

# 关于抗 A $\beta$ 单克隆抗体的临床应用建议(2024 版)

王刚 李彬寅 任汝静 肖金雯 陈生弟 陈晓春

**【摘要】** 最新研发的抗 A $\beta$  单克隆抗体陆续在国内外获批上市,并逐渐应用于我国临床实践。为促进抗 A $\beta$  单克隆抗体在我国阿尔茨海默病治疗中更合理、安全的应用,本文结合抗 A $\beta$  单克隆抗体现有临床试验证据及阿杜卡单抗在上海交通大学医学院附属瑞金医院海南医院的临床应用经验,总结抗 A $\beta$  单克隆抗体的临床应用建议,包括临床用药指征、用药前评估及准备、用药时医嘱及注意事项、用药后临床监测,旨在为临床医师提供翔实的用药指导和建议。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 淀粉样  $\beta$  肽类; 抗体,单克隆; 诊疗指南; 综述

## Recommendations for the clinical use of anti - A $\beta$ monoclonal antibody for Alzheimer's disease (2024)

WANG Gang<sup>1</sup>, LI Bin-yin<sup>1</sup>, REN Ru-jing<sup>1</sup>, XIAO Jin-wen<sup>1</sup>, CHEN Sheng-di<sup>1</sup>, CHEN Xiao-chun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China

Corresponding authors: CHEN Sheng-di (Email: chensd@rjh.com.cn);

CHEN Xiao-chun (Email: chenxc998@163.com)

**【Abstract】** Several anti-A $\beta$  monoclonal antibody drugs have been approved for clinical use at home and abroad recently. In order to facilitate its safe and effective treatment of anti-A $\beta$  monoclonal antibody drugs for Alzheimer's disease (AD) in China, we present recommendations for the clinical use of anti-A $\beta$  monoclonal antibody drugs based on existing clinical trials and the clinical practice of AD treatment with Aducanumab at Ruijin Hospital Hainan Branch, Shanghai Jiaotong University School of Medicine. The recommendations include clinical indications, pre-medication assessment and preparation, medication instructions and precautions, as well as post-medication clinical monitoring, which is aimed to furnish clinicians with comprehensive medication guidance.

**【Key words】** Alzheimer disease; Amyloid beta-peptides; Antibodies, monoclonal; Diagnostic and treatment guideline; Review

This study was supported by a grant from STI2030-Major Projects (No. 2021ZD0201804).

**Conflicts of interest:** none declared

阿尔茨海默病是痴呆最常见的病因<sup>[1]</sup>。根据《中国阿尔茨海默病报告》,截至 2019 年我国阿尔茨海默病及其他痴呆患病率约为 924.1/10 万人年,死亡率约为 22.5/10 万人年,伤残调整寿命年(DALY)年龄标化率约为 368.5/10 万人年,略高于全球平均

水平<sup>[2-3]</sup>,给家庭和社会造成巨大负担<sup>[4]</sup>。然而遗憾的是,阿尔茨海默病药物治疗以及新药研发和应用远未达到临床需求<sup>[5]</sup>。经典的  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )级联假说认为,A $\beta$ 在脑组织沉积是疾病的最初诱因,且始于临床症状与体征出现前 15~20 年<sup>[6]</sup>,A $\beta$ 靶点也一直是阿尔茨海默病药物研发的热点。2021 年,两种抗 A $\beta$  单克隆抗体阿杜卡单抗(Aducanumab)和伦卡奈单抗(Lecanemab)先后突破性获得美国食品与药品管理局(FDA)的批准,用于阿尔茨海默病源性轻度认知障碍(MCI)和轻度阿尔茨海默病源性痴呆的治疗,其中伦卡奈单抗更是于 2024 年 1 月在国内获批上市;2022 年 12 月,阿杜卡

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.03.002

基金项目:科技创新 2030 项目(项目编号:2021ZD0201804)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(王刚,李彬寅,任汝静,肖金雯,陈生弟);350001 福州,福建医科大学附属协和医院神经内科(陈晓春)

通讯作者:陈生弟,Email:chensd@rjh.com.cn;

陈晓春,Email:chenxc998@163.com

单抗率先在上海交通大学医学院附属瑞金医院海南医院(海南博鳌研究型医院)应用,迄今笔者团队已为 15 例阿尔茨海默病源性轻度认知障碍和轻度阿尔茨海默病源性痴呆患者应用阿杜卡单抗;此外,以多奈单抗(Donanemab)和 SHR-1707 为代表的数种抗 A $\beta$  单克隆抗体也已在国内完成临床试验或正处于临床试验阶段,阿尔茨海默病的治疗迎来了一个全新的疾病修饰治疗(DMT)时代<sup>[7]</sup>。本文基于抗 A $\beta$  单克隆抗体 III 期临床试验(阿杜卡单抗:EMERGE 和 ENGAGE 试验<sup>[8]</sup>,伦卡奈单抗:CLARITY 试验<sup>[9]</sup>,多奈单抗:TRAILBLAZER-ALZ 2 试验<sup>[10]</sup>)、阿杜卡单抗([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761178s011bl.pdf#page=26](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761178s011bl.pdf#page=26))和伦卡奈单抗([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761269Orig1s001bl.pdf#page=21](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001bl.pdf#page=21))药品说明书以及阿杜卡单抗在海南博鳌研究型医院的临床应用经验,拟以阿杜卡单抗为例系统阐述抗 A $\beta$  单克隆抗体的临床应用建议,包括临床用药指征、用药前评估及准备、用药时医嘱及注意事项、用药后不良反应临床监测,以期抗 A $\beta$  单克隆抗体在国内的临床应用提供指导和建议。

