

DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2025.01.002

· 指南与共识 ·

阿尔茨海默病药物治疗指南

刘雨辉¹, 卜先乐¹, 马辛², 王刚³, 王虹峥⁴, 王桂红⁵, 朱飞奇⁶, 乔立艳⁷, 刘肇瑞⁸, 纪勇⁹, 李小凤¹⁰, 李延峰¹¹, 李霞¹², 肖卫忠¹³, 肖世富¹⁴, 吴庆建¹⁵, 张巍¹⁶, 郁金泰¹⁷, 周玉颖⁹, 侯清华¹⁸, 袁俊亮⁸, 贾建军¹⁹, 顾耘²⁰, 郭玲²¹, 郭起浩²², 彭丹涛²³, 裴中²⁴, 潘伟刚², 王延江¹, 王军²⁵, 阿尔茨海默病防治协会²⁶

1. 陆军军医大学陆军特色医学中心(大坪医院), 重庆 400042; 2. 首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100032; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 4. 北京协和医学院, 北京 100005; 5. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050; 6. 深圳市罗湖区人民医院 / 深圳大学第三附属医院, 广东深圳 518005; 7. 清华大学玉泉医院, 北京 100040; 8. 北京大学第六医院, 北京 100083; 9. 天津市环湖医院, 天津 300222; 10. 重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010; 11. 北京协和医院, 北京 100730; 12. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200032; 13. 北京大学第三医院, 北京 100191; 14. 上海交大医学院附属精神卫生中心, 上海 200025; 15. 济宁市第一人民医院, 山东济宁 272113; 16. 空军军医大学第二附属医院(唐都医院), 西安 710038; 17. 复旦大学附属华山医院, 国家神经疾病医学中心, 上海 200040; 18. 中山大学附属第七医院神经医学中心, 广东深圳 518107; 19. 中国人民解放军总医院, 北京 100039; 20. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 21. 昆明理工大学附属安宁第一人民医院暨昆明市第四人民医院, 昆明 650302; 22. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 23. 中日友好医院, 北京 100029; 24. 中山大学附属第一医院, 广州 510080; 25. 北京交通大学生命科学与生物工程研究院, 北京 100044; 26. 阿尔茨海默病防治协会, 北京 10027

中图分类号 R749 文献标识码 A

【摘要】 基于现有文献证据和专家组讨论意见, 在既往痴呆与认知障碍诊治相关指南基础上, 对AD药物治疗方案和推荐意见进行了更新, 重点引入抗A β 免疫治疗相关进展, 为AD的早期和全面干预提供参考。内容涵盖了阿尔茨海默病治疗原则, 对症治疗药物中的胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂、精神行为症状的药物治疗方法, Aducanumab、Lecanemab和Donanemab疾病修饰治疗, 甘露特纳的使用, 以及中医药物治疗原则和方法。

【关键词】 阿尔茨海默病; 药物治疗; 淀粉样蛋白 β ; 免疫治疗; 指南

Guidelines for drug treatment of Alzheimer's disease

Yuhui LIU¹, Xianle BU¹, Xin MA², Gang WANG³, Hongzheng WANG⁴, Guihong WANG⁵, Feiqi ZHU⁶, Liyan QIAO⁷, Zhaorui LIU⁸, Yong JI⁹, Xiaofeng LI¹⁰, Yanfeng LI¹¹, Xia LI¹², Weizhong XIAO¹³, Shifu XIAO¹⁴, Qingjian WU¹⁵, Wei ZHANG¹⁶, Jintai YU¹⁷, Yuying ZHOU⁹, Qinghua HOU¹⁸, Junliang YUAN⁸, Jianjun JIA¹⁹, Yun GU²⁰, Ling GUO²¹, Qihao GUO²², Dantao PENG²³, Zhong PEI²⁴, Weigang PAN², Yanjiang WANG¹, Jun WANG²⁵, China Association for Alzheimer's Disease²⁶

1. Army Characteristic Medical Center, Chongqing 400042, China; 2. Beijing Anding Hospital Capital Medical University, Beijing 100032, China; 3. Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 4. Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; 5. Beijing Tiantan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100032, China; 6. Shenzhen Luohu Hospital Group Luohu People's Hospital/The third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518001, Guangdong, China; 7. Tsinghua University Yuquan Hospital, Beijing 100040, China; 8. Peking University Sixth Hospital, Beijing 100083, China; 9. Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300222,

第一作者: 刘雨辉, E-mail: liuyuhui07-8909@163.com

卜先乐, E-mail: buxianle@sina.cn

通信作者: 王延江, E-mail: wayaja@163.com

王 军, E-mail: junwang1234sup@163.com

China; 10. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 11. Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; 12. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 13. Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 14. Mental Health Center affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200023, China; 15. Jining First People's Hospital, Jining 272113, Shandong, China; 16. The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University (Tangdu Hospital), Xi'an 710038, China; 17. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, National Center for Neurology, Shanghai 200040, China; 18. Neurological Center, The Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, Guangdong, China; 19. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 20. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 21. Kunming University of Science and Technology Anning First People's Hospital / Kunming Fourth People's Hospital, Kunming 650302, China; 22. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 23. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 24. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 25. Institute of Life Science and Bioengineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China; 26. China Association for Alzheimer's Disease, Beijing 10027, China

