

阿尔茨海默病疾病修饰治疗药物临床试验专家共识(2025 版)

中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组

通信作者:施炯,中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经内科,合肥 230001, Email: jshi2022@ustc.edu.cn;陈晓春,福建医科大学附属协和医院神经内科,福州 350001, Email: chenxc998@163.com

【摘要】 近年来,阿尔茨海默病(AD)的疾病修饰疗法(DMT)取得显著进展,靶向 β -淀粉样蛋白的药物在国内外相继获批,标志着 AD 治疗进入对因治疗的新时代。同时,随着 AD 基于生物标志物诊断框架的不断革新,传统的药物临床试验标准已不能满足新药的研发需求。故本共识基于大型国际 DMT 临床试验资料及最新进展,提出了 AD 的 DMT 药物临床试验框架,重点对研究人群选择、替代终点及安全性评估方案的设计进行了总结与推荐,旨在加速 AD 新药研发进程以满足患者治疗的迫切需求。

【关键词】 阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白; 疾病修饰疗法; 药物临床试验; 专家共识

基金项目:中国科学院战略性先导科技专项(B类)(XDB39040000);安徽省重点研究与开发计划:安徽省临床医学研究转化专项(202304295107020056);科大新医学联合基金项目(YD9100002033)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN1144)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250121-00042

Expert consensus on clinical trials of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease (2025 edition)

Dementia and Cognitive Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Shi Jiong, Department of Neurology, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, Email: jshi2022@ustc.edu.cn; Chen Xiaochun, Department of Neurology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Email: chenxc998@163.com

【Abstract】 In recent years, significant advances have been made in disease-modifying therapies (DMT) in Alzheimer's disease (AD). The approval of drugs targeting amyloid β -protein ($A\beta$) has marked a new era in AD treatment which targets the underlying causes. With continuous innovation of biomarker-based diagnostic framework for AD, the traditional clinical trial criteria can no longer meet the needs of new drug researches. Based on the data and latest progress of large-scale international DMT clinical trials, this consensus proposes a framework for clinical trials of DMT drugs in AD, summarizes and recommends the selection of study population, surrogate endpoints, and design of safety evaluation programs, aiming to accelerate the development of new drugs for AD to meet the urgent needs of patients.

【Key words】 Alzheimer's disease; Amyloid; Disease-modifying therapy; Clinical drug trial; Expert consensus

Fund program: Strategic Priority Research Program of Chinese Academy of Sciences (XDB39040000); Anhui Provincial Key R&D Program: Anhui Provincial Clinical Medical Research Transformation Special Project (202304295107020056); Joint Fund for New Medicine of University of Science and Technology of China (YD9100002033)

Practice guideline registration: Practice guideline registration for transparency (PREPARE-2024CN1144)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250121-00042



阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积和 tau 蛋白过度磷酸化为主要病理特征的神经退行性疾病,临床表现为认知障碍、精神行为异常及社会功能丧失^[1]。根据《中国阿尔茨海默病报告 2024》^[2],我国现存 AD 及其他痴呆患病人数近 1 700 万,占全球总数近 30%,疾病负担远超全球平均水平。近年来,疾病修饰疗法(disease-modifying therapy, DMT)在 AD 治疗领域取得重大突破。与传统的对症治疗药物不同,DMT 作用机制为靶向清除 A β 、调节 tau 蛋白病理或抑制神经炎症,有望延缓甚至阻断疾病进展。

2023 年以来,靶向 A β 的单克隆抗体药物仑卡奈单抗(Lecanemab)和多奈单抗(Donanemab)相继获批,标志着 AD 治疗进入疾病修饰新时代。截至 2024 年,全球 76% 的 AD 临床试验聚焦 DMT 药物研发,研究重心向轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)甚至临床前期阶段前移^[3]。然而,随着 AD 基于生物标志物诊断框架的不断革新,传统的药物临床试验标准已不能满足新药的研发需求。2024 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布《早期阿尔茨海默病:开发治疗药物行业指南》^[4],倡导建立包含生物标志物和数字工具的多维评价体系,通过创新临床开发路径加速研发进程。在此背景下,本共识立足国际前沿进展,结合中国人群特征与医疗资源现状,聚焦于优化临床试验设计标准(包括基于生物标志物的入组筛选及疗效终点的设定),以期加速我国 AD 新药研发提供科学指导。

一、共识制定过程及方法学

在循证医学原则指导下,中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组组织国内权威专家,通过多轮线上及线下相结合的研讨与审查程序,起草并修订了本共识。本共识旨在为针对 AD 的 DMT 药物临床试验提供评估框架,适用范围包括各类生物制剂类及小分子类 DMT 药物,但不涵盖预防性干预措施及家族遗传性 AD 的针对性治疗。在证据收集方面,本共识采用系统性文献检索策略,覆盖以下主要数据库资源:PubMed、Web of Science、clinicaltrials.gov 注册平台、中国临床试验注册中心、中华医学期刊全文数据库、中国知网和万方数据知识服务平台。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,核心检索词包括“Alzheimer's disease、disease-modifying therapy、amyloid-beta、tau protein、

clinical trials、randomized controlled trials、therapeutic efficacy、safety evaluation、阿尔茨海默病、疾病修饰治疗、 β -淀粉样蛋白、tau 蛋白、临床试验、随机对照试验、疗效评估、安全性评价”等。检索时间自各数据库建库起至 2024 年 12 月,纳入文献类型包括临床指南、专家共识、系统综述、荟萃分析、原创性研究(I~III 期药物临床试验),以及监管机构(如 FDA、国家药品监督管理局)发布的技术指导文件,剔除重复发表文献、无法获取全文的文献、非临床研究(如未涉及治疗转化的机制研究)、个案报告、会议摘要等证据等级较低的文献。

本共识基于牛津循证医学中心(Oxford centre for evidence-based medicine, OCEBM)的证据分级及推荐意见强度分级标准(<http://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>),对现有研究证据进行系统性评估并据此制定推荐意见(表 1)。需要强调的是,本共识仅代表中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组的专业意见,并不代表任何官方立场。在临床开发实际过程中,若参考本共识,仍需参阅国家药品监督管理局与国家卫生健康委员会组织修订的最新版《药物临床试验质量管理规范》^[5],并根据与监管部门的沟通结果进行适当的选择和调整。

表 1 牛津循证医学中心证据分级及推荐意见强度分级标准(2009 年版)

Tab.1 Evidence levels and recommendation levels of Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009)

