后使用。（5）对患AD的

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

孕妇及哺乳期妇女，应综合考虑Aβ单抗药物治疗的临床需求以及用药潜在不利影响，审慎评估是否使用Aβ单抗药物治疗[15, 18]。

推荐意见1：经PET或脑脊液标志物明确脑内存在Aβ沉积的AD源性轻度认知障碍（MCI）和轻度AD痴呆患者在评估安全性后推荐使用Aβ单抗药物。（1A）

推荐意见2：启动Aβ单抗药物治疗之前，应明确患者的AD临床诊断、脑内Aβ沉积和认知障碍程度，确保患者符合治疗的适应证。（1A）

推荐意见3：认知障碍严重程度既可参考临床试验的入组标准，选择MMSE评估，也可选择CDR评估，CDR-GS得分为0.5或1分诊断为MCI或轻度痴呆的患者，为单抗药物的适用人群。（专家共识）

推荐意见4：血液生物标志物（如p-tau217、p-tau181、Aβ42/40等）不可作为AD患者使用Aβ单抗药物治疗的诊断标准，但可作为筛选手段。（专家共识）

推荐意见5：接受胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂以及精神心理类药物治疗的AD患者均可联合使用Aβ单抗药物治疗。（1A）

推荐意见6：药物可控的高血压病、糖尿病、心脏病、高脂血症等常见慢性疾病患者允许使用Aβ单抗药物治疗。（1A）

推荐意见7：对于已使用稳定剂量的抗血栓药物（单独抗血小板药物或抗凝药物）的患者，在和患者及家属充分沟通下可以考虑应用Aβ单抗药物治疗，对已应用Aβ单抗药物治疗的患者，不建议使用溶栓药物。（1B）

（三）AD疾病修饰治疗的禁忌人群及高风险人群

1. 绝对禁忌证：对Aβ单抗药物或者任何辅料严重过敏的患者禁用Aβ单抗药物治疗。因使用前无皮试，应详细询问过敏史。仑卡奈单抗注射液的辅料包括组氨酸、盐酸组氨酸、盐酸精氨酸、聚山梨酯80和注射用水。多奈单抗注射液的辅料包括枸橼酸钠二水合物、无水枸橼酸、蔗糖、聚山梨酯80、注射用水。

2. 相对禁忌证：Aβ单抗药物可引起淀粉样蛋白相关成像异常（ARIA），其特征为ARIA伴水肿（ARIA-E）和ARIA伴含铁血黄素沉积（ARIA-H）。ARIA通常发生在治疗早期，多无症状，但是也可能发生严重和危及生命的事件[12, 14-15]。需警惕ARIA发生的风险因素，减少治疗相关不良反应的发生。以下人群ARIA发生风险较高，应慎用Aβ单抗药物：（1）载脂蛋白E（APOE）ε4携带者（特别是纯合子）会增加ARIA发生率。在开始Aβ单抗药物治疗前建议对所有候选者进行APOE基因分型检测，携带APOE ε4纯合子患者应慎用Aβ单抗药物，对于有强烈治疗意愿的ε4纯合子患者，在患者和家属充分知情的前提下可考虑用药，需密切观察ARIA的相关症状[18-20]。（2）存在脑皮质和皮质下区域4个以上脑微出血（直径≤10 mm）、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、明显的脑白质病变、脑淀粉样血管病相关炎症（CAA-ri）/β淀粉样蛋白相关性血管炎（ABRA）、脑血管源性水肿、动脉瘤及其他血管畸形、多发性腔隙性脑梗死或大血管性脑梗死、脑占位性病变等情况的患者慎用Aβ单抗药物治疗。（3）癫痫发作史、2年内有酒精或药物成瘾史的患者慎用Aβ单抗药物治疗。（4）出血性疾病未得到充分控制（包括血小板计数<50 000，或未接受抗凝治疗但国际标准化比值>1.5）等，慎用Aβ单抗药物治疗[14-15, 21]。（5）未得到充分控制的其他免疫疾病，或需要免疫球蛋白、单克隆抗体（或单克隆抗体衍生物）、免疫抑制剂或血浆置换治疗的免疫疾病的患者慎用Aβ单抗药物。（6）由于幽闭恐惧症、起搏器、除颤器或金属植入物等原因妨碍MRI检查或者因为视听障碍等原因无法接受神经心理测评的患者慎用Aβ单抗药物。（7）如果患者正在接受一种Aβ单抗药物治疗或用药后出现严重或复发性ARIA，则慎用其他Aβ单抗药物治疗。（8）系统性疾病控制欠佳或严重基础疾病（如恶性肿瘤、心力衰竭）、不稳定的精神疾病等情况可能影响患者的安全或干扰治疗，应待病情稳定后再用药。