[Abstract] Based on current literature and expert panel discussions, the recommendations for drug treatment of Alzheimer's disease (AD) have been updated in accordance with previous guidelines on the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment. The update emphasizes the advancements in anti-A β immunotherapy, with the aim of providing a reference for early and comprehensive intervention for AD. The content covers the following key aspects: the principles of AD treatment; symptomatic medications, including cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists; management of behavioral and psychological symptoms; disease-modifying therapies such as Aducanumab, Lecanemab, and Donanemab; the use of Sodium Oligomannate; and the use of traditional Chinese medicine.

[Key Words] Alzheimer's disease; Drug treatment; Amyloid beta protein; Immunotherapy; Guidelines

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是临床最为常见的神经变性疾病, 以进行性认知功能减退为主要临床特征。淀粉样蛋白 β (A β) 是 AD 的核心致病物质。既往关于 AD 的临床干预主要是对症治疗, 其临床治疗药物主要包含胆碱酯酶抑制剂和兴奋性氨基酸受体抑制剂, 缺乏能够延缓疾病进展的干预方法。自 2002 年开始, 国际上开始进行针对 A β 的免疫治疗, 但临床试验由于 A β 清除效果欠佳或副作用的发生而未能成功。最近 3 年, Aducanumab, Lecanemab 和 Donanemab 的 3 期临床试验相继达到主要临床终点, 标志着 AD 进入疾病修饰治疗阶段。本指南在既往痴呆与认知障碍诊治相关指南基础上, 对 AD 药物治疗方案和推荐意见进行了更新, 重点引入抗 A β 免疫治疗相关进展, 为 AD 的早期和全面干预提供参考。

1 治疗原则

AD 的治疗原则包括尽早诊断、及时治疗、终身管理。现有的抗 AD 药物虽不能逆转或终止疾病, 但可有效改善症状, 新近的临床研究表明抗 A β 免疫治疗可有效延缓认知衰退, 故应尽可能坚持长期治疗。针对痴呆伴发的精神行为异常, 应在抗痴呆治疗的基础上首选非药物干预, 必要时可加用抗精神病类药物, 但应定期评估疗效和副作用。对照料者的健康教育、心理支持及实际帮助, 可降低 AD 患者并发症发生率,

从而改善生活质量和远期预后。

2 药物治疗

2.1 对症治疗药物

2.1.1 胆碱酯酶抑制剂

胆碱酯酶抑制剂 (ChEI) 的作用机理是增加突触间隙中的乙酰胆碱水平, 使其成为轻至中度 AD 的一线症状治疗药物。目前临床实践中使用的 ChEI 药物包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和石杉碱甲。多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏已被证明在改善轻至中度 AD 患者的认知功能、总体印象和日常生活能力方面具有有效性^[1-5]。多项研究表明, 多奈哌齐、卡巴拉汀还可以有效治疗中重度 AD。早期使用 ChEI 有利于更好的疗效, 在轻中度 AD 患者进行的多中心研究中, 轻度 AD 的治疗效果要好于中度 AD^[6]。研究表明, AD 在治疗 1 ~ 5 年内使用 ChEI 可以减缓认知下降速度, 患者比安慰剂组具有更缓慢的认知和整体功能退化速度^[7], 减缓程度与治疗持续时间呈正相关^[8-10]。在中国开展的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验发现, 多奈哌齐对治疗重度 AD 有效^[11]。

ChEI 除对患者的认知功能、整体功能和日常功能具有改善效果外, 对于患者的精神症状也有一定的控制作用^[1,12]。多项随机、安慰剂对照临床试验证实, 多奈哌齐、卡巴拉汀等药物对各阶段 AD 的早期精神

行为异常治疗均有效^[13-14]。一项临床观察 24 周的多中心、随机、双盲对照研究提示,卡巴拉汀改善中重度 AD 精神症状效果较多奈哌齐好,而多奈哌齐耐受性较卡巴拉汀好^[15]。此外,一项荟萃分析显示多奈哌齐较卡巴拉汀具有更好的耐受性,副反应发生率更低^[16]。

多数患者对 ChEI 类药的耐受性良好,部分患者出现腹泻、恶心、呕吐、食欲下降和眩晕等不良反应风险。多奈哌齐的不良反应以腹泻最为常见,卡巴拉汀的不良反应以呕吐最为常见,加兰他敏的不良反应以食欲下降最为常见,极少数患者服用 ChEI 药物后出现眩晕^[17]。

ChEI 对 AD 的治疗存在明确的量效关系,但高剂量出现不良反应的风险更高。基于 15 项临床试验结果的荟萃分析发现,对于轻、中度 AD 患者,10 mg/d 多奈哌齐剂量组对认知功能的改善显著优于 5 mg/d 剂量组^[18]。另一项基于在国际 219 个中心开展的多中心随机、双盲对照临床试验对更高剂量的多奈哌齐治疗效果进行了探索,结果显示多奈哌齐 23 mg/d 剂量组可改善重度 AD 患者整体认知状况,尤其对语言和视空间功能的改善较为明显,23 mg 组中发生恶心、呕吐、眩晕等不良事件的风险略高于 10 mg 组,分别为 73.7% 和 63.7%^[19]。