推荐等级	证据级别	描述
A 级	I a	同质性较好的随机对照研究(RCT)
	I b	95%CI 较窄的单项 RCT
	I c	显示“全或无效应”的任何证据
B 级	II a	基于同质性较好的队列研究的系统综述
	II b	单项队列研究或低质量的 RCT
	II c	基于患者结局的研究
	III a	基于病例对照研究的系统综述
	III b	单项病例对照研究
C 级	IV	病例系列报告、低质量队列研究及病例对照研究
D 级	V	专家意见

二、研究人群

AD 的 DMT 药物临床试验应根据试验药物靶点作用机制和治疗目标选择适合的研究人群,应充分考虑研发药物所针对的疾病特征,根据临床类型(诊断标准)、病程阶段(临床分期)以及共病情况等选择参与者。



(一) 纳入标准

1. 诊断标准:近 10 年来,AD 的 DMT 临床试验多采用美国国家衰老研究所-阿尔茨海默病协会(NIA-AA)2011 年提出的核心诊断标准联合生物标志物或国际工作组(International Working Group, IWG-2)2014 年制定的研究标准^[6-8]。这些标准的核心是基于“临床症状联合生物标志物”的诊断模式^[9]。随着 NIA-AA 2024^[10]诊断标准的更新,AD 的诊断和分期进一步细化,特别强调生物标志物在疾病早期诊断和病理分期中的核心作用。NIA-AA 2024 标准将 AD 定义为一种基于核心生物标志物变化的生物学过程,提出核心生物标志物[A β PET、脑脊液 A $\beta_{42/40}$ 、磷酸化 tau181 蛋白(p-tau181)/A β_{42} 、总 tau 蛋白(t-tau)/A β_{42} 或血浆生物标志物 p-tau 217]为必备的诊断标准,并引入数字临床分期和 PET 生物标志物分期,适用于早期 AD 人群的分层筛选。

目前,DMT 尚未成功批准用于认知功能未受损的 AD 人群,本共识暂不适用于预防性研究类型,仍聚焦于早期 AD 患者(MCI 及轻度痴呆期),即 NIA-AA 2024 临床数字分期的 2~4 阶段^[10]。此阶段患者具有明确的生物标志物异常且处于干预窗口期。

2. 其他标准:在满足诊断标准前提下,临床试验需进一步根据研究需求对受试者的年龄、性别、文化程度、疾病阶段(认知量表、生物标志物)、伴随用药、基因表型及照料者要求等进行具体界定。对于非家族遗传性 AD 患者,建议将入组年龄范围设定为 50~85 岁,对于>85 岁的受试者,因其可能对药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的耐受性较低,建议排除。依据以往大型国际 III 期 DMT 研究荟萃分析,简易精神状态检查(mini mental state examination, MMSE)和临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)仍被推荐作为临床分期的客观评判标准^[11]。早期 AD 的量表界定值为 MMSE 评分 ≥ 20 分(小学文化程度及以上),CDR-全局评分(global score, GS)为 0.5 或 1 分^[12]。另外,对于已接受 AD 对症治疗药物(包括但不限于胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等药物)的受试者,可选择让其在入组前保持稳定治疗剂量 4 周或以上;或停用现有治疗药物 4 周,待药物洗脱后入组^[13]。对与基因位点相关的靶点药物研发,可进行相关基因位点检测并分层纳入,同时须严格保护受试者遗传信息安全。所有试验应严格遵循临床试验管理规范(good clinical practice, GCP)原则。特别需要注意的是,对于认知障碍受试者,必须由其

直系亲属共同签署知情同意书,并确保在整个试验期间配备符合要求的固定照料者。

(二) 排除标准

需排除其他可能导致认知功能障碍的疾病因素,包括神经系统疾病(如血管性认知障碍、帕金森病、额颞叶痴呆、路易体痴呆等)以及精神及情感障碍(如严重焦虑/抑郁状态、精神分裂症等)。由于 AD 研究周期较长,还需排除合并以下几类严重系统性疾病:(1)急性脑卒中、癫痫、心肌梗死、心力衰竭等急性病症;(2)严重肝肾功能异常、活动期肿瘤、严重贫血、慢性阻塞性肺疾病、免疫系统疾病、未控制的糖尿病和高血压[收缩压 ≥ 160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 100 mmHg]等慢性疾病;(3)妊娠期、哺乳期或拒绝采取避孕措施的育龄期受试者。对于正在服用可能干扰试验结果药物的患者,应根据药物半衰期设定洗脱期或直接排除。此外,针对不同治疗靶点需制定特异性排除标准,如在筛选针对 A β 类药物受试者时,需通过头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)严格评估脑小血管病情况,排除 Fazekas 量表评分 ≥ 3 分、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)数量 >4 个及皮质表面铁沉积(cortical superficial siderosis, cSS) >1 处的患者,以降低淀粉样蛋白相关影像学异常(amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)风险^[12-13]。在合并用药方面,需特别关注静脉溶栓、抗血小板聚集和抗凝药物使用导致的出血风险增加,设定相应药物使用排除标准。除此以外,载脂蛋白 E(ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因的携带数量是 ARIA 发生的危险因素^[14-15],在知情同意时应告知受试者和家属相关风险,以确保他们充分了解参与研究的潜在影响。

推荐意见:(1)诊断标准:推荐采用以 AD 核心生物标志物为必备条件,并结合临床分期的诊断标准(I a 级证据, A 级推荐)。(2)研究人群选择:聚焦早期 AD 患者,受试者纳入年龄范围为 50~85 岁。临床分期需满足以下标准:MMSE 评分 ≥ 20 分且 CDR-GS 为 0.5~1 分(I a 级证据, A 级推荐)。(3)排除标准:需排除其他神经精神系统疾病、情感障碍、急性或复发性疾病、严重共病以及妊娠及哺乳期受试者。针对特定靶点药物(如抗 A β 类药物),需额外排除 ARIA 高风险个体(筛选期头颅 MRI 显示 Fazekas 评分 ≥ 3 分、CMBs 个数 >4 及 cSS >1 处)(I a 级证据, A 级推荐)。