### 一、临床用药指征

1. 疾病类型 抗 A $\beta$  单克隆抗体适用于阿尔茨海默病源性轻度认知障碍或轻度阿尔茨海默病源性痴呆患者,家族性早发型阿尔茨海默病患者作为特殊人群纳入药物适应证范围;其他类型的变性病性痴呆则不推荐应用,更无任何临床应用的证据。

2. 建议用药标准 Cummings 等<sup>[11]</sup>发表的《阿杜卡单抗:合理应用建议》指出,接受阿杜卡单抗治疗的患者应尽量与两项关键的 III 期临床试验——EMERGE 和 ENGAGE 的入组标准相一致:(1)早期阿尔茨海默病患者(包括阿尔茨海默病源性轻度认知障碍和轻度阿尔茨海默病源性痴呆),年龄 50~85 岁。(2)简易智能状态检查量表(MMSE)评分 24~30 分。(3)临床痴呆评价量表-总体评分(CDR-GS) 0.5 分。(4)重复性成套神经心理状态测验(RBANS)延迟记忆指数  $\leq$  85 分。(5)明确存在脑组织病理性 A $\beta$  沉积<sup>[12-13]</sup>。笔者团队在临床实践中,用药的最小年龄为 31 岁,最大年龄为 78 岁;由于 RBANS 测验尚未在国内广泛应用,缺乏中文版,目前主要采用 MMSE 量表评估用药前和用药期间的整体认知功能;采用 A $\beta$ -PET 显像判断阿尔茨海默病病理改变;

15 例患者用药过程顺利,迄今未监测到淀粉样蛋白相关影像异常(ARIA)。基于药物临床应用现状,建议临床医师可以对病例选择标准进行调整:(1)年龄标准有所拓展,不设定年龄下限,符合其他阿尔茨海默病治疗标准的青年患者均可以考虑成为阿杜卡单抗治疗候选者,从而为早发型阿尔茨海默病和家族性阿尔茨海默病患者创造早期用药机会。(2)须满足阿尔茨海默病源性轻度认知障碍或轻度阿尔茨海默病源性痴呆的临床诊断标准,MMSE 评分 21~30 分,也可根据不同地区认知评价量表的应用经验,选择同等认知水平患者,如蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 17~30 分。(3)A $\beta$ -PET/CT 或 A $\beta$ -PET/MRI 呈阳性(人工阅片),优先采用 PET/MRI 定性和定量[标准化摄取值率(SUVr)]判断 A $\beta$  沉积,若脑脊液检查符合阿尔茨海默病诊断标准且该检查前已经 A $\beta$ -PET/CT 或 A $\beta$ -PET/MRI 验证,也可用药。抗 A $\beta$  单克隆抗体临床试验入组标准和临床实践适用标准参见表 1。

3. 不建议用药的建议标准 (1)合并可能导致或诱发其他临床综合征的神经系统疾病如帕金森综合征、脑卒中或广泛性脑白质缺血性改变证据、快速进展性痴呆(RPD)等,不应接受阿杜卡单抗治疗;近期有严重痴呆行为和精神症状(BPSD)也可降低治疗依从性,应推迟阿杜卡单抗治疗至精神行为稳定。(2)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):如果考虑接受阿杜卡单抗治疗的患者合并上述疾病,应先处理系统性疾病,待病情稳定后再用药。(3)MRI 提示脑微出血、凝血功能异常或正在应用抗凝药:此类患者有发生严重淀粉样蛋白相关影像异常的风险,不应接受阿杜卡单抗治疗<sup>[11]</sup>。

### 二、用药前评估及准备

抗 A $\beta$  单克隆抗体用药前的评估指标主要包括脑组织 A $\beta$  沉积、治疗前 MRI 检查、基因检测明确载脂蛋白 E(ApoE)基因型、风险告知及知情同意。用药前评估流程参见图 1。

1. 脑组织 A $\beta$  沉积 阿杜卡单抗和伦卡奈单抗的说明书均建议,用药前明确是否存在病理性 A $\beta$  沉积,检测方法包括 A $\beta$ -PET/CT 或脑脊液检查:对于脑脊液检查异常但 A $\beta$ -PET 显像正常的患者,若无临床症状,不建议予以阿杜卡单抗治疗;此外,若患者缺乏阿杜卡单抗治疗靶点即不存在病理性 A $\beta$  沉积,不应予以阿杜卡单抗治疗<sup>[11]</sup>。