推荐意见8：对Aβ单抗药物或者任何辅料严重过敏的患者禁用Aβ单抗药物治疗。（1A）

推荐意见9：携带APOE ε4纯合子的患者应慎用Aβ单抗药物。（1A）

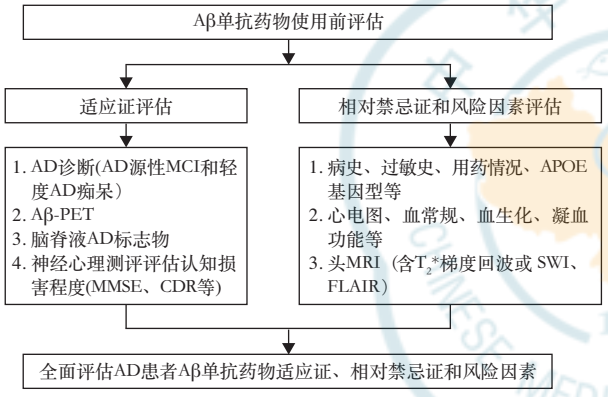
推荐意见10：如果患者使用一种Aβ单抗药物治疗后出现严重或复发性ARIA，则慎用其他Aβ单抗药物治疗。（专家共识）

（四）用药前的评估流程

Aβ单抗药物的使用需要经过严格的评估流程，包括药物适应证、禁忌证和风险因素的评估。全面准确的评估对于确保患者安全用药和提高药物的治疗效果至关重要。首先需要对患者进行全面的临床评估确定AD诊断，通过Aβ-PET或者

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

脑脊液生物标志物检查明确脑内Aβ沉积情况，通过神经心理测评评估患者认知障碍的程度来明确是否适用Aβ单抗药物[22-23]。详细询问患者的病史、过敏史、合并用药等情况，进行基因检测明确APOE基因型，完善含T_2*梯度回波或敏感性加权成像（SWI）、T_2加权/流体衰减反转恢复（FLAIR）的MRI检查明确脑微出血、脑皮质表面含铁血黄素沉积、颅内出血、明显白质病变等情况，同时完善心电图、血常规、血生化、凝血功能等检查评估相对禁忌证和风险因素。在明确患者是Aβ单抗药物治疗的适用人群后，需针对Aβ单抗药物的治疗目标、治疗方法和疗程，以及出现ARIA不良反应的潜在风险，对患者和家属进行告知，使其充分知情。用药前评估流程参见图1。



注：Aβ为β淀粉样蛋白；AD为阿尔茨海默病；MCI为轻度认知障碍；MMSE为简易智力状态检查量表；CDR为临床痴呆评定量表；APOE为载脂蛋白E

图1 Aβ单抗药物用药前评估流程图

推荐意见11：Aβ单抗药物的使用需要经过严格的评估流程，包括适应证、禁忌证和风险因素的全面评估。需确定AD诊断并明确脑内Aβ沉积及认知功能损害的程度；详细询问患者的病史、过敏史、合并用药等情况，检测APOE基因型，完善含T_2*梯度回波或SWI、FLAIR的MRI检查和凝血功能等检查。考虑治疗益处以及出现ARIA不良反应的风险，并与患者及其照料者充分沟通。（1A）

（五）药物用药方法和周期

仑卡奈单抗注射液推荐剂量为10 mg/kg，每2周1次，持续18个月，18个月后，10 mg/kg每2周给药1次可以继续给药，也可以考虑改为每4周给药1次10 mg/kg的维持给药方案。多奈单抗注射液的推荐剂量为前3次700 mg给药，每4周1次，随后为1 400 mg给药，每4周1次，每次输液时间至少30 min。可以考虑在第24、52和76周评估Aβ PET，确定Aβ斑块降至最低水平后，可考虑暂停多奈单抗注射液给药。