三、研究设计

(一) 探索性研究设计



1. I 期临床试验:旨在评估新药的安全性、耐受性以及初步的药代动力学(pharmacokinetics, PK)和药效动力学(pharmacodynamics, PD)特征,并验证药物能否有效作用于靶点。目前,AD 相关 DMT 的 I 期研究多采用单剂量递增(SAD)和多剂量递增(MAD)设计。通常在健康受试者或患者中进行 SAD 安全性测试,随后在患者中开展 MAD 试验^[16-22]。试验采用随机、双盲、安慰剂对照的小样本量设计,剂量选择基于临床前研究(如动物实验)数据,并需特别关注患者与健康受试者的 PK 差异,合理设定起始剂量和最高剂量。研究过程中需动态监测安全性、PK/PD 数据,及时调整剂量以确保受试者安全。仑卡奈单抗的 I 期临床研究针对早期 AD 患者,采用多中心随机、双盲、安慰剂对照设计,通过 SAD/MAD 方案评估安全性,剂量参数基于转基因 AD 小鼠模型研究结果,共纳入 80 例受试者^[18]。多奈单抗的 I a 期研究同样采用随机、双盲设计,结合 SAD/MAD 方案,其剂量范围通过动物实验数据确定,研究覆盖 63 例 AD 患者和健康受试者^[19]。随后开展的 I b 期研究聚焦给药方案优化(包括剂量频率与持续给药策略),旨在降低免疫原性风险、改善安全性并维持淀粉样蛋白清除效果,该阶段纳入 61 例 AD 患者并延续随机、双盲设计^[23]。

2. II 期临床试验:旨在评估新药在目标患者中的初步疗效、安全性及剂量-效应关系,验证其对生物标志物的影响,并探索最佳有效剂量。试验通常采用随机、双盲、对照设计,样本量相对较小,剂量组范围基于 I 期结果确定^[24-26]。同时,继续观察新药与作用靶点相关的潜在安全性风险,通过系统分析疗效指标(如认知功能改善)和靶点相关生物标志物(如 A β 水平),为后续 III 期试验提供剂量选择和安全性依据。仑卡奈单抗 II 期研究针对早期 AD 患者,采用随机、双盲、安慰剂对照设计及贝叶斯适应性随机分组方法,设置了安慰剂组和 5 个不同剂量组,以探索能达到 $\geq 90\%$ 最大治疗效果的最低有效剂量(effective dose 90%, ED90);研究的主要终点为 ED90 剂量下 12 个月的临床改善,共纳入 854 例受试者^[24]。多奈单抗 II 期研究同样采用随机、双盲、安慰剂对照设计,纳入早期 AD 患者,根据临床前药理、毒理,临床 PK、PD 和安全性数据,综合考虑设置了滴定的给药方案(前 3 剂 700 mg/4 周,后续 1 400 mg/4 周),研究共入组 272 例受试者^[27]。

(二)确证性研究设计

III 期临床试验作为新药确证性研究的关键阶段,采用随机、双盲、对照的优效性设计,通过数百

至数千例大样本研究来确证药物的有效性并全面评估安全性,为上市申请提供决定性证据。试验设计基于 II 期研究结果确定最佳给药方案,可采用固定剂量或剂量滴定策略,并进行有效性评价(包括评估认知功能改善和生物标志物变化)及安全性评估。对照组通常选择安慰剂或已获批的活性一线药物,研究周期一般持续 12~18 个月以确保观察到临床获益。仑卡奈单抗确证性研究共纳入 1 795 例早期 AD 患者,采用 18 个月双盲期,药物组与安慰剂组按 1:1 分组(10 mg/kg, 每 2 周一次),以 18 个月 CDR 总和评分(CDR scale sum of boxes, CDR-SB)较安慰剂组的优效性为主要终点^[28]。多奈单抗确证性研究采用相同设计(18 个月双盲期、1:1 分组),纳入 1 736 例早期 AD 患者,滴定给药(前 3 剂 700 mg/4 周,后续 1 400 mg/4 周),主要终点为综合阿尔茨海默病评定量表(integrated Alzheimer's disease rating scale, iADRS)在低-中 tau PET 水平人群及整体人群中的基线变化差异^[29]。

四、有效性评价

药物临床试验的有效性评价是通过系统化的方法和标准,科学评估新药在目标人群或特定疾病中疗效的过程。这一评价体系包含多个关键要素:终点指标的合理选择(需兼具可测量性、临床相关性和评价标准一致性)、临床意义的明确界定、研究周期的科学设定、样本量的精确计算、数据分析方法的可靠性验证以及疗效持续性的评估。其中,终点指标的设计尤为关键,它直接决定了研究结果的科学价值和临床意义,是确保研究数据可靠性和不同研究间可比性的核心所在。通过这一严谨的评价体系,研究者能够客观准确地评估新药的临床疗效,为后续的临床应用提供科学依据。

(一)终点评价

通常用于药物有效性评价的指标为临床终点。临床终点指可以直接反映药物疗效的特征或变量,即药物对患者症状缓解、功能改善(如运动性改善、延缓或阻止功能衰退等)及生存获益的直接评价。针对严重危及生命且缺乏有效治疗手段的疾病,若药物较现有疗法具有显著预后改善潜力,则可通过附条件批准路径基于替代终点(如生物标志物等)、中间临床终点或早期试验数据申请附条件批准上市。这一策略可加速药物上市以应对未满足的临床需求,但需在上市后继续开展验证性研究,进一步确证临床获益并补充药效与安全性数据,最终实现由附条件批准向常规批准的转化^[13,30-31]。



1. 临床终点:临床终点指标的选择应重点关注受试者(或其看护者)的功能状态和生活质量等方面,建议采用临床结局评估(clinical outcome assessment, COA)工具进行有效性评价。在创新药物的临床研发过程中,通常需考虑药物的作用机制和治疗目标,设计相应的疗效指标,以验证药物是否能够达到预期的治疗效果。但对于 AD 治疗药物,由于不同临床分期患者的临床特征和治疗需求存在显著差异,因此在选择有效性评价指标时,需在考虑药物作用机制和治疗目标的基础上,结合研究人群的临床分期选择合理的评价指标^[32]。具体来说,可基于以下 3 个维度的指标评估患者的临床获益:(1)认知终点:通过客观测试进行测量。推荐量表包括但不限于:①MMSE 量表:简便易用,适合大多数临床环境及低水平文化人群,常用于评估总体认知功能^[33-34]。②阿尔茨海默病评估量表-认知部分(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog):目前 AD 临床试验中评估认知功能常用的量表之一,涵盖记忆、执行功能、语言和定向能力等多个领域,灵敏度高^[35-37]。(2)日常功能终点:评估患者在日常生活中的表现。推荐量表包括但不限于:①阿尔茨海默病临床评分量表(Alzheimer's disease cooperative study activities of daily living, ADCS-ADL)^[38]:评估患者在日常生活活动(如个人卫生、用餐、沟通等)中的能力,常用作 AD 的功能终点。②工具性日常活动量表(instrumental activities of daily living, iADL)^[39]:评估患者执行工具类复杂日常生活活动的的能力,更适用于轻度 AD 患者。(3)总体终点(总体临床疗效):通常采用认知与功能复合量表进行评价,CDR 是常用工具之一^[40-41]。该量表通过评估记忆、定向、判断能力等认知功能,并结合日常生活能力,全面反映患者的整体状态^[42]。其评分方式包括 CDR-GS 评分(0~3 分)和 CDR-SB 评分(0~18 分),后者常被用于 AD 药物研究的临床终点评价,具有良好的跨文化适用性和信效度^[43-44]。如仑卡奈单抗Ⅲ期全球多中心研究中,仑卡奈单抗组 CDR-SB 评分较安慰剂组降低 27%,差异有统计学意义($P<0.05$)^[28]。但需注意,该量表对早期患者在有效观察期内的轻微变化敏感性有限,对疗效反映可能存在滞后性。另外,临床量表的评估依赖知情者提供的信息及评估者观察访谈,易受主观因素影响,导致评价偏差,建议采用时通过标准化培训确保各中心评估的一致性。