抗痴呆药物的剂型与患者的依从性和不良反应密切相关。比如,卡巴拉汀透皮贴剂和多奈哌齐口崩片增加了 AD 患者服药依从性,在一定程度上降低了不良反应的发生率。由全球 21 个国家的研究中心参与的 IDEAL 研究数据显示,10 cm² 卡巴拉汀透皮贴剂与 12 mg 胶囊剂型基本等效,而胃肠反应较小(分别为 7.2% 和 23.1%)^[20]。IDEAL-caregiver 研究表明 70% 以上的照料者更愿意使用贴剂^[21]。卡巴拉汀透皮贴剂治疗 AD 已获得 FDA 的上市批准。

1993 年,石杉碱甲获 FDA 批准上市,1996 年,我国按二类新药批准其用于治疗 AD。石杉碱甲相对分子质量小,脂溶性高,易透过血脑屏障。一项纳入 20 项临床试验的荟萃分析表明,石杉碱甲可能有效改善 AD 患者认知功能、总体印象和日常生活能力^[22]。但是由于不同研究结论存在异质性,故需要更高质量的临床研究来探索其在 AD 治疗中的价值。此外,加兰他敏可显著改善认知功能,最常见的不良反应主要是胃肠道反应,在长期治疗期间发生频率下降。没有肝毒性的证据^[4]。

现有 4 种 ChEI,因作用机制和药物活性存在差异,ChEI 药物间可转换治疗,如使用一种药物治疗无效或

因不良反应而不能耐受时,换用其他 ChEI 药物仍可能获得一定疗效,已有临床报道,多奈哌齐治疗无效或因不能耐受不良反应而停药的患者,换用卡巴拉汀继续治疗仍有效。另外,加兰他敏无效换用卡巴拉汀治疗仍可获得疗效。

【推荐意见】明确诊断的 AD 患者可以选用 ChEI 治疗(A 级证据,I 类推荐)。需要注意,由于既往参加 AD 临床试验的患者可能未经分子影像或生物标志物确诊,存在非 AD 痴呆误诊为 AD 的偏倚风险,因此可能削弱其临床疗效,需要进一步的临床研究重新评估(C-EO 级证据,I 类推荐)。

应用某一种 ChEI 药品治疗无效或因不良反应不能耐受治疗时,可根据患者病情及出现不良反应的程度,调换其他 ChEI 药品或换用贴剂进行治疗(B-R 级证据,IIa 类推荐)。ChEI 存在量效关系,中重度 AD 患者可选用高剂量的 ChEI 作为治疗药物,但应遵循剂量滴定的给药原则,并注意药物可能出现的不良反应(A 级证据,I 类推荐)。

2.1.2 兴奋性氨基酸受体拮抗剂

盐酸美金刚是另一类 AD 治疗一线药物,是 FDA 批准的第一个用于中重度 AD 治疗的药物。3 项大样本、随机、双盲、安慰剂对照试验证实美金刚可改善中重度 AD 患者认知功能、日常生活能力、全面能力及精神行为症状^[23]。美金刚在治疗中重度 AD 时,能选择性改善某些关键认知域功能,如语言、记忆、定向力、行为、视空间能力。基于 12 项研究的荟萃分析表明,美金刚有助于提高 AD 患者的认知能力及总体印象评分^[24]。另一项基于 6 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究的荟萃分析表明,美金刚可改善中重度 AD 患者日常生活能力^[25]。一项基于队列研究资料的荟萃分析也显示,美金刚可延缓 AD 患者从中度发展为重度的时间,有效延缓全面功能和认知功能的衰退^[26]。美金刚对中重度 AD 患者妄想、激越等精神行为异常有一定治疗作用。日本一项针对 2 项随机、双盲、安慰剂对照试验的荟萃分析表明,美金刚可有效改善中重度 AD 患者的精神行为症状^[27]。一项大型队列研究表明,使用美金刚后,抗精神类药物使用量显著降低^[28]。另一项回顾性队列研究也提示,美金刚相比 ChEI 可显著降低抗精神类药物的处方量^[29]。

不同严重程度 AD 患者对美金刚治疗均有较好耐受性,恶心、眩晕、腹泻和激越的不良反应发生率较低^[30]。美金刚与 ChEI 作用机制不同,两者可联合应用于 AD 的症状性治疗。研究证实美金刚与 ChEI 合

用治疗中重度 AD,能有效改善患者认知功能及日常生活能力,且与单独使用 ChEI 相比,不增加额外的不良反应发生风险^[31-32]。相比 ChEI 单药治疗,美金刚联合 ChEI 治疗可更大程度延缓中重度 AD 患者的认知衰退。2015 年欧洲 EFNS-ENS/EAN 指南推荐美金刚与 ChEI 联合治疗中重度 AD。2014 年 12 月, FDA 批准了一款美金刚-多奈哌齐复方制剂,用于治疗中重度 AD。