（六）药物用药有效性评估

AD是一种Aβ逐渐积累、病程持续进展且需要全程管理的疾病，在抗Aβ治疗期间有必要定期进行疗效评估。目前Aβ单抗药物治疗效果评价指标主要包括神经心理测评、影像学、脑脊液和血液AD标志物。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。建议用药期间每6个月进行认知功能评估，可应用MMSE、蒙特利尔认知评估（MoCA）、CDR、ADAS-Cog、ADL等量表监测疾病进展和评估疗效。在使用多奈单抗治疗期间，可以考虑在24、52和76周评估Aβ PET明确是否可停药。在仑卡奈单抗治疗中，尚无研究数据支持PET复查的周期，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评估。

推荐意见12：在Aβ单抗药物治疗期间，建议每6个月评估认知功能。（专家共识）

推荐意见13：在多奈单抗使用期间，可以考虑在第24、52和76周评估Aβ PET明确是否可停药。（1A）

推荐意见14：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PET及脑脊液监测的合适手段及周期。（专家共识）

（七）药物不良反应监测

1.ARIA：对患者用药过程中的监测主要目的是发现ARIA，并指导管理决策，最大限度地减少ARIA的恶化或复发。MRI的随访复查数据有助于监测ARIA。MRI包括FLAIR、T_2*梯度回波或SWI和扩散加权成像（DWI）序列，建议同一患者随访复查采用相同的序列观察微出血。接受仑卡奈单抗治疗的患者应在第5、第7和第14次输注前进行MRI检查[18]。对存在ARIA危险因素的患者（特别是APOE ε4携带者），或在早期MRI检查中表现出ARIA趋势的患者，根据患者症状和既往MRI表现在第26次注射前应进行MRI检查。接受多奈单抗治疗的患者应在第2、第3、第4和第7次输注前进行MRI检查。

ARIA处理流程：在用药期间，如果患者出现头痛、头晕、呕吐和（或）恶心、视力模糊、意识模糊等症状时应尽早就诊，及时行MRI检查以评估是否有ARIA。若影像学检出ARIA，应根据类型、严重程度和症状决定后续治疗方案[24]。大多数出现ARIA

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

患者即使未接受对症治疗也可逐渐消退，无长期不良反应[25]，在某些情况下ARIA可能很严重。无临床症状且影像学为轻度ARIA-E或ARIA-H的患者可在密切的临床观察和每月1次的非对比增强MRI监测下谨慎治疗。影像学为中度或重度ARIA-E或ARIA-H的患者需暂停用药，每月进行1次非对比增强MRI检查，直至ARIA-E消退或ARIA-H稳定及临床症状消退。一旦临床和影像学表现稳定，与患者及照料者沟通风险和获益后可考虑重新启动Aβ单抗药物治疗，然而如果重新开始治疗后，一些患者会出现ARIA复发[15, 18-19]。严重ARIA需暂停Aβ药物单抗药物，住院治疗密切监测病情变化，出现严重脑水肿和颅内压升高的症状考虑早期使用大剂量糖皮质激素治疗（例如甲泼尼龙每日1 g静脉给药，持续5 d，随后在6~8周内口服类固醇，逐渐减量）。同时进行脑电图以监测癫痫样活动，一旦发现癫痫活动的证据，应立即使用抗癫痫治疗。该类患者临床评估好转后不建议恢复Aβ药物单抗治疗[26]。ARIA的影像学严重程度分级见表2，针对发生ARIA的患者的中断用药建议见表3及表4。

用药期间出现大出血、超过1个区域的脑表面铁沉积灶、自开始治疗以来有超过10处微出血灶、超过2次ARIA、出现严重的ARIA的症状、患者需要用抗凝剂治疗的情况应停止Aβ单抗药物治疗。

2.输液相关反应：输液相关反应是在Aβ单抗药物治疗期间常见的不良反应，症状包括发热、流感样症状（寒战、全身疼痛、颤抖和关节疼痛）、皮疹、恶心、呕吐、腹部不适和血压升高、氧饱和度降低等[12, 14-15]。大多数输液相关反应发生在第1次输液时，严重程度为轻度或中度（1级或2级），通常于24 h内缓解。输液相关反应在仑卡奈单抗、多奈单抗中分别为26%和9%[12, 27]。医护人员应加强首次输注时对输液相关反应的监测，严格按照药物说明书使用专用输液器进行输注，输注过程中应用输液泵严密监测输注速度[18]。