表 1 抗 A $\beta$  单抗临床临床试验入组标准和临床实践适用标准Table 1. Inclusion criteria in clinical trials and applicable criteria in clinical practice of anti-A $\beta$  monoclonal antibody

项目	临床试验入组标准	临床实践适用标准
年龄	50~85 岁	≤85 岁
诊断	阿尔茨海默病源性轻度认知障碍或轻度阿尔茨海默病源性痴呆临床标准	阿尔茨海默病源性轻度认知障碍或轻度阿尔茨海默病源性痴呆临床标准
基线评分	MMSE 评分 24~30 分, CDR-GS 评分 0.5 分, RBANS 延迟记忆指数 ≤85 分	MMSE 评分 21~30 分或同等认知水平
A $\beta$ 沉积	A $\beta$ -PET 阳性	A $\beta$ -PET 阳性或脑脊液检查符合阿尔茨海默病诊断标准并经 A $\beta$ -PET/CT 或 A $\beta$ -PET/MRI 验证
基因检测	包括 <i>ApoE</i> 基因型	应与患者和(或)照料者讨论基因检测的意愿和必要性
神经系统检查	排除非阿尔茨海默病性神经系统变性疾病、脑卒中和 TIA	排除非阿尔茨海默病性神经系统变性疾病
心血管病病史	排除心绞痛、心肌梗死、充血性心力衰竭	心血管病稳定(近 3 个月无症状或经心脏科评定病情稳定); 根据患者安全参与治疗方案的能力制定临床决策
其他基础疾病病史	排除其他有临床意义的系统性疾病、无法控制的糖尿病、未控制的高血压、不稳定的恶性肿瘤、肝炎或肝功能障碍、HIV 感染	基础疾病稳定(主要指标如血压和血糖等无明显波动、相应药物治疗 ≥3 个月或经专科评定病情稳定); 根据患者安全参与治疗方案的能力制定临床决策
精神疾病病史	排除既往 6 个月内病情不稳定的精神疾病; 物质成瘾性或药物性精神障碍	精神状态稳定(经专科评定病情稳定); 根据患者安全参与治疗方案的能力制定临床决策
生殖	排除妊娠期或哺乳期女性; 育龄期女性须采取避孕措施	与临床试验标准相同 <sup>[11]</sup>
凝血功能	排除出血性疾病、正在服用抗凝药	与临床试验标准相同 <sup>[11]</sup>
合并用药	允许应用胆碱酯酶抑制药和美金刚	与临床试验标准相同 <sup>[11]</sup>
基线 MRI 检查	排除急性或亚急性出血、大出血、4 个以上微出血灶、皮质梗死(>1.5 cm)、1 个以上梗死灶(>1.5 cm)、表面铁沉积症、弥漫性白质疾病	与临床试验标准相同 <sup>[11]</sup>
护理支持	可靠的知情者或照料者	可独立生活或与可靠的照料者共同生活
知情同意	须由受试者和照料者共同签署	受试者和照料者应了解治疗性质、要求和预期结局

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; CDR-GS, Clinical Dementia Rating-Global Scale, 临床痴呆评定量表-总体评分; RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, 重复性成套神经心理状态测验; A $\beta$ , amyloid  $\beta$ -protein,  $\beta$ -淀粉样蛋白; ApoE, apolipoprotein E, 载脂蛋白 E; TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作; HIV, human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒

2. 头部 MRI 检查 阿杜卡单抗和伦卡奈单抗的说明书均建议, 用药前应获得最近(1 年内)的头部 MRI 检查结果以监测淀粉样蛋白相关影像异常的风险; 应尽可能采用相同的 MRI 设备、相同的成像方案, 有助于进行图像比对; 对于无法行 MRI 检查的患者, 如植入心脏起搏器、动脉瘤金属夹或眼内有金属碎片等异物, 不应予以阿杜卡单抗治疗<sup>[11]</sup>。