【推荐意见】明确诊断的中重度 AD 患者可以选用美金刚或美金刚与多奈哌齐、卡巴拉汀联合治疗,对出现明显精神行为症状的重度 AD 患者,推荐 ChEI 与美金刚联合使用(A 级证据, I 级推荐)。必须与患者或知情人充分地讨论治疗获益及其可能出现的不良反应(A 级证据, I 级推荐)。需要注意,由于既往参加 AD 临床试验的患者可能未经分子影像或生物标志物确诊,存在非 AD 痴呆误诊为 AD 的偏倚风险,因此可能削弱其临床疗效,需要进一步的临床研究重新评估(C-EO 级证据, I 级推荐)。

2.1.3 精神行为症状的药物治疗

痴呆精神行为症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)的药物治疗应遵循个体化原则,需要定期监测痴呆患者的反应和病情变化,根据具体情况选择合适的干预方案。目前, BPSD 的抗精神病药物治疗存在争议。几乎所有的指南均指出,只有当症状危险、严重和/或对患者和照护者造成严重痛苦时,非药物干预与抗痴呆药治疗无效时,或者遇到以下严重且紧急的情况,建议合并使用抗精神病药物:①重性抑郁发作伴或不伴自杀观念;②造成伤害或有极大伤害可能的精神病性症状;③对自身和他人安全造成风险的攻击行为^[33-34]。

非典型抗精神病药物对幻觉、妄想、冲动攻击行为以及激越症状等精神病性症状具有显著的改善作用,广泛用于 BPSD 的治疗^[35]。目前常用药物如利培酮、奥氮平和喹硫平的建议起始剂量分别为 0.5 至 1 mg/d、1.25 至 2.5 mg/d 和 12.5 至 25 mg/d,根据病情缓慢增加剂量,最大剂量分别为 2 mg/d、10 mg/d 和 200 mg/d^[33-34]。不同非典型抗精神病药物在 BPSD 治疗的有效性、死亡率方面没有明显的差别,但是与安慰剂相比,利培酮(OR=3.85)和奥氮平(OR=4.28)与脑血管意外的风险增加相关^[35]。2022 年一项 Meta 分析纳入 34 项研究,涉及 10415 名痴呆患者,提示利培酮和阿立哌唑对 BPSD 症状的缓解优于安慰剂^[36]。

激越症状是常见且最为困扰患者和家属的精神行为症状,在 AD 中发生率高达 60%,且会随着痴呆的

严重程度逐步增加,是 AD 患者住院的最常见原因^[37]。FDA 于 2023 年 5 月 11 日批准了首款用于治疗 AD 患者激越的药物——布瑞哌唑。这是一种五羟色胺-多巴胺活性调节剂,通过 D2 受体及 5-HT1A 受体的部分激动活性,以及 5-HT2A 受体的拮抗剂活性发挥疗效^[38],能同时改善阳性、阴性精神病性症状及情绪和认知症状,其过度镇静、EPS、QTc 间期延长、抗胆碱能副作用等不良反应低。一项大规模荟萃分析共纳入 402 项随机对照研究,评估了 32 种口服抗精神病药的相对疗效及耐受性,结果发现布瑞哌唑是唯一一种全部副作用风险均与安慰剂无显著差异的抗精神病药,同时在总体、阳性、阴性、抑郁症状及社会功能的改善方面均显著优于安慰剂^[39]。两项为期 12 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究分别采用固定剂量 2 mg/d 及 1 mg/d 布瑞哌唑和灵活剂量 0.5 ~ 2 mg/d 布瑞哌唑,以 CMAI 和 CGI-S 总分作为终点指标,结果发现接受 2 mg/d 布瑞哌唑治疗的患者在 CMAI 及 CGI-S 改善上均较安慰剂有显著差异^[40]。一项纳入 3 项 RCT 研究的荟萃分析显示,2~3 mg 的布瑞哌唑均能改善 AD 患者激越症状,且在不良反应方面与安慰剂相当^[41]。在抗精神病药物治疗期间,建议每隔固定周期(如 6 周)进行一次评估,以决定是否需要调整药物剂量或停止使用药物。

【推荐意见】针对 BPSD 的非典型抗精神病药物治疗,推荐制定个性化治疗策略,应在知情同意的基础上,低剂量开始,定期评估治疗利弊,减轻药物潜在的不良反应(A 级证据, IIa 级推荐)。

非典型抗精神病药物中,推荐利培酮、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平治疗 BPSD 症状,但需密切检测药物不良反应(A 级证据, IIa 级推荐)。

对激越症状,推荐优先考虑使用布瑞哌唑进行治疗,以控制症状、提高患者生活质量(A 级证据, I 类推荐)。

2.2 疾病修饰治疗

目前针对 AD 的疾病修饰治疗主要是针对 A β 的单抗类药物,包括 Aducanumab, Lecanemab 和 Donanemab,其通过清除 A β 沉积发挥神经保护作用,虽然其不能逆转或终止患者认知功能的恶化,但能够在一定程度上延缓 AD 进展。由于 Aducanumab 目前已经退出市场,本文中仅对 Lecanemab 和 Donanemab 的临床疗效和推荐意见进行阐述。