输液相关反应处理流程：治疗期间如出现一过性输液相关反应，无需中断输注和干预。若出现轻中度输液相关反应，应降低输液速度或暂停输液，并根据临床需要给予对症治疗（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。尽管严重反应罕见，但在治疗期间还是应该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。用药期间出现3级或以上的输液相关反应的情况应停止Aβ单抗药物治疗。

3.其他不常见的不良反应：其他不常见的不良反应包括房颤、淋巴细胞减少症或淋巴细胞计数降低、严重不良反应肠梗阻和肠穿孔等。

表3　针对发生ARIA-E的患者的中断用药建议

临床症状的严重程度[a]	MRI上ARIA-E的严重程度		
	轻度	中度	重度
无症状	可继续用药	暂停用药	暂停用药
轻度	可根据临床判断继续给药	暂停用药	暂停用药
中度或重度	暂停用药	暂停用药	暂停用药

注：[a]ARIA-E临床症状的严重程度：轻度为有不适的感觉，但不影响正常的日常活动；中度为存在足以减少或影响正常日常活动的不适；重度为丧失行动能力，不能工作或进行正常的日常活动；ARIA-E为淀粉样蛋白相关成像异常伴水肿

表4　针对发生ARIA-H的患者的中断用药建议

临床症状的严重程度	MRI上ARIA-H的严重程度		
	轻度	中度	重度
无症状	可继续用药	暂停用药	暂停用药
有症状	暂停用药	暂停用药	暂停用药

注：ARIA-H为淀粉样蛋白相关影像学异常-脑出血

表2　ARIA影像学严重程度分级

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；ARIA-H为淀粉样蛋白相关影像学异常-脑出血；FLAIR为液体衰减反转恢复

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

推荐意见15：应在Aβ单抗药物治疗期间提高对ARIA的临床警惕性，按照既定的时间复查MRI，MRI包括FLAIR、T2*梯度回波或SWI和DWI序列，建议同一患者随访复查采用相同的序列观察微出血。(1A)

推荐意见16：如出现ARIA，应根据患者的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。(1A)

推荐意见17：在Aβ单抗药物输注期间应严密观察不良反应，若出现输液相关反应，根据临床需要给予对症治疗。(1A)

五、其他在研中的疾病修饰药物及其他干预手段

(一)靶向Aβ

除上述已获批单抗类药物外，在研中的药物还包括其他单克隆抗体、Aβ疫苗及APP分泌酶调节剂等，包括但不限于以下药物。

1. Remternetug(LY3372993)：该抗体同多奈单抗类似，靶向仅存在于斑块中的N3pG β淀粉样蛋白表位的lgG-1单克隆抗体，目前正在进行一项多中心、随机双盲对照的3期研究(NCT 06653153)，预计完成时间2026年3月[2]。

2. ALZ-101：一款针对Aβ的疫苗，Ⅰb期结果显示接种该疫苗是安全的，并能产生Aβ寡聚物特异性体液免疫应答，且对与疾病进展相关的生物标志物的水平均有影响[2]。

3. ALN-APP：是一种在研的针对APP的RNAi治疗药物，旨在减少APP mRNA的表达，进而减少APP蛋白的合成以及所有下游细胞内和细胞外APP衍生的裂解产物，包括Aβ[28]。评估在早发型AD成年患者中，通过鞘内注射单剂量和多剂量的ALN-APP的安全性、耐受性、药效学Ⅰ期临床研究正在开展，预计完成时间2029年3月。

(二)靶向tau蛋白

针对tau蛋白病理机制，目前靶向tau蛋白的药物主要包括阻止tau蛋白聚集及促进tau蛋白的清除，包括但不限于以下药物。

1. BIIB080：是一种针对MAPT的反义寡核苷酸[29]，旨在减少所有形式的tau蛋白的产生，Ⅰb期试验(NCT 03186989)结果显示BIIB080显著降低了早期AD患者在PET成像中各脑区域的tau蛋白水平，在开放标签长期试验中，脑脊液中的tau蛋白(脑脊液t-tau和p-tau181)呈剂量依赖性下降和持续性减少[30-31]。目前已开始对AD源性MCI患者或轻度AD痴呆患者进行Ⅱ期试验(NCT 05399888，预计完成时间为2029年1月)。