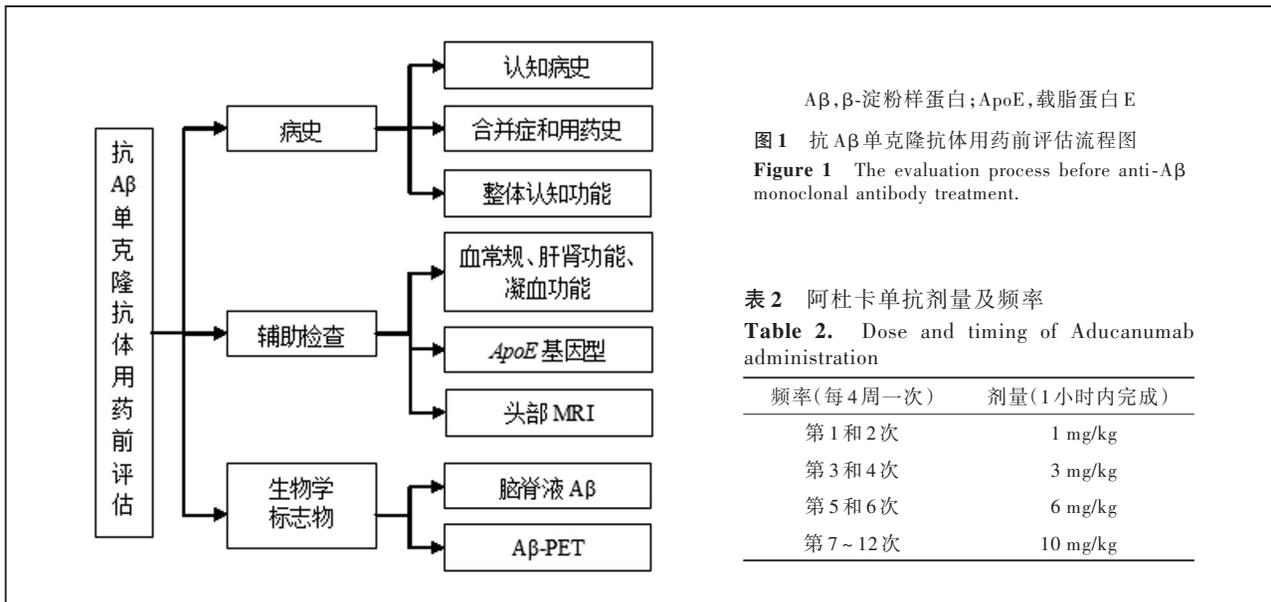
3. 基因检测 抗 A $\beta$  单抗临床用药前并非必须检测 *ApoE* 基因型, 携带和未携带 *ApoE $\epsilon$ 4* 等位基因的患者药物治疗和监测方法相同, 但对是否发生淀粉样蛋白相关影像异常具有重要预测价值, 因此建议, 患者及其照料者均应参与携带 *ApoE $\epsilon$ 4* 等位基因对淀粉样蛋白相关影像异常风险的讨论, 询问其是否愿意行 *ApoE* 基因分型, 并以患者为中心确定基因型是否影响其接受阿杜卡单抗治疗; 临床医师应做好携带 *ApoE $\epsilon$ 4* 等位基因与淀粉样蛋白相关影像异常风险以及淀粉样蛋白相关影像异常临床结局、监测和处理措施等相关信息的分享和讨论。

4. 风险告知及知情同意 抗 A $\beta$  单抗临床用

药前应充分告知患者及其照料者注意事项, 并获取其知情同意。故建议考虑接受阿杜卡单抗治疗的患者应认识到预期的治疗获益是延缓认知功能减退, 而非使当前临床症状有所改善。患者应了解阿尔茨海默病病程, 接受改善认知功能药物等知识的科普教育, 有助于改善情绪、减少焦虑, 并减轻照料者负担。用药前还应告知患者潜在风险和不良反应如淀粉样蛋白相关影像异常、超敏反应等, 若出现淀粉样蛋白相关影像异常症状应尽快行 MRI 检查。因此建议, 用药前应充分告知患者及其照料者药物相关事项, 包括治疗要求(药物剂量、频率等)、预期结局、潜在风险和不良反应, 以及药物治疗和监测相关经济负担等<sup>[11]</sup>, 并应获得患者及其照料者签署的知情同意书。

### 三、用药时医嘱及注意事项

1. 药物剂量 阿杜卡单抗经静脉滴注给药, 并于 1 小时内完成, 每 4 周一次、时间间隔至少 21 天。药物剂量必须遵循从低至高、逐步滴定的原则, 参见表 2。



Aβ, β-淀粉样蛋白; ApoE, 载脂蛋白E

图1 抗Aβ单克隆抗体用药前评估流程图

Figure 1 The evaluation process before anti-Aβ monoclonal antibody treatment.

表2 阿杜卡单抗剂量及频率

Table 2. Dose and timing of Aducanumab administration

频率(每4周一次)	剂量(1小时内完成)
第1和2次	1 mg/kg
第3和4次	3 mg/kg
第5和6次	6 mg/kg
第7~12次	10 mg/kg

2. 单次用药时医嘱 临床实践中单次用药时可预防性应用短效激素(如泼尼松 40 mg)以降低过度系统性免疫反应风险,同时予以质子泵抑制剂(奥美拉唑或泮托拉唑等)预防性保护胃黏膜。用药期间建议监测心电图,以及用药前和用药期间监测血常规、肝肾功能、凝血功能和头部MRI(包括T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、DWI和SWI)。

3. 注意事项 关于遗漏剂量的处理,建议:若仅错过单次用药,则尽快以上一次药物剂量完成下一次用药;若已错过≥3次用药且仍需继续治疗,则应从较上一次药物剂量低一级的剂量水平重新开始(例如上一次剂量为6 mg/kg,则从3 mg/kg重新开始),此后每隔1个月增加一次剂量<sup>[11]</sup>。关于合并用药,阿杜卡单抗说明书未注明不良的药物-药物相互作用,且其Ⅲ期临床试验允许受试者常规应用抗阿尔茨海默病药物,因此支持阿杜卡单抗与其他抗阿尔茨海默病药物的共同应用,包括胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏)、美金刚和精神心理类药物(如抗抑郁药、抗精神病药、镇静催眠药等)。