2. 替代终点:鉴于 AD 疾病进展的特殊性及临床终点评价的滞后性,依据《药品注册管理办法》^[30]

及《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》^[31],鼓励以临床价值为导向的药物创新,加速临床急需药品的上市。AD 作为一种严重危及生命的疾病,目前尚缺乏有效治疗手段,适当情况下可考虑基于替代终点进行附条件批准上市,并根据实际情况完成新的或正在进行的临床试验,以补充申请方式或报药审中心申请常规批准上市。替代终点指能够间接反映临床获益的指标(如实验室检查项目、放射影像学结果、临床体征等),其本身虽不能直接衡量临床获益,但可通过预测临床获益减少对临床终点的依赖,降低上市延迟风险。根据预测能力的差异,替代终点可分为两类:已知能合理预测临床获益的指标(适用于常规批准)、可能预测临床获益的指标(适用于附条件批准)。评估替代终点的预测效力需综合考虑以下因素:(1)生物学合理性(替代终点与疾病病因、临床终点及药物作用机制的关联性);(2)证据支持(替代终点与临床终点的相关性及其预测价值);(3)流行病学依据(替代终点与疾病预后的关联程度)以及一致性验证(药物对替代终点的影响是否与对临床终点的影响一致)。在 AD 相关 DMT 药物研究中,抗 A β 单克隆抗体的临床研究数据显示,A β 清除与药物治疗的获益之间存在明确相关性^[45-47];脑内 A β 斑块减少(A β PET 显像变化)和 CDR-SB 下降速度延缓的关联,已在多个国际多中心临床研究中得到验证^[17, 24, 27-29, 48]。同时,基于临床数据的建模分析结果显示,A β 清除在认知功能改变的预测中具有明确的应用价值^[49-50]。2024 年 3 月, FDA 发布的行业指南修订草案《早期阿尔茨海默病:开发治疗药物行业指南》^[4],明确指出替代终点对临床获益的“合理可能预测”可作为药物加速批准的基础。目前, FDA 已批准的 3 种药物均采用 A β 清除数据(A β PET 显像变化)作为加速批准的依据。除了多奈单抗因接受 12 个月持续治疗的患者暴露数据不足,未获 FDA 加速批准外,另外两个产品均通过替代终点获得加速批准^[45, 51-52](表 2)。

值得注意的是, A β PET 显像作为替代终点在标准化和结果量化方面具有显著优势。2023 年发布的《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》^[53]指出, A β PET 不仅适用于 AD 的诊断和鉴别诊断,也是疗效监测的重要工具。该共识建议在抗 A β 修饰治疗前和治疗过程中行 A β PET 评估。目前, FDA 获批的 3 种 A β PET 示踪剂均表现出优异的诊断性能,其特异性和敏感性均达到 90% 左右,且与尸检证实的 A β 病理负荷具有显著相关性^[54]。此外,标准化 centiloid 分值的引入克服了



表 2 FDA 关于 AD 相关 DMT 药物加速批准的案例总结

Tab.2 Summary of the FDA case for accelerated approval of AD-related DMT drugs

药品名称	上市许可持有人	FDA 加速批准申请结果	目前状态
阿杜那单抗 (Aducanumab)	美国渤健公司/ 日本卫材公司	通过 (2021.6.7) 替代终点: III 期临床试验中 A β PET 显像变化	申办方资源调整, 停止商业化
仑卡奈单抗 (Lecanemab)	日本卫材公司/ 美国渤健公司	通过 (2023.1.6) 替代终点: II 期临床试验中 A β PET 显像变化	完全获批 (2023.7.6) 基于确证性临床终点 (CDR-SB 评分改善)
多奈单抗 (Donanemab)	美国礼来公司	未通过 (2023.1.19) 替代终点: II 期临床试验中 A β PET 显像变化 因接受 12 个月持续治疗的患者不足 100 例, FDA 未同意加速批准	完全获批 (2024.7.2) 基于确证性临床终点 (CDR-SB 及 iADRS 评分改善)

FDA: 美国食品药品监督管理局; DMT: 疾病修饰疗法; A β : β -淀粉样蛋白; CDR-SB: 临床痴呆评定量表总和评分;
iADRS: 综合阿尔茨海默病评定量表

标准化摄取值比 (standardized uptake value ratio, SUVR) 因不同示踪剂、采集时间、分析方法、参考区域等因素影响导致的结果差异问题, 实现了标准化分析, 更适用于大型多中心临床研究的一致性评价体系^[55-56]。需要注意的是, 在临床研究中, 运用 A β PET 进行疗效评估时, 务必对示踪剂以及扫描设备的硬件和 (或) 软件实施严格的质量控制。具体而言, 应确保所用示踪剂符合药品生产质量管理规范 (GMP) 标准, 通过 Hoffman 三维脑模型扫描进行验证, 每日对 PET 机器进行质控检查; 同时制定并严格遵循操作规范, 强化数据质控以及数据结构化处理。此外, 研究采用统一的扫描序列和流程, 所有数据需经中心实验室阅片进行数据质控、分析以及结果判读, 以保障研究符合一致性评价要求^[57-58]。

3. 其他次要终点及探索性终点: AD 药物临床试验中, 次要终点主要分为疗效次要终点和安全性次要终点。安全性监测的相关内容可参见第五段关于安全性评价的部分。疗效次要终点除了关注临床终点外, 还可以考虑监测其他能够反映药物治疗前后 AD 病理生理改变的药效学生物标志物, 这些生物标志物包括但不限于 tau PET 成像、血液和 (或) 脑脊液中的 A β_{42} 、A β_{40} 、p-tau、t-tau、胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经丝轻链 (neurofilament light chain, NFL) 等。