2. E2814：是一种IgG1抗体，能识别tau微管结合域第二和第四重复序列中的HVPGG基序，并与细胞外tau结合[32]，目前正在开展Ⅱ/Ⅲ期试验(NCT 05269394和NCT 01760005)将探讨E2814单独治疗或与抗Aβ治疗(仑卡奈单抗)同时治疗早发AD患者的安全性、耐受性、生物标志物以及认知和功能疗效，预计完成时间为2028年7月。

tau蛋白抗体的主要挑战在于仅能靶向细胞外的tau蛋白，而病理性tau主要在神经元内聚集。近期有研究在细胞和动物模型中通过分子伴侣介导的自噬途径及基于溶酶体的降解技术减少胞内tau蛋白的聚集[33]，但尚未开展临床试验。

(三)靶向神经炎症

目前针对神经炎症的治疗策略主要包括调节小胶质细胞功能及靶向炎症信号通路，包括但不限于以下药物。

1. ALZT-OP1：是一种由已被批准治疗关节炎的色甘酸钠和非甾体抗炎药布洛芬的组合产品，临床前期已证明该组合药物可以通过增强小胶质细胞的吞噬作用降低Aβ水平，并将小胶质细胞转变为促吞噬/神经保护状态。Ⅲ期临床试验(NCT02547818)评估了ALZT-OP1在早期AD患者中的安全性和有效性[34]。

2. 马赛替尼(Masitinib)：是一种调节神经炎症反应的酪氨酸激酶抑制剂[35]，Ⅱb/Ⅲ临床试验表明，连续口服12周马赛替尼可以显著改善轻-中度AD患者认知能力，该药还改善了治疗组的日常生活活动能力[36]，目前正在进行Ⅲ期临床试验(NCT 05564169，预计完成时间2026年11月)。

(四)靶向神经递质受体及其他

1. AR1001，一种高选择性抑制磷酸二酯酶-5(PDE-5)的小分子口服药物，临床前研究显示该类药物可以清除AD相关的Aβ斑块，抑制tau蛋白的异常磷酸化，抑制神经元凋亡，恢复突触可塑性[37-38]。包括中国在内的全球多国正在开展针对早期AD患者的Ⅲ期临床试验(NCT 05531526，预计完成时间2027年12月)。

2. Buntanetap是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂的镜像异构体，可通过抑制多种神经毒性蛋白的生成(包括Aβ、tau、α-突触核蛋白和TDP43)或改善突触传递、轴突运输和减少神经炎症达到治疗神经退行性疾病的目的。Ⅱ/Ⅲ期临床试验(NCT05686044)

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

结果显示该药安全且耐受性良好，3 个剂量 Buntanetap（7.5 mg、15 mg 和 30 mg）均可改善轻度 AD 患者和 APOE ε4 携带者的认知能力[39]。

3. Blarcamesine 作为一种新型药物，可通过激活 Sigma-1 受体，诱导自噬从而能促进蛋白聚集体和错误折叠蛋白的清除[40]，Ⅱb/Ⅲ期结果显示，其在低剂量和高剂量组中均显著减缓了 AD 患者 ADAS-Cog 评分的下降速度，减缓程度分别达到 34.6% 和 38.5%[41]。

4. 利拉鲁肽，为胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂药物，在针对 AD 患者的Ⅱ期临床试验中显示出对认知功能和大脑萎缩的改善作用[42]。同类药物，司美格鲁肽已被证明可减少 AD 小鼠脑中的 Aβ 斑块和神经纤维缠结，并通过调节 GLUT4 的表达，改善 AD 小鼠的葡萄糖代谢功能障碍[43]。目前正在进行两项Ⅲ期临床试验（NCT 04777396、NCT 04777409，预计完成时间 2026 年 10 月），以探索司美格鲁肽在早期 AD 患者中的安全性和疗效。

（五）其他干预手段

除在研发中的疾病修饰药物外，非药物干预如能够证明影响病理生理通路，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。如经颅交流电刺激，有病例报道可减少 tau 沉积[44]。但这些干预方法的有效性及对 AD 病理机制的影响需要更多的研究证据。