此外,伦卡奈单抗亦经静脉滴注给药,推荐剂量为10 mg/kg,药物经稀释后约于1小时内完成,每2周一次;若遗漏一次用药,应尽快予以下次给药。其他用药时医嘱及注意事项参考阿杜卡单抗。

#### 四、药物不良反应临床监测及处理

1. 临床监测(头部MRI判断淀粉样蛋白相关影像异常) 临床医师应在每次用药前询问患者近期是否有淀粉样蛋白相关影像异常相关症状。阿杜

卡单抗说明书和笔者团队均建议,除基线(入组时或用药前)MRI检查外,还应于第5、7、9和12次用药前行头部MRI检查,以提高对淀粉样蛋白相关影像异常的警惕性<sup>[11,14]</sup>(图2)。除上述预定的MRI检查时间点外,一旦患者出现提示淀粉样蛋白相关影像异常的症状,如头痛、呕吐和(或)恶心、意识模糊、头晕、视力障碍、步态障碍、平衡障碍、震颤、短暂性脑缺血发作、新发癫痫发作或显著且非预期的急性认知功能减退等,应及时行MRI检查<sup>[11]</sup>。若患者出现淀粉样蛋白相关影像异常症状,应暂停用药,直至症状消退和MRI证实影像学改善,再根据临床状态恢复用药。对于淀粉样蛋白相关影像异常症状严重患者,应停药,监测至MRI证实影像学稳定;无症状且影像学提示轻度水肿或积液(ARIA-E)或出血(ARIA-H),可继续谨慎治疗,影像学提示中度或重度ARIA-E或ARIA-H,则暂停用药(表3,4)。伦卡奈单抗说明书建议,应于第5、7、14次用药前行MRI检查,以及治疗前14周加强对淀粉样蛋白相关影像异常的临床警惕性。若患者出现提示淀粉样蛋白相关影像异常的症状,应及时进行临床评估(包括MRI检查);若影像学检出淀粉样蛋白相关影像异常,应根据类型、严重程度和症状决定后续治疗方案。伦卡奈单抗针对ARIA-E和ARIA-H的管理建议与阿杜卡单抗一致。淀粉样蛋白相关影像异常严重程度分级参见表5<sup>[15]</sup>。

2. 淀粉样蛋白相关影像异常的处理 淀粉样蛋白相关影像异常(ARIA-E或ARIA-H)患者有症状,应暂停用药,并进行临床评估和神经系统检查,并

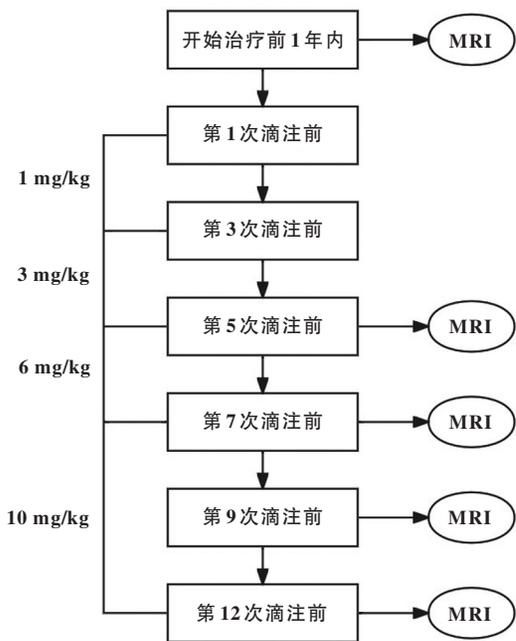


图 2 阿杜卡单抗剂量和 MRI 监测时间表  
Figure 2 Aducanumab administration and MRI monitoring.

表 3 针对 ARIA-E 的暂停用药建议

Table 3. Recommendations for discontinuing anti - Aβ monoclonal antibody dosing in patients with ARIA-E

临床严重程度	影像学 ARIA-E 严重程度		
	轻度	中度	重度
无症状	可继续以当前药物剂量和时间表用药	暂停用药	暂停用药
轻度	可根据临床状态判断是否继续用药	暂停用药	暂停用药
中或重度	暂停用药	暂停用药	暂停用药

ARIA-E, amyloid-related imaging abnormalities with edema, 淀粉样蛋白相关影像异常, 影像学表现为水肿

表 4 针对 ARIA-H 的暂停用药建议

Table 4. Recommendations for discontinuing anti - Aβ monoclonal antibody dosing in patients with ARIA-H

临床严重程度	影像学 ARIA-H 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

ARIA-H, amyloid-related imaging abnormalities with hemorrhage, 淀粉样蛋白相关影像异常, 影像学表现为出血