2.2.1 Lecanemab

Lecanemab 也被称为 BAN2401,是一种针对 A β 的人源化单克隆抗体,它能高亲和地结合可溶性

A β 原纤维, 这些原纤维已被发现比单体或不溶性纤维更具神经毒性^[42-43]。这种治疗性抗体是基于对 APP 中“Arctic”突变的识别开发的, 该突变与一种特定形式的 AD 表型相关, 其特点是 A β 原纤维水平升高^[44]。研究发现小鼠单克隆抗体 mAb158 (Lecanemab 的鼠源性形式) 能够在大脑中减少 A β 原纤维, 并改善 AD 小鼠的认知缺陷^[42,45]。在一项针对 80 名被诊断为轻度至中度 AD 个体的 1 期试验中, 评估了 Lecanemab 的安全性、耐受性和药代动力学。Lecanemab 在高达 10 mg/kg 的剂量下被发现是可耐受的, 且在安慰剂组和 Lecanemab 组中 A β 相关的影像学异常 (ARIA) 的发生率相似。该抗体可有效穿透血脑屏障, 并显示出剂量依赖性的中枢暴露率^[46]。

随后, 在贝叶斯自适应设计的 2 期临床试验中测试了 Lecanemab 的 5 种不同剂量, 进行了为期 18 个月的研究^[47]。Clarity AD 是基于美国国家老龄化研究所-AD 协会标准, 在 AD 源性轻度认知功能障碍 (MCI-AD) 和早期 AD 患者中进行的 Lecanemab 的 3 期试验。在 18 个月的随机阶段, 脑内 A β 沉积的变化 (Centiloid) 在 Lecanemab 组为降低 55.48, 在安慰剂组为升高 3.64。相较于基线时 CDR-SB 评分在 Lecanemab 组下降为 1.21, 在安慰剂组为 1.66, 计算后 Lecanemab 治疗后认知衰退减少了 27%。在分析脑内 A β 负荷的亚组研究中, 与安慰剂相比, Lecanemab 在所有评估中显示出 CSF 和血浆生物标志物的改善 (除了 CSF NfL)^[48]。从更客观的角度评估临床获益的另一种方法是最小临床显著差异 (MCID), 以 CDR-SB 为标准的 MCID 估计值在 0.98 到 2.5 之间。因此, Lecanemab Clarity 研究在 18 个月时 CDR-SB 评分的平均变化为 0.45, 相当于 18% 到 46% 的 MCID, 故其临床疗效有限^[49-50]。基于 Lecanemab 对 AD 病情恶化的延缓效应, FDA 批准其用于临床治疗, 我国也批准了 Lecanemab 治疗轻度 AD 患者和 AD 源性轻度认知障碍。

免疫治疗的副反应是限制其临床获益的重要因素。在 Lecanemab 3 期研究中, 严重副反应的发生率在治疗组和安慰剂组分别为 14.0% 和 11.3%。与治疗相关的不良事件发生率在治疗组和安慰剂组分别为 44.7% 和 22.0%。ARIA-E 的发生率在治疗组和安慰剂组分别为 12.6% 和 1.7%, 其中症状性 ARIA-E 分别为 2.8% 和 0。ARIA-H 的发生率在治疗组和安慰剂组分别为 17.3% 和 9.0%, 其中症状性 ARIA-H 分别为 0.7% 和 0.2%。值得注意的是, ARIA 的发生与 ApoE 基因型密切相关, 比如 ARIA-E 在 ApoE ϵ 4 杂合子和

ApoE ϵ 4 纯合子中的发生率分别为 10.9% 和 32.6%, 而在 ApoE ϵ 4 非携带者中仅为 5.4%。

【推荐意见】明确诊断的 AD 源性的轻度认知障碍和轻度痴呆的患者可以选用 Lecanemab 治疗。暂无临床数据表明中重度 AD 患者可从 Lecanemab 治疗中获益。必须与患者或知情人充分地讨论治疗获益及其可能出现的不良反应。ApoE ϵ 4 基因型与副反应发生率密切相关, 尤其需要关注 ApoE ϵ 4 携带人群的副反应 (A 级证据, I 级推荐)。