六、总结及展望

AD 是老龄化社会的重大挑战，而 AD 的疾病修饰治疗通过靶向 AD 关键的病理进程而成为有效延缓甚至终止疾病病程的希望。Aβ 单抗药物的上市为 AD 疾病修饰治疗带来突破性的一步，后续还有一系列需要攻克的关键难点，这包括：（1）AD 脑内的病理进程在痴呆发生之前的 15~20 年就已经开始，这需要确定 AD 疾病修饰治疗开始的最佳时间点。（2）AD 病程漫长缓慢，这需要基于真实世界中长期观察的数据，进一步明确 AD 修饰治疗药物的获益及潜在不良反应。（3）AD 的发病机制尚未完全明确，涉及多重病理过程，针对单一靶点的治疗可能无法全面干预疾病进展。我们已经站在 AD 治疗的转折点上，随着靶向不同机制的疾病修饰治疗药物的研发，通过多种干预手段的联合应用，未来 AD 有望成为可控可管的慢性疾病。

本共识仅反映参与编写和讨论的专家意见，旨在为临床医师提供指导，不具备法律约束性质。共识的内容代表该领域的阶段性认识，未来将根据新的临床证据进行及时更新。

本共识制订专家组名单：

顾问专家：贾建平（首都医科大学宣武医院神经内科）；陈晓春（福建医科大学附属协和医院神经内科）

撰写组长：唐毅（首都医科大学宣武医院神经内科）；赵国光（首都医科大学宣武医院神经外科）

执笔专家：邢怡（首都医科大学宣武医院神经内科）；鹿媛媛（首都医科大学宣武医院神经内科）

专家委员会成员（按照姓氏笔画排序）：王延江（第三军医大学大坪医院神经内科）；王斌（复旦大学附属华山医院药剂科）；毛晨晖（北京协和医院神经内科）；田仰华（安徽医科大学第一附属医院神经内科）；吕佩源（河北省人民医院神经内科）；吕洋（重庆医科大学附属第一医院老年病科）；吕继辉（北京老年医院精神心理二科）；乔雨晨（首都医科大学宣武医院神经内科）；刘军（广州医科大学附属第二医院神经内科）；刘洁（北京医院神经内科）；汤荟冬（上海瑞金医院老年科）；孙永安（北京大学第一医院神经内科）；孙莉（吉林大学第一医院神经内科）；杜怡峰（山东第一医科大学附属省立医院神经内科）；李亦蕾（南方医科大学附属南方医院药学部）；李育（中南大学湘雅医院神经内科）；杨昆（首都医科大学宣武医院国家神经疾病医学中心）；杨建华（新疆医科大学第一附属医院药学部）；杨鹤云（昆明市第一人民医院神经内科）；沈璐（中南大学湘雅医院神经内科）；张兰（首都医科大学宣武医院药学部）；张杰文（河南省人民医院神经内科）；张旻（武汉同济医院神经内科）；张楠（天津医科大学总医院神经内科）；张巍（首都医科大学附属北京天坛医院神经内科）；陈芹（四川大学华西医院神经内科）；陈晓春（福建医科大学附属协和医院神经内科）；罗本燕（浙江大学医学院附属第一医院神经内科）；赵国光（首都医科大学宣武医院神经外科）；赵倩华（复旦大学附属华山医院神经内科）；贺电（贵州医科大学附属医院神经内科）；贾建平（首都医科大学宣武医院神经内科）；郭起浩（上海交通大学第六人民医院老年病科）；郭燕军（首都医科大学同仁医院神经内科）；唐毅（首都医科大学宣武医院神经内科）；曹云鹏（中国医科大学附属第一医院神经内科）；章军建（武汉大学中南医院神经内科）；董得时（大连医科大学附属第一医院药学部）；潘晓东（福建医科大学附属协和医院神经内科）；魏翠柏（首都医科大学宣武医院神经内科）

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Cummings J, Zhou Y, Lee G, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024[J]. Alzheimers Dement (N Y),