表 5 淀粉样蛋白相关影像异常严重程度

Table 5. Severity of ARIA

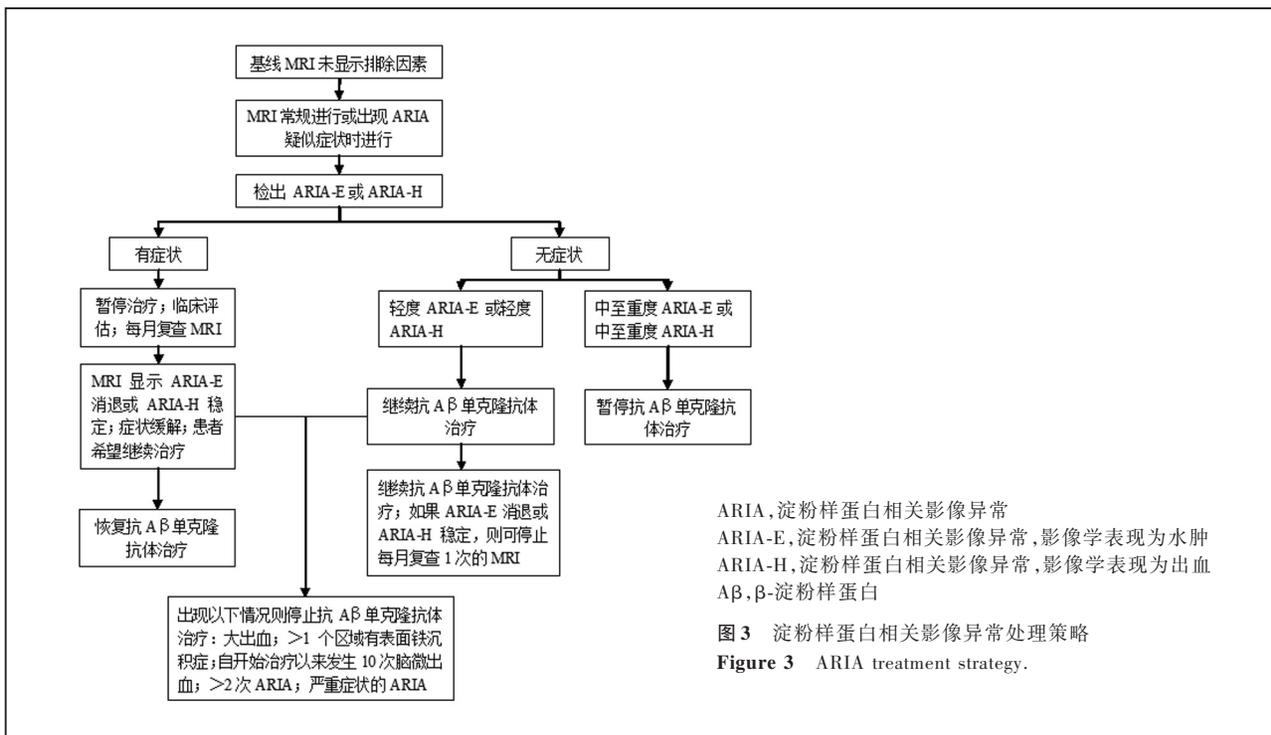
分类	严重程度		
影像学			
ARIA-E	轻度: 1 个部位, 直径 < 5 cm	中度: 1 个部位, 直径 5 ~ 10 cm; 或者 > 1 个部位, 每个直径 < 10 cm	重度: ≥ 1 个部位且直径 > 10 cm
ARIA-H (微出血)	轻度: ≤ 4 个微出血灶	中度: 5 ~ 9 个微出血灶	重度: ≥ 10 个微出血灶
ARIA-H (浅表铁沉积)	轻度: 1 个局灶部位	中度: 2 个局灶部位	重度: > 2 个 0 局灶部位
临床	无症状	轻度: 轻度神经功能缺损且数天内迅速缓解	中至重度: 持续性神经功能缺损、意识改变或癫痫发作

ARIA-E, amyloid-related imaging abnormalities with edema, 淀粉样蛋白相关影像异常, 影像学表现为水肿; ARIA-H, amyloid-related imaging abnormalities with hemorrhage, 淀粉样蛋白相关影像异常, 影像学表现为出血

于 1 个月内复查 MRI, 如果 ARIA-E 消退或 ARIA-H 稳定, 则恢复用药; 如果 ARIA-E 未消退、ARIA-H 恶化, 则停药, 此后每月进行一次 MRI 检查, 直至可重新开始治疗或决定终止治疗。如果重新开始阿杜卡单抗治疗前已错过 ≥ 3 次用药, 应按照上文所述方法重新滴定药物剂量。淀粉样蛋白相关影像异常患者出现严重症状 (如癫痫发作、脑卒中样综合征等), 不应重新开始用药。由于目前尚无更多关于淀粉样蛋白相关影像异常严重症状的临床治疗数据, 建议参照传统方法予以对症治疗, 包括抗癫痫发作、脱水降低颅内压等。若淀粉样蛋白相关影像异常患者无症状, 但影像学提示中至重度 ARIA-E 或 ARIA-H, 应暂停用药, 并参照有症状的相关操作进行处理; 影像学提示轻度 ARIA-E 或 ARIA-H, 可