2.2.2 Donanemab

Donanemab 是一种针对 A β 的 IgG1 单克隆抗体, 其临床前研究表明其可有效减少 A β 沉积水平^[51]。在 TRAILBLAZER-ALZ 的 2 期试验中, Donanemab 达到了主要临床终点 (通过 iADRS 评分评估)^[52]。基于上述结果, 启动了 Donanemab 的另一项全球 3 期临床试验, 即 TRAILBLAZER-ALZ2, 该试验在更大规模的早期症状性 AD (包括 MCI 和轻度痴呆) 人群中进行, 通过脑内 Tau 沉积水平将受试者分为低和中度 Tau 病理人群以及高 Tau 病理人群。参与者 MMSE 评分为 20 至 28 分。主要疗效指标是从基线到 76 周的 iADRS 评分的变化。低中 Tau 病理人群中约 80% 达到 A β 沉积清除, 整体人群中约 76% 达到 A β 清除。结构 MRI 显示 Donanemab 组的脑容积减少大于安慰剂组, 这可能与 A β 的清除相关^[53]。经过 Donanemab 76 周干预后, 以 iADRS 评分的变化为标准衡量, 低中 Tau 病理人群和整体人群中分别减缓了 35.1% 和 22.3% 的认知衰退。与安慰剂相比, Donanemab 治疗在 18 个月的试验期间降低了约 38% 的疾病进展风险。换算成时间, Donanemab 在 iADRS 和 CDR-SB 评分方面分别延缓了 4.36 个月和 7.53 个月的认知衰退。在高 Tau 病理人群中, Donanemab 治疗组人群未达到主要研究终点^[53], 表明在临床前阶段治疗 AD 可能会产生更大的临床获益^[54]。2024 年 7 月 2 日, FDA 批准了 Donanemab 用于早期症状性 AD 患者的临床使用^[55]。

在 Donanemab 3 期研究中, 与治疗相关的不良事件发生率在治疗组和安慰剂组分别为 89.0% 和 82.2%。ARIA-E 的发生率在治疗组和安慰剂组分别为 24.0% 和 2.1%, 其中与治疗相关的 ARIA-E 分别为 24.0% 和 1.9%。ARIA-H 的发生率在治疗组和安慰剂组分别为 31.4% 和 13.6%, 其中与治疗相关的 ARIA-H 分别为 19.7% 和 7.4%。ARIA 的发生与 ApoE 基因型密切相关, 比如 ARIA-E 在 ApoE ϵ 4 杂合子和 ApoE ϵ 4 纯合子中的发生率分别为 22.8% 和 40.6%, 而在

ApoE ϵ 4 非携带者中仅为 15.7%。

【推荐意见】明确诊断的 AD 源性的轻度认知障碍和轻度痴呆患者可以选用 Donanemab 治疗。暂无临床数据表明中重度 AD 患者可从 Donanemab 治疗中获益。必须与患者或知情人充分地讨论治疗获益及其可能出现的不良反应, ApoE ϵ 4 基因型与副反应发生率密切相关, 尤其需要关注 ApoE ϵ 4 携带人群的副反应 (A 级证据, I 类推荐)。

2.3 其他药物治疗

2.3.1 甘露特纳

甘露特纳 (GV-971) 是一种海藻来源的低分子酸性寡糖化合物, 为中国原创的靶向脑 - 肠轴的 AD 药物, 于 2019 年 11 月 2 日由国家药品监督管理局批准上市, 用于轻至中度 AD 患者^[56]。其主要作用机理是通过重塑肠道微生物群, 抑制异常氨基酸产生及外周免疫细胞向大脑的浸润, 从而改善大脑神经炎症, 减缓 AD 进展^[57]。还有小部分 GV-971 能穿过血脑屏障, 与 A β 直接结合、减少 A β 沉积^[58-59]。但在人体内上述作用机理仍需进一步阐明。

在中国完成的为期 36 周、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组 3 期临床试验发现 GV-971 能有效改善轻至中度 AD 患者的认知功能, 尤其对认知功能下降更严重的患者效果更明显, 但未在总体功能、日常生活能力及精神行为症状方面显示出与安慰剂的明显差异^[60]。一项临床观察 48 周的随机、双盲、对照研究提示, GV-971 的疗效及安全性与多奈哌齐相当^[61]。一项荟萃分析纳入 8 项多奈哌齐试验、5 项加兰他敏试验、3 项利拉斯特试验、2 项美金刚试验和 2 项 GV-971 试验, 发现每日 900 mg GV-971 虽未显示出优于其他药物的对总体功能的改善, 但在药物耐受性和因各种原因停药率上具有优势^[62]。此前启动的全球 GV-971 三期临床试验, 因 COVID-19 疫情而暂停, 尚未重新启动 (ClinicalTrials: NCT04520412)。

【推荐意见】对于轻至中度 AD 患者, 甘露特纳 (GV-971) 作为一种创新的中国原创药物, 推荐在符合适应证的情况下, 可以考虑使用 900 mg 的 GV-971 作为治疗方案之一, 也应注意到 GV-971 在总体功能、日常生活能力及精神行为症状方面的改善效果尚需进一步验证 (A 级证据, IIb 级推荐)。

2.3.2 中医药物治疗

传统医学对 AD 的认识散在于痴呆、健忘、郁证、癫狂诸多篇章^[63]。认为 AD 虽病位在脑, 但功能分属五脏, 与心、脾、肝、肾等脏腑功能失调关系密切,

尤以肾精亏虚为要^[64]。鉴于中医的辨证论治体系, 治疗强调因“辨证”不同采用灵活的针对不同患者的个性化治疗, 给中医的高级别的循证医学研究带来较大难度, 需要有进一步的多中心、大数据研究加以佐证。总结 AD 中医治疗, 虚证不外肾、脾、心的亏虚, 实证以血瘀、痰浊、肝郁为主。但需强调的是, 痰瘀等实证是由于脏腑功能的亏虚所导致的。因此治疗当以本虚为主, 标实为辅。在治疗中要强调调治脏腑的亏虚贯穿始终, 而活血化痰疏肝等祛邪的方法是阶段性的, 中病即止的。以下为各型辨治的经典方剂:

虚证:

肾精亏虚证: 患者症见倦怠思卧, 齿枯发焦, 腰酸膝软, 不行艰难, 舌体瘦薄色红少津或淡胖苔薄, 脉沉细。可用七福饮或还少丹加减。

脾气虚证: 患者症见食少纳呆, 气短懒言, 口涎外溢, 大便溏薄, 甚至出现肌肉萎缩。舌淡、舌体胖大、苔白, 脉沉细弱。可用归脾汤加减。

心气虚证: 患者症见胸闷心悸, 气短乏力, 多梦易惊, 面唇少华, 舌淡苔薄脉细。可用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减。

实证:

血瘀证: 患者症见头部刺痛, 面色晦暗, 爪甲青紫。舌质暗紫有瘀斑, 舌下络脉迂曲, 苔薄白, 脉细涩。可用通窍活血汤加减。

痰浊证: 患者症见头晕身重, 晨起痰多, 纳呆呕恶, 脘腹胀满, 舌体胖大有齿痕, 苔腻浊, 脉弦滑。可用洗心汤加减。重症可用安宫牛黄丸、至宝丹。

肝郁证: 症见心烦易怒, 口苦目干, 咽干口燥, 烦躁不安甚则狂躁。舌暗红, 苔黄或黄腻, 脉弦数。可用天麻钩藤饮加减。

以上分型是比较单一的辨证分型, 但临床上往往错综复杂, 可以两个或两个以上虚证并见, 也可数个虚证和数个实证并见。临床上当随证加减辨治。

基于中医药研究的实际情况, 本指南推荐意见基于如下原则: ①近 10 年针对 AD 的中医药临床随机对照研究; ②具有省部级以上课题支撑计划; ③证据级别为 III 级及以上。

【推荐意见】肾精亏虚型是 AD 的基本证型, 补益肾精治疗应贯穿 AD 治疗的始终 (C-EO 级证据, III 级推荐); 心气虚证可采用补益心气、心阳的治疗 (C-EO 级证据, III 级推荐); 脾虚证可选用健脾养心治疗 (C-EO 级证据, III 级推荐)。有血瘀证可选用活血通窍治疗 (C-EO 级证据, III 级推荐); 有痰浊证可选用豁痰

表 1 AHA/ASA 推荐中使用的推荐等级和证据水平（2019 版本）

推荐等级	说明	证据水平	说明
I 级（强烈推荐）获益 >>> 风险	√应当推荐 √是有益的 √在大多数情况下应该对多数患者实施或管理 √与其他方案相比更加合理	A 级	√ 1 个以上高质量 RCT 研究 √基于高质量 RCT 的荟萃分析 √被高质量注册研究证实的 1 个或多个 RCT 研究
IIa 级（中度推荐）获益 >> 风险	√是合理的 √可能是有益的 √与其他方案相比，该方案是合理的 √与其他方案相比，可优先考虑该方案	B-R 级	√基于 1 个或多个中等质量 RCT 研究 √基于中等质量 RCT 研究的荟萃分析
IIb 级（弱推荐）获益 > 风险	√可考虑 / 可能是合理的 / 有效性尚不明确	B-NR 级	√基于 1 个或多个设计执行良好的非随机研究、观察性研究或注册研究 √基于这些研究的荟萃分析
III 级（不推荐）：无获益（不推荐） 获益 = 风险	√基于 A 级或 B 级证据 √不推荐 / 不应该进行 / 该治疗方案无效或无获益 √不应该对患者实施或管理 √甚至可能对患者造成伤害	C-LD 级	√设计或实施中有方法学缺陷的随机或非随机的观察性或登记研究 √基于此类研究的荟萃分析 √人类受试者的生理或机制研究
III 类（强烈不推荐）：风险 ≥ 获益	√有潜在的风险 √可能造成危害 √增加发病率或死亡率 √不应该对患者实施或管理	C-EO 级	√基于临床经验的专家意见形成的共识

开窍治疗（C-EO 级证据，III 级推荐）；有肝郁证可选用疏肝解郁治疗（C-EO 级证据，III 级推荐）。

总之，最近几年 AD 药物治疗方面取得了长足进展，AD 的防治进入了疾病修饰治疗阶段。对于 AD 源性轻度认知障碍和轻度痴呆患者，免疫治疗可带来潜在的临床获益，而对于中重度痴呆的 AD 患者的免疫治疗获益暂无明确的临床数据，需要在进一步的临床研究或实践中进行探索。

本指南中的证据推荐等级分类详见表 1。因指南或共识中提到的很多重要的临床问题并不能通过临床试验证实，推荐意见的证据等级为 B 或 C 不代表推荐程度弱，因此即使缺乏足够的 RCT 研究证据，有些检验和治疗的有效性仍可能达到高一致性意见。针对比较性推荐意见（仅适用于 I 及 II a 类推荐，A 或 B 级证据），证据应当来自直接对比两种方法 / 治疗的研究。关于省略词的说明如下。AHA/AS：美国心脏学会 / 美国卒中协会；RCT：随机对照试验；R：随机；NR：非随机；LD：有限的数据；EO：专家意见。

利益冲突声明：所有作者均声明在本文件制定过程中无利益冲突。

参考文献

[1] Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, *et al.* A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. the galantamine USA-10 study group[J]. Neurology,2000, 54(12): 2269-2276.