探索性终点并不是 AD 临床试验中必需部分, 其评价意义在于获得可能具有临床意义且与主要或次要终点评价相关的探索性结果。探索性终点的设置旨在进一步阐明药物的作用机制、评估药物效果及其对疾病负担的影响等。这些终点的选择将根据具体研究情况进行调整, 以便为药物的临床应用提供更全面的支持和深入的理解。

(二) 研究周期

根据《阿尔茨海默病药物临床试验中国专家共识》^[13] 的建议, III 期药物研究周期通常为 12~24 个月。既往大型 AD 药物研发确证性临床研究中, 如以临床量表为主要终点, 研究周期一般为 78~104 周^[28-29, 48, 59-60]。已获批的 AD 相关 DMT 药物的关键性研究中, 通过 PET 检测脑内 A β 水平变化时, 最早可在 26 周观察到药物治疗组与安慰剂组的显著差异^[17, 24, 27, 29, 48]。基于这些证据, 若采用 A β PET 作为替代终点, 建议首先获得 26~52 周的生物标志物及临床数据, 随后继续进行延长研究, 以观察 52~78 周的临床结局。这种设计不仅能够提高研究的效率, 还能确保对药物长期效果的深入评估, 从而为临床决策提供更可靠的数据支持。

(三) 样本量

样本量计算需结合科学严谨性与实际可行性, 在确证性研究中, 通常需要设定明确的统计假设, 并基于此来进行样本量计算。常用的统计设置包括: (1) 显著性水平 (α) 选择双侧 0.05, 这意味着可以接受 5% 的第一类错误 (即错误地拒绝原假设); (2) 研究把握度定为 80% 或更高^[61]。样本量的估计需遵循国际协调会议 (ICH) E1 指南中对慢病研究暴露人数的要求及新药研发的中国监管要求, 满足统计假设检验的要求^[62]。在此基础上, 可以考虑基于生物标志物的替代终点较基线变化值进行估算样本量, 以显著降低保证研究有效性的最低样本量。

推荐意见: (1) 探索性临床研究 (I/II 期) 中, I 期试验推荐 SAD 和 MAD 设计, 优先在健康受试者中评估初步安全性, 也可纳入 AD 患者进行剂量探索试验。II 期试验推荐纳入小样本量患者, 确保样本量可支持剂量组设定, 重点关注靶点生物标志物变化, 验证作用机制和剂量-效应关系 (I a 级证据, A 级推荐)。(2) 确证性临床试验 (III 期), 推荐随机、

双盲、对照优效性试验设计。应选择反映患者功能状态和生活质量的临床终点,采用经过验证的 COA 工具。推荐涵盖认知功能、日常生活能力及社会功能等多维指标的认知与功能复合量表作为主要临床终点。以临床终点为主要终点时,推荐研究周期为 78~104 周(Ⅰa 级证据, A 级推荐)。(3)可考虑基于与临床获益密切相关的替代终点进行附条件批准上市,通过替代终点获批的药物,应在上市后进一步验证临床获益和安全性(Ⅰa 级证据, A 级推荐)。(4)针对靶向 A β 的药物临床试验,推荐使用 A β PET 作为替代终点,主研究周期可缩短至 26~52 周(Ⅰa 级证据, A 级推荐)。(5)可基于替代终点变化值估算样本量,但仍需满足 ICH E1 指南中暴露量要求及中国监管标准(V 级证据, D 级推荐)。

五、安全性评价

安全性评价贯穿整个药物研发周期,从早期临床试验到上市后监测。安全性指标包括不良事件的观察记录及实验室指标变化的监测和记录。不良事件涉及身体的各个系统,所有不良事件均需详细记录,无论该事件是否与试验用药相关。除常规实验室指标及心电图外,应根据试验药物的作用机制及试验人群的特点等添加相应的监测指标。例如,在抗 A β 抗体的研究中,特别需要关注 ARIA 相关安全性问题。此外,考虑 AD 的慢病特征,必须重视药物的长期安全性,在药物上市后继续开展真实世界研究以观察长期用药的安全性和在某些特殊患者中的用药安全性。

(一)不良事件类型

在药物临床试验中,受试者接受试验用药后出现的任何不良医学事件被定义为不良事件。这些事件可以是疾病、症状、体征或实验室结果异常,且不一定与试验药物相关。研究者需仔细观察受试者的不良事件,并要求受试者如实反映病情变化,避免诱导性提问。由于 AD 患者常伴有认知障碍,临床研究者和照料者需进行细致观察,并适时增加随访频率,以便及时发现和处理不良事件。不良事件可能影响多个系统,常见的不良事件包括如下几类^[63]。

1. 神经系统和精神系统不良事件:包括头痛、头晕、嗜睡、失眠、意识混沌、锥体外系症状、癫痫、跌倒等神经系统不良反应,以及幻觉、焦虑、抑郁、激越和攻击行为等精神系统异常症状。对于以清除 A β 为主要药理机制的药物,特别需要关注 ARIA 的发生情况。为此,需合理设置头颅 MRI 的监测序

列和频率。除常规 T1、T2 序列外,至少还应包含 T2 加权液体衰减反转恢复(T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery, T2-FLAIR)序列、T2* 梯度回波(T2* gradient echo, T2*GRE)序列或磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)以及弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)序列^[64]。鉴于 ARIA 主要倾向于发生在治疗早期,故在这一阶段应当强化头颅 MRI 的监测频率。若给药方式涉及滴定,在每次剂量上升之前,都必须进行头颅 MRI 监测。同时还需关注 ARIA 的放射学严重程度、伴随临床症状的严重程度,以及针对不同严重程度 ARIA 的处理措施。具体而言,对于放射学评估为轻度且临床无症状的受试者可考虑继续用药;而其他出现 ARIA 的受试者则应暂停用药。待 ARIA-水肿放射学改变恢复且症状(如有)恢复、ARIA-微出血和表面铁沉积放射学表现稳定且症状(如有)恢复,再经研究者评估是否恢复用药^[65-68]。务必严格遵照研究方案,以此来保证受试者的安全。

2. 心血管系统不良事件:根据药物的药效,需要监测对心血管系统的影响,如直立性低血压的发生、心率失常的诱发可能性或心肌梗死风险的增加等。

3. 消化系统不良事件:根据药物的吸收、排泄和靶点相关作用,关注消化系统的症状,包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲改变、体质量变化及对肝功能的影响等。在访视期间,需定期监测转氨酶、胆红素和凝血的变化。