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

2024, 10(2):e12465. DOI: 10.1002/trc2.12465.
[3] Kent SA, Spires-Jones TL, Durrant CS. The physiological roles of tau and Aβ: implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics[J]. Acta Neuropathol, 2020, 140(4):417-447. DOI: 10.1007/s00401-020-02196-w.
[4] Wang Y, Yan T, Lu H, et al. Lessons from anti-amyloid-β immunotherapies in Alzheimer disease: aiming at a moving target[J]. Neurodegener Dis, 2017, 17(6): 242-250. DOI: 10.1159/000478741.
[5] Lu D, Dou F, Gao J. Development of amyloid beta-directed antibodies against Alzheimer's disease: twists and turns [J]. Drug Discov Ther, 2023, 17(6):440-444. DOI: 10.5582/ddt.2023.01215.
[6] 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.
[7] 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.
[8] Stern AM, Yang Y, Jin S, et al. Abundant Aβ fibrils in ultracentrifugal supernatants of aqueous extracts from Alzheimer's disease brains[J]. Neuron, 2023, 111(13): 2012-2020.e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.04.007.
[9] Demattos RB, Lu J, Tang Y, et al. A plaque-specific antibody clears existing β-amyloid plaques in Alzheimer's disease mice[J]. Neuron, 2012, 76(5): 908-920. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.10.029.
[10] Piechotta A, Parthier C, Kleinschmidt M, et al. Structural and functional analyses of pyroglutamate-amyloid-β-specific antibodies as a basis for Alzheimer immunotherapy[J]. J Biol Chem, 2017, 292(30): 12713-12724. DOI: 10.1074/jbc.M117.777839.
[11] Dammers C, Reiss K, Gremer L, et al. Pyroglutamate-modified amyloid-β(3-42) shows α-helical intermediates before amyloid formation[J]. Biophys J, 2017, 112(8): 1621-1633. DOI: 10.1016/j. bpj. 2017. 03.007.
[12] 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.
[13] 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.
[14] 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.
[15] Zeng BS, Tseng PT, Liang CS. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med,2023, 388(17):1630. DOI: 10.1056/NEJMc2301380.
[16] Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(1): 1-15.e1-e4. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.07.003.
[17] Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(4): 306-318. DOI: 10.1038/s41573-022-00391-w.
[18] 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.
[19] Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, et al. Aducanumab: appropriate use recommendations update[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(2): 221-230. DOI: 10.14283/jpad.2022.34.
[20] Park KH, Kim GH, Kim CH, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations by Korean Dementia Association [J]. Dement Neurocogn Disord, 2024, 23(4):165-187. DOI: 10.12779/dnd.2024.23.4.165.
[21] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
[22] 首都医科大学宣武医院国家神经疾病医学中心, 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心, 等. 中国阿尔茨海默病蓝皮书(精简版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(29): 2701-2727. DOI: 10.3760/cma. j. cn12137-20240416-00883.
[23] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 中华医学会核医学分会. 淀粉样蛋白 PET 显像在阿尔茨海默病诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(45):3615-3626. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230909-00433.
[24] 汤晗, 苏娅, 徐佳洁, 等. 淀粉样蛋白相关影像学异常的研究进展和临床管理策略[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(39): 3698-3704. DOI: 10.3760/cma. j. cn112137-20240621-01380.
[25] 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.
[26] 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.
[27] 范凯婷, 乔雨晨, 王蕊, 等. 仑卡奈单抗致阿尔茨海默病患者输液相关反应的临床观察与护理管理[J]. 药物不良反应杂志, 2024, 26(12): 720-725. DOI: 10.3760/cma. j. cn114015-20240826-00006.
[28] Brown KM, Nair JK, Janas MM, et al. Expanding RNAi therapeutics to extrahepatic tissues with lipophilic conjugates[J]. Nat Biotechnol, 2022, 40(10): 1500-1508. DOI: 10.1038/s41587-022-01334-x.
[29] DeVos SL, Miller RL, Schoch KM, et al. Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(374): eaag0481. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag0481.
[30] Edwards AL, Collins JA, Junge C, et al. Exploratory tau biomarker results from a multiple ascending-dose study of BIIB080 in Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2023, 80(12): 1344-1352. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3861.
[31] Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, et al.