以继续治疗, 但应每隔 1 个月进行一次 MRI 检查, 直至 ARIA-E 消退或 ARIA-H 稳定<sup>[14]</sup> (图 3)。

3. 超敏反应的预防及处理 除淀粉样蛋白相关影像异常外, 阿杜卡单抗用药后还应监测超敏反应。首次观察到符合超敏反应特征的症状或体征时, 应即刻中止滴注并开始抗超敏治疗, 建议对阿杜卡单抗潜在不良事件保持警惕, 特别应注意头痛、跌倒和腹泻<sup>[11]</sup>。伦卡奈单抗除超敏反应外, 还应监测其输液反应, 包括发烧和流感样症状 (发冷、全身疼痛、颤抖和关节疼痛)、恶心、呕吐、低血压、高血压和脉搏血氧饱和度降低等症状, 一旦发生应降低滴注速度或停止滴注, 并根据临床症状与体征予以对症治疗。如果临床观察到超敏反应, 后续疗程开始前可考虑预防性应用抗组胺药、对乙酰氨基



酚、非甾体抗炎药(NSAID)或皮质类固醇。

4. 特殊人群用药建议 (1) 生殖或致畸效应: 目前尚无阿杜卡单抗对生殖或致畸效应的研究。谨慎起见, 育龄期阿尔茨海默病患者应用阿杜卡单抗时应采取避孕措施。(2) 联合应用抗凝药或抗血小板药: 阿杜卡单抗相关临床研究排除可能出现严重淀粉样蛋白相关影像异常风险的患者, 包括影像学提示脑微出血、凝血功能异常或正在应用抗凝药, 因此尚不清楚这些临床特征是否影响阿杜卡单抗的应用。谨慎起见, 不建议正在接受抗凝治疗或存在凝血功能障碍的患者应用阿杜卡单抗, 但允许预防性应用抗血小板药的患者同时应用阿杜卡单抗。(3) 抗Aβ单克隆抗体用药期间的溶栓治疗: 目前尚无临床研究探究单抗用药期间发生缺血性卒中的药物治疗方案及其有效性和安全性。有个案报道伦卡奈单抗用药期间发生缺血性卒中, 因符合静脉溶栓指征而接受静脉溶栓治疗, 溶栓后发生多发性脑实质出血并最终死亡<sup>[16]</sup>。虽然缺乏系统性临床研究数据, 但该例病例报道提示抗Aβ单克隆抗体用药期间予以静脉溶栓治疗可增加脑出血风险, 因此不建议正在应用抗Aβ单克隆抗体治疗的患者接受静脉溶栓治疗。

综上所述, 自2021年至今, 阿杜卡单抗和伦卡奈单抗相继在国内外获批上市, 并在多个国家临床应用, 虽仍有争议, 但不可否认确为抗Aβ单克隆抗

体的研发注入了信心, 为阿尔茨海默病患者带来了希望。为了更加安全、合理地应用抗Aβ单克隆抗体, 临床医师应熟悉临床用药指征和用药前后监测流程, 避免病例选择或用药过程中处理相关不良反应不当, 给患者带来继发性损害。然而, 目前距抗Aβ单克隆抗体(阿杜卡单抗、伦卡奈单抗)上市及实际应用时间尚短, 未来尚待积累更多的临床数据进一步指导合理用药; 而且, 随着抗Aβ单克隆抗体上市后临床研究结果和临床应用经验的总结, 上述推荐建议也会不断更新, 日趋合理。相信随着抗Aβ单克隆抗体药物的不断获批, 应用于临床的此类药物将越来越多, 临床医师的用药经验也会越来越丰富, 必将给阿尔茨海默病患者带来更多获益。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Jia L, Du Y, Chu L, Zhang Z, Li F, Lyu D, Li Y, Li Y, Zhu M, Jiao H, Song Y, Shi Y, Zhang H, Gong M, Wei C, Tang Y, Fang B, Guo D, Wang F, Zhou A, Chu C, Zuo X, Yu Y, Yuan Q, Wang W, Li F, Shi S, Yang H, Zhou C, Liao Z, Lv Y, Li Y, Kan M, Zhao H, Wang S, Yang S, Li H, Liu Z, Wang Q, Qin W, Jia J; COAST Group. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5:e661-e671.

[2] Ren R, Qi J, Lin S, Liu X, Yin P, Wang Z, Tang R, Wang J, Huang Q, Li J, Xie X, Hu Y, Cui S, Zhu Y, Yu X, Wang P, Zhu Y, Wang Y, Huang Y, Hu Y, Wang Y, Li C, Zhou M, Wang G. The China Alzheimer report 2022[J]. Gen Psychiatr, 2022, 35:e100751.