4. 泌尿系统不良事件:包括尿频、尿失禁、尿潴留、血尿及肾功能异常等。访视期间需定期检查尿常规及肾功能指标。

5. 急性过敏反应或输液相关反应:试验药物或其辅料可能会导致急性过敏反应或输液相关反应,相关症状和体征包括但不限于发热、寒战、恶心、头痛、头晕、支气管痉挛、低血压、血管水肿、喉部刺激、皮疹、瘙痒、肌痛、休克和意识降低等。需密切关注症状的严重程度,并采取及时措施进行处理。

6. 其他不良事件:需要关注对代谢、皮肤等的影响,并说明研究期间可能出现的其他不良事件,嘱咐受试者本人和照料者进行观察,或在随访中进行询问。

(二)不良事件严重程度

需要对不良事件严重程度进行评价和判定。评价标准可采用轻度、中度和重度三分法^[69]。轻度(mild):症状或事件不显著,无需医疗干预,患者能



自我管理;不影响患者的日常活动,可能包括轻微的头痛、恶心或暂时的不适。中度(moderate):症状显著,可能需要医疗干预或调整治疗方案;事件对患者的日常生活有一定影响,如持续的恶心、疲劳或轻度的认知障碍,但不会造成严重的功能障碍。重度(severe):症状严重,可能危及生命或导致长期功能障碍,需要立即进行医疗干预,例如严重的过敏反应、心脏问题或显著的认知功能下降,需要住院治疗或其他紧急措施。

不良事件中的“重度(severe)”需要与严重不良事件(serious adverse event, SAE)中的“严重(serious)”进行区分。SAE是指受试者在接受任何剂量的试验用药品后发生的以下任一不良医学事件:导致死亡的事件;危及生命的事件(在事件发生时存在死亡风险);需要住院治疗或延长住院时间的事件;导致永久或严重的残疾/功能丧失的事件(进行正常生活功能的能力受到严重损害);先天异常或出生缺陷;其他重要的医学事件。不良事件的严重程度属于医学判断的范畴;而SAE的“serious”是法规的定义,需要至少满足上述6个条件之一。当不良事件满足SAE的标准时,研究者即需要向申办者进行报告。

(三)不良事件药物相关性

药物临床试验中,由试验药物引起的对人体有害或非预期反应称为ADR。判断不良事件与研究药物的相关性时,需综合考虑以下五个关键因素:不良事件的出现是否与用药时间合理关联;不良事件是否符合该药物已知的作用机制或不良反应特征;停药后不良事件是否减轻或消失(如适用);再次用药后不良事件是否重现(如适用);不良事件是否可由疾病进展、合并用药或其他干扰因素解释^[70]。

为系统管理药物全生命周期风险,申办方需制定风险管理计划(risk management plan, RMP),该计划包含安全性规范(明确已知风险如抗A β 抗体相关的ARIA、潜在风险如长期免疫反应以及特殊人群安全性等数据缺口)和药物警戒措施(包括定期MRI监测、上市后研究和真实世界随访)。鉴于AD药物的特殊性,RMP还应重点关注长期认知影响(需5~10年随访评估)以及老年和合并脑血管疾病患者等特殊人群的安全性数据收集,以确保用药安全。

推荐意见:(1)应全面监测和记录所有不良事件,无论其是否与研究药物相关,并确保及时报告和處理;同时需根据药物机制和受试人群特点加强针对性监测(如抗A β 抗体研究需重点关注ARIA,

定期进行头颅MRI扫描并评估临床症状)。建议采用轻度、中度和重度三分法评估不良事件,优先识别SAE(I a级证据,A级推荐)。(2)制定严格RMP,推荐在上市后研究中持续监测药物长期安全性,收集真实世界不良事件数据以监测潜在迟发性或累积性不良事件(I a级证据,A级推荐)。

六、结语

AD的DMT药物研发在国际上历经十余年探索,近年虽取得突破性进展,但仍面临诸多挑战。我国在该领域的国际多中心研究经验相对有限,相关药物研发仍处于起步阶段,需要申办方、研究者等多部门加强协作,共同探索适合中国患者的DMT药物开发路径。在临床研究实施过程中,需严格执行伦理审查制度,切实保障受试者权益;同时建立完善的数据监查与风险评估体系,在确保研究质量的前提下,加速创新药物研发进程,以满足AD患者治疗的迫切需求。

本共识由编写专家组基于集体讨论意见形成,旨在为AD的DMT药物临床开发提供专业指导,内容不具有法律约束性质。随着医学研究和临床实践的不断发 展,共识内容也将适时更新完善。

本共识制定专家组名单

执笔:吕心怡、施炯[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)];辛佳蔚、陈晓春(福建医科大学附属协和医院)

专家委员会成员(按姓氏汉语拼音排序):曹云鹏(中国医科大学附属第一医院)、陈芹(四川大学华西医院)、陈晓春(福建医科大学附属协和医院)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院)、贺电(贵州医科大学附属医院)、郭洪波(南方医科大学珠江医院)、高晶(中国医学科学院北京协和医院)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院)、侯德仁(中南大学湘雅三医院)、纪勇(天津环湖医院)、黎钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李淑华(北京医院)、梁芙茹(包头市中心医院)、罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院)、吕继辉(北京老年医院)、佺剑非(中国医科大学附属盛京医院)、毛晨晖(中国医学科学院北京协和医院)、潘晓东(福建医科大学附属协和医院)、彭丹涛(中日友好医院)、彭国平(浙江大学医学院附属第一医院)、钱海蓉(中国人民解放军总医院)、任庆国(东南大学附属中大医院)、施炯[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)]、石胜良(广西医科大学第二附属医院)、孙莉(吉林大学第一医院)、谭兰(青岛市市立医院)、汤荟冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、唐牟尼(广州医科大学附属脑科医院)、王延江(中国人民解放军陆军特色医学中心)、王刚(上海交通大学医学院附属仁济医院)、王瑾(西安交通大学第一附属医院)、文国强(海南省人民医院)、魏翠柏(首都医科大学宣武医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、姚秀卿(重庆医科大学附属第二医院)、郁金泰(复旦大学附属华山医院)、张杰文(郑州大学人民医院)、张昆南(江西省人民医院)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张巍(空军军医大学唐都医院)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院)、张伟(首都医科大学附属北京友谊医院)、赵倩华(复旦大学附属华山