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

Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial[J]. Nat Med, 2023, 29(6): 1437-1447. DOI: 10.1038/s41591-023-02326-3.
[32] Roberts M, Sevastou I, Imaizumi Y, et al. Pre-clinical characterisation of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1):13. DOI: 10.1186/s40478-020-0884-2.
[33] Bourdenx M, Martín-Segura A, Scrivo A, et al. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome[J]. Cell, 2021, 184(10): 2696-2714.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.048.
[34] Lozupone M, Berardino G, Mollica A, et al. ALZT-OP1: an experimental combination regimen for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31(8):759-771. DOI: 10.1080/13543784.2022.2095261.
[35] Ettcheto M, Cano A, Sanchez-López E, et al. Masitinib for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Neurodegener Dis Manag, 2021, 11(4): 263-276. DOI: 10.2217/nmt-2021-0019.
[36] Dubois B, López-Arrieta J, Lipschitz S, et al. Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 39. DOI: 10.1186/s13195-023-01169-x.
[37] Zuccarello E, Acquarone E, Calcagno E, et al. Development of novel phosphodiesterase 5 inhibitors for the therapy of Alzheimer's disease[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 176: 113818. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113818.
[38] Kang BW, Kim F, Cho JY, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor mirodenafil ameliorates Alzheimer-like pathology and symptoms by multimodal actions[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1): 92. DOI: 10.1186/s13195-022-01034-3.
[39] Fang C, Hernandez P, Liow K, et al. Buntanetap, a novel translational inhibitor of multiple neurotoxic proteins, proves to be safe and promising in both Alzheimer's and Parkinson's patients[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(1):25-33. DOI: 10.14283/jpad.2022.84.
[40] Malar DS, Thitilertdecha P, Ruckvongacheep KS, et al. Targeting sigma receptors for the treatment of neurodegenerative and neurodevelopmental disorders[J]. CNS Drugs, 2023, 37(5): 399-440. DOI: 10.1007/s40263-023-01007-6.
[41] Sabbagh MN, Chezem WR, Jin K, et al. Blarcamesine in early Alzheimer's disease: phase Ⅱb/Ⅲ randomized clinical trial[J]. Alzheimers Dement, 2025, 20(Suppl 6): e090729. Doi: 10.1002/alz.090729.
[42] Hölscher C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: a revolution in the making? [J]. Neuropharmacology, 2024, 253: 109952. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.109952.
[43] Wang ZJ, Li XR, Chai SF, et al. Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway[J]. Neuropharmacology, 2023, 240: 109716. DOI: 10.1016/j. neuropharm. 2023. 109716.
[44] Dhaynaut M, Sprugnoli G, Cappon D, et al. Impact of 40 Hz transcranial alternating current stimulation on cerebral tau burden in patients with Alzheimer's disease: a case series[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 85(4): 1667-1676. DOI: 10.3233/JAD-215072.

·读者·作者·编者·

《中华医学杂志》"看图知病"栏目征稿

医学图像的解读在疾病诊断、疗效评估及预后判断中起着至关重要的作用，是临床医师需要掌握的核心技能。中华医学杂志特开辟"看图知病"栏目，征集对临床实践有重要借鉴意义的典型病例图像资料。

1. 病例选择：(1)特殊、少见病例的典型表现；(2)诊断明确，一般要求有病理诊断；(3)图像可为影像图、病理图、照片图等，对临床工作有实际借鉴价值。

2. 写作格式：(1)文题为"疾病或症状名称"，例如"声带息肉导致气道阻塞""脂性渐进性坏死"等；(2)简明扼要介绍病例特征，正文字数控制在400~600字为宜(包括年龄、性别、就诊地点、相关体格检查和实验室检查结果、诊疗经过、治疗反应和随访结果等)，文中需说明该图像最重要的特征；(3)不进行讨论；(4)不标注参考文献；(5)不提供摘要；(6)图片数量如非必要不超过2幅，图片清晰、典型，无杂乱背景，图中有箭头或标注者需在文中注解；(7)图片可为jpg、tif、png等格式，原图作为附件上传(如有视频资料也可作为附件上传)；(8)作者数量原则上1~2位，提供单位名称和Email。

3. 投稿方式：通过本刊官网(网址：https://www.nmjc.net.cn/)或中华医学会杂志社学术期刊服务平台投稿(网址：https://medpress.yiigle.com/)，投稿栏目选择"看图知病"。

4. 说明：本栏目稿件不收取审稿费及稿件处理费，将按快速通道流程处理，亦需通过内审、外审及定稿会等三审五定流程，编辑合格后尽快刊出。刊出后付作者稿酬50元/篇。

(本刊编辑部)

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