- [3] Ren RJ, Yin P, Wang ZH, Qi JL, Tang R, Wang JT, Huang Q, Li JP, Xie XY, Hu YB, Cui SS, Yu XP, Zhu Y, Liu XY, Zhu YK, Lin SH, Wang YR, Huang YY, Hu YS, Wang XF, Wang HL, Chu JS, Wang Y, Li CB, Zhou MG, Wang G. Chinese Alzheimer's disease report 2021[J]. Zhen Duan Xue Li Lun Yu Shi Jian, 2021, 20:317-337.[任汝静, 殷鹏, 王志会, 齐金蕾, 汤然, 王金涛, 黄强, 李建平, 谢心怡, 胡勇博, 崔诗爽, 余小萍, 朱圆, 刘馨雅, 朱怡康, 林绍慧, 王怡然, 黄延焱, 胡以松, 王学锋, 王鸿利, 褚敬申, 王颖, 李春波, 周脉耕, 王刚. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20:317-337.]
- [4] Zhu Y, Yu XP, Wang G. Suggestions for home care of people with dementia based on community support[J]. A Er Ci Hai Mo Bing Ji Xiang Guan Bing, 2023, 6:77-84.[朱圆, 余小萍, 王刚. 老年痴呆患者基于社区支持的居家照护的专家建议[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2023, 6:77-84.]
- [5] Li JP, Ren RJ, Wang G. Progress in clinical diagnosis and treatment of Alzheimer's disease[J]. Zhen Duan Xue Li Lun Yu Shi Jian, 2022, 21:18-21.[李建平, 任汝静, 王刚. 阿尔茨海默病的临床诊治进展[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21:18-21.]
- [6] Imbimbo BP, Ippati S, Watling M, Imbimbo C. Role of monomeric amyloid- $\beta$  in cognitive performance in Alzheimer's disease: insights from clinical trials with secretase inhibitors and monoclonal antibodies [J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106631.
- [7] Xiao JW, Ren RJ, Wang G. Anti - amyloid -  $\beta$  monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: clinical practice and progress [J]. A Er Ci Hai Mo Bing Ji Xiang Guan Bing, 2023, 6:7-11. [肖金雯, 任汝静, 王刚. 论 A $\beta$  单抗治疗阿尔茨海默病的临床实践和进展[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2023, 6:7-11.]
- [8] Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, Dent G, Hansson O, Harrison K, von Hehn C, Iwatsubo T, Mallinckrodt C, Mummery CJ, Muralidharan KK, Nestorov I, Nisenbaum L, Rajagovindan R, Skordos L, Tian Y, van Dyck CH, Vellas B, Wu S, Zhu Y, Sandrock A. Two randomized phase 3 studies of Aducanumab in early Alzheimer's disease [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9:197-210.
- [9] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388:9-21.
- [10] A study of Donanemab (LY3002813) in participants with early Alzheimer's disease (TRAILBLAZER - ALZ 2) [DB/OL]. 2020 (2023 - 08 - 29). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511?term=TRAILBLAZER-ALZ&draw=2&rank=2>.
- [11] Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: appropriate use recommendations [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2021, 8:398-410.
- [12] 221AD302 phase 3 study of Aducanumab (BIIB037) in early Alzheimer's disease (EMERGE) [DB/OL]. 2021 (2021 - 09 - 02) [2023-11-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477800>.
- [13] 221AD302 phase 3 study of Aducanumab (BIIB037) in early Alzheimer's disease (EMERGE) [DB/OL]. 2015 (2021 - 09 - 02) [2023-11-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547>.
- [14] Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Apostolova LG, Hendrix S, Sabbagh M, Selkoe D, Weiner M, Salloway S. Aducanumab: appropriate use recommendations update [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9:221-230.
- [15] Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, Benzinger TS, Jack CR Jr, Poussaint TY, Raji CA, Ramanan VK, Whitlow CT. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: detection and reporting recommendations for clinical practice [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2022, 43:E19-E35.
- [16] Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, Donohue KL, McCord M, Krumpelman C, Mesulam MM, Castellani R, Chou SH. Multiple cerebral hemorrhages in a patient receiving lecanemab and treated with t-PA for stroke [J]. N Engl J Med, 2023, 388:478-479.

(收稿日期: 2024-02-08)

(本文编辑: 彭一帆)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)

标准化摄取值率 standard uptake value rate(SUVR)

表面肌电图 surface electromyography(sEMG)

丙二醛 malondialdehyde(MDA)

波幅不对称比 amplitude asymmetry ratio(AAR)

苍白球腹后部切开术 posteroventral pallidotomy(PVP)

苍白球内侧部 globus pallidus internus(GPi)

长程自相关 long range autocorrelations(LRA)

超敏 C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

Mattis 痴呆评价量表-2

Mattis Dementia Rating Scale-2(MDRS-2)

痴呆行为和临床症状

behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)

重复经颅磁刺激

repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)

重复性成套神经心理状态测验

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status(RBANS)

磁共振黑血血栓成像

magnetic resonance black-blood thrombus imaging(MRBTI)

磁共振弹性成像 magnetic resonance elastography(MRE)

丹麦前列腺症状评分

Danish Prostate Symptom Score(DAN-PSS)

单纯自主神经功能衰竭 pure autonomic failure(PAF)

单核细胞趋化蛋白-1

monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)

胆固醇酯 cholesteryl ester(CE)

低动力型构音障碍 hypokinetic dysarthria(HKD)

低密度脂蛋白胆固醇

low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)

低密度脂蛋白受体相关蛋白 1

low-density lipoprotein receptor-related protein 1(LRP1)