医院)、郑坤木(厦门大学附属第一医院)、朱晓蕾(南京大学医学院附属鼓楼医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 前驱期阿尔茨海默病的简易筛查中国专家共识(2023年版)[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(5): 433-444. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20230330-00191.
- Dementia and Cognitive Impairment Group of Chinese Society of Neurology, Cognitive Disorders Committee of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on simplified screening for prodromal Alzheimer's disease (2023 Edition) [J]. Chin J Neuromed, 2023, 22(5): 433-444. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20230330-00191.
- [2] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024[J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 219-256. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2024.03.001.
- Wang G, Qi JL, Liu XY, et al. China Alzheimer's disease report 2024 [J]. J Diagn Concepts Pract, 2024, 23(3): 219-256. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2024.03.001.
- [3] 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.
- [4] FDA. Early Alzheimer's disease: developing drugs for treatment. guidance for industry[EB/OL]. (2024-11-27). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-alzheimers-disease-developing-drugs-treatment>.
- [5] 国家药监局, 国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. [2024-11-27] https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.
- National Medical Products Administration, National Health Commission. Quality management standard for drug clinical trials [EB/OL]. [2024-11-27] https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.
- [6] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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): 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- [7] 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.
- [8] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [9] Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct-an international working group recommendation[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(12): 1304-1311. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.3770.
- [10] 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.
- [11] Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2024, 94: 102203. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102203.
- [12] Kim BH, Kim S, Nam Y, et al. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives [J]. Transl Neurodegener, 2025, 14(1): 6. DOI: 10.1186/s40035-025-00465-w.
- [13] 中国医师协会神经内科医师分会, 阿尔茨海默病药物临床试验写作组. 阿尔茨海默病药物临床试验中国专家共识[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2022, 12(1): 9-20. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2022.01.002.
- Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association, Writing Group for Alzheimer's Disease Drug Clinical Trials. Chinese expert consensus on drug clinical trials for Alzheimer's disease [J]. Chin J Brain Dis Rehabil (Elect Edition), 2022, 12(1): 9-20. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2022.01.002.
- [14] Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(4): 367-385. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2351.
- [15] Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, et al. Amyloid-related imaging abnormalities and β -amyloid-targeting antibodies: a systematic review[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(3): 291-304. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5205.
- [16] Ferrero J, Williams L, Stella H, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement (N Y), 2016, 2(3): 169-176. DOI: 10.1016/j.trci.2016.06.002.
- [17] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease[J]. Nature, 2016, 537(7618): 50-56. DOI: 10.1038/nature19323.
- [18] Logovinsky V, Satlin A, Lai R, et al. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody[J]. Alzheimers Res Ther, 2016, 8(1): 14. DOI: 10.1186/s13195-016-0181-2.
- [19] Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement (N Y), 2021, 7(1): e12112. DOI: 10.1002/trc2.12112.
- [20] Li L, Zhen EY, Decker RL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2599666, a PEG-linked antigen binding fragment that targets soluble monomer amyloid- β [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 68(1): 137-44. DOI: 10.3233/jad-180925.



- [21] Guthrie H, Honig LS, Lin H, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of crenezumab in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease treated with escalating doses for up to 133 weeks[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(3): 967-979. DOI: 10.3233/JAD-200134.
- [22] Yang Y, Qiu H, Fan Y, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single intravenous dose of SHR-1707 in healthy adult subjects: two randomized, double-blind, single-ascending-dose, phase 1 studies[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 218. DOI: 10.1186/s13195-024-01584-8.
- [23] Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, et al. Donanemab (LY3002813) phase 1b study in Alzheimer's disease: rapid and sustained reduction of brain amyloid measured by florbetapir F18 imaging[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(4): 414-424. DOI: 10.14283/jpad.2021.56.
- [24] Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 80. DOI: 10.1186/s13195-021-00813-8.
- [25] Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, et al. ABBY: a phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2018, 90(21): e1889-e1897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005550.
- [26] Salloway S, Honigberg LA, Cho W, et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE)[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 96. DOI: 10.1186/s13195-018-0424-5.
- [27] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1691-1704. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-04-01) [2024-11-27]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.
State Administration for Market Regulation. Measures for administration of drug registration[EB/OL]. (2020-04-01) [2024-11-27]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.
- [31] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品附条件批准上市技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2023-12-26) [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d1716db06f90c3adf134de337373b22c>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for conditional approval of drugs (Interim)[EB/OL]. (2023-12-26) [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d1716db06f90c3adf134de337373b22c>.
- [32] 国家市场监督管理总局药品审评中心. 阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2023-03-17) [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/623c63f7dc7362c52a5bcaf58201ac27>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for clinical trials of Alzheimer's disease therapeutic drugs (draft for comment) [EB/OL]. (2023-03-17) [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/623c63f7dc7362c52a5bcaf58201ac27>.
- [33] 彭丹涛, 许贤豪, 刘江红, 等. 简易智能精神状态检查量表检测老年痴呆患者的应用探讨[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2005, 12(4): 187-190, 211. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2005.04.001.
- [34] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [35] Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. a narrative review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 423-444. DOI: 10.3233/JAD-170991.
- [36] Cano SJ, Posner HB, Moline ML, et al. The ADAS-cog in Alzheimer's disease clinical trials: psychometric evaluation of the sum and its parts[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(12): 1363-1368. DOI: 10.1136/jnnp.2009.204008.
- [37] Wang H, Yu X, Li S, et al. The cognitive subscale of Alzheimer's disease assessment scale, Chinese version in staging of Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004, 18(4): 231-235.
- [38] Kahle-Wroblewski K, Coley N, Lepage B, et al. Understanding the complexities of functional ability in Alzheimer's disease: more than just basic and instrumental factors[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(4): 357-366. DOI: 10.2174/1567205011666140317101419.
- [39] Wessels AM, Andersen SW, Dowsett SA, et al. The integrated Alzheimer's disease rating scale (iADRS) findings from the EXPEDITION3 trial[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2018, 5(2): 134-136. DOI: 10.14283/jpad.2018.10.
- [40] O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J, et al. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(6): 746-749. DOI: 10.1001/archneurol.2010.115.
- [41] Williams MM, Storandt M, Roe CM, et al. Progression of Alzheimer's disease as measured by clinical dementia rating sum of boxes scores[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1 Suppl): S39-44. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.01.005.
- [42] Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version

- and scoring rules[J]. *Neurology*, 1993, 43(11): 2412-2414. DOI: 10.1212/wnl.43.11.2412-a.
- [43] Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type [J]. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9 Suppl 1: 173-176; discussion 177-178. DOI: 10.1017/s1041610297004870.
- [44] Rikkert MG, Tona KD, Janssen L, et al. Validity, reliability, and feasibility of clinical staging scales in dementia: a systematic review[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2011, 26(5): 357-365. DOI: 10.1177/1533317511418954.
- [45] Dunn B, Stein P, Cavazzoni P. Approval of aducanumab for Alzheimer disease-the FDA's perspective[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(10): 1276-1278. DOI: 10.1001/jamainternmed. 2021. 4607.
- [46] Boxer AL, Sperling R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: the past and future of clinical trials[J]. *Cell*, 2023, 186(22): 4757-4772. DOI: 10.1016/j.cell.2023.09.023.
- [47] Pang M, Zhu L, Gabelle A, et al. Effect of reduction in brain amyloid levels on change in cognitive and functional decline in randomized clinical trials: an instrumental variable Meta-analysis [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1292-1299. DOI: 10.1002/alz.12768.
- [48] 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.
- [49] Mazer NA, Hofmann C, Lott D, et al. Development of a quantitative semi-mechanistic model of Alzheimer's disease based on the amyloid/tau/neurodegeneration framework (the Q-ATN model) [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(6): 2287-2297. DOI: 10.1002/alz.12877.
- [50] Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, et al. Association of amyloid reduction after donanemab treatment with tau pathology and clinical outcomes: the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(10): 1015-1024. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.2793.
- [51] Heneka MT, Morgan D, Jessen F. Passive anti-amyloid β immunotherapy in Alzheimer's disease-opportunities and challenges[J]. *Lancet*, 2024, 404(10468): 2198-2208. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01883-X.
- [52] Park KW. Anti-amyloid antibody therapies for Alzheimer's disease[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 58(4): 227-236. DOI: 10.1007/s13139-024-00848-3.
- [53] 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.
- Dementia and Cognitive Impairment Group of Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on the application of amyloid-PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Natl Med J China*, 2023, 103(45): 3615-3626. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230909-00433.
- [54] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(四): 认知障碍疾病的辅助检查[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(15): 1130-1142. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018.15.003.
- Writing Group for Chinese Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment, Cognitive Disorders Committee of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment (Part IV): auxiliary examinations for cognitive disorders[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(15): 1130-1142. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491.2018.15.003.
- [55] 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. e1-4. DOI: 10.1016/j.jalz. 2014.07.003.
- [56] Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3508-3528. DOI: 10.1007/s00259-022-05784-y.
- [57] 中华医学会核医学分会, 北京认知神经科学学会. 淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(12): 736-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-202004 15-00150.
- Chinese Society of Nuclear Medicine, Beijing Society of Cognitive Neuroscience. Expert consensus on technical specifications for amyloid PET brain imaging [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(12): 736-742. DOI: 10.3760/cma. j. cn321828-202004 15-00150.
- [58] 琚紫昭, 张慧玮, 黄琪, 等. PET/CT 脑显像多中心临床研究质量控制[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(9): 550-555. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210312-00063.
- Ju ZZ, Zhang HW, Huang Q, et al. Quality control of the multi-centre clinical trial on PET/CT brain imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(9): 550-555. DOI: 10.3760/cma. j. cn321828-20210312-00063.
- [59] Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, et al. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(20): 1862-1876. DOI: 10.1056/NEJMoa2304430.
- [60] Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 321-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1705971.
- [61] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验样本量估计指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cc8de8a685e505b284e90e8374d295e>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guideline on sample size estimation for drug clinical trials (draft for comment)[EB/OL]. [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4cc8de8a685e505b284e90e8374d295e>.
- [62] ICH. E1 Clinical safety for drugs used in long-term treatment[EB/OL]. [2024-11-27]. https://database.ich.org/sites/default/files/E1_Guideline.pdf.
- [63] 阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家小组. 阿尔茨海默病

- 创新药物临床试验中国专家共识[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2016, 3(1): 1-11. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 2095-8757. 2016. 01.001.
- Chinese Expert Group on Clinical Trials of Innovative Alzheimer's Disease Drugs. Chinese expert consensus on clinical trials of innovative drugs for Alzheimer's disease [J]. Chin J Geriatr Res(Elect Edition), 2016, 3(1): 1-11. DOI: 10.3877/cma.j. issn.2095-8757. 2016.01.001.
- [64] 杨曦玥, 李婉婷, 杨兴隆, 等. 阿尔茨海默病淀粉样蛋白相关影像学异常的影像识别与评估[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(6): 1364-1370. DOI: 10.12182/20241160201.
- Yang XY, Li WT, Yang XL, et al. Imaging identification and assessment of amyloid-related imaging abnormalities in Alzheimer's disease [J]. J Sichuan Univ(Med Edition), 2024, 55(6): 1364-1370. DOI: 10.12182/20241160201.
- [65] 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.
- [66] Cogswell PM, Andrews TJ, Barakos JA, et al. Alzheimer disease anti-amyloid immunotherapies: imaging recommendations and practice considerations for monitoring of amyloid-related imaging abnormalities[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2025, 46(1): 24-32. DOI: 10.3174/ajnr.A8469.
- [67] Agarwal A, Gupta V, Brahmabhatt 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.
- [68] 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.
- [69] NCI. CDISC SDTM severity intensity scale for adverse event terminology[EB/OL]. [2024-11-27]. https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/ajax?action=create_src_vs_tree&vds_uri=http://evs.nci.nih.gov/valueset/CDISC/C66769.
- [70] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07cce100e99f2a5c>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guideline for the assessment of adverse event relatedness in drug clinical trials (interim) [EB/OL]. [2024-11-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07cce100e99f2a5c>.
- (收稿日期: 2025-01-21)
(本文编辑: 张玲)

关于中华医学会系列杂志指南共识类文章 撰写与发表的推荐规范

制定和推广临床指南是当前规范医疗卫生服务的重要举措, 为保证临床指南制定的科学、公正和权威, 以及使临床指南适应于我国国情, 从而更好地发挥指导作用, 中华医学会杂志社对指南共识类文章的撰写与发表推荐规范如下。

一、指南共识类文章的撰写

指南共识类文章指具有学术权威性的指导类文章, 包括指南、标准、共识、专家建议、草案等。拟在中华医学会系列杂志发表的指南共识类文章, 需具备以下条件: (1) 有明确的应用范围和目的; (2) 制定方为该学科学术代表群体, 权益相关各方均有合理参与; (3) 有科学的前期研究铺垫, 有循证医学证据支持, 制定过程严谨规范, 文字表述明确, 选题有代表性; (4) 内容经过充分的专家论证与临床检验, 应用性强; (5) 制定者与出版者具有独立性, 必要时明确告知读者利益冲突情况; (6) 制定者提供内容和文字经过审核的终稿。

二、指南共识类文章的发表

1. 指南共识类文章宜在符合其报道范围和读者定位的相关学术期刊上发表。
2. 不同期刊可共同决定同时或联合发表某篇指南, 版式可有所不同, 但内容必须一致。
3. 指南类文章的二次发表应遵循《关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范》。

中华医学会杂志社