[2] Rockwood K, Fay S, Song X, *et al.* Attainment of treatment goals by people with Alzheimer’ s disease receiving galantamine: a randomized controlled trial[J]. CMAJ,2006, 174(8): 1099-1105.

[3] Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, *et al.* Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group[J]. Arch Intern Med, 1998,158(9): 1021-1031.

[4] Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, *et al.* Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. the galantamine USA-1 study group[J]. Neurology,2000, 54(12): 2261-2268.

[5] Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with alzheimer's disease: results of a us multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. the donepezil study group[J]. Dement, 1996,7(6):293-303.

[6] Molinuevo JL, Berthier ML, Rami L, *et al.* Donepezil provides greater benefits in mild compared to moderate Alzheimer's disease: implications for early diagnosis and treatment[J]. Arch Gerontol Geriatr,2011,52(1): 18-22.

[7] Rösler M,Anand R,Cicin-Sain A,*et al.*Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial[J]. BMJ,1999, 318(7184): 633-638.

[8] Courtney C, Farrell D, Gray R, *et al.* Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial[J]. Lancet, 2004, 363(9427): 2105-2115.

[9] Pirttilä T, Wilcock G, Truyen L, *et al.* Long-term efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: multicenter trial[J]. Eur J Neurol, 2004, 11(11): 734-741.

[10] Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, *et al.* Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. CMAJ, 2003, 169(6):557-564.

[11] Jia J, Wei C, Jia L, *et al.* Efficacy and safety of donepezil in chinese patients with severe Alzheimer’ s disease: a randomized controlled trial[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 56(4):1495-1504.

[12] Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, *et al.* Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and

- functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis[J]. JAMA,2003, 289(2):210-216.
- [13] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, *et al.* A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. Neurology, 2001, 57(4):613-620.
 - [14] Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, *et al.* Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial[J]. Arch Neurol, 2004, 61(12): 1852-1856.
 - [15] Bullock R, Touchon J, Bergman H, *et al.* Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period[J]. Curr Med Res Opin, 2005,21(8): 1317-1327.
 - [16] Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, *et al.* A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease[J]. Int J Clin Pract, 2002, 56(6): 441-446.
 - [17] Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, *et al.* Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the american college of physicians and the american academy of family physicians[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(5):370-378.
 - [18] Sheikh M, Ammar M. Efficacy of 5 and 10 mg donepezil in improving cognitive function in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1398952.
 - [19] Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, *et al.* Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study[J]. Clin Ther, 2010, 32(7): 1234-1251.
 - [20] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, *et al.* A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2007, 22(5): 456-467.
 - [21] Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, *et al.* Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease[J]. Neurology, 2007, 69(4): S23-28.
 - [22] Yang G, Wang Y, Tian J, *et al.* Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74916.
 - [23] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, *et al.* Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(3): 317-324.
 - [24] Yang Z, Zhou X, Zhang Q, *et al.* Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 36(3): 445-458.
 - [25] Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, 24(2): 138-145.
 - [26] Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C, *et al.* Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analyses using realistic definitions of response[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2014, 37(1-2): 71-85.
 - [27] Gauthier S, Loft H, Cummings J, *et al.* Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2008, 23(5):537-545.
 - [28] Martinez C, Jones RW, Rietbrock S, *et al.* Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antidementia drugs in the community in the UK: a cohort study[J]. BMJ Open, 2013, 3(1): e002080.
 - [29] Matsunaga S, Kishi T, Iwata N, *et al.* Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123289.
 - [30] Winblad B, Gauthier S, Aström D, *et al.* Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. J Nutr Health Aging, 2010, 14(9): 770-774.
 - [31] Farlow MR, Graham SM, Alva G, *et al.* Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials[J]. Drug Saf, 2008, 31(7): 577-585.
 - [32] Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, *et al.* Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment[J]. Int J Clin Pract, 2006, 60(1): 110-118.
 - [33] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识 [J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5): 335-339.
 - [34] 中华医学会精神病学分会. 中国老年期痴呆防治指南 [J]. 人民卫生出版社, 2021.
 - [35] Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, *et al.* Assessment of reported comparative effectiveness and safety of atypical antipsychotics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a network meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(3): e190828.
 - [36] Huang YY, Teng T, Shen XN, *et al.* Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: a systematic review with pairwise and network meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2022, 75: 101568.
 - [37] Sano M. Agitation in cognitive disorders: use of the national Alzheimer's coordinating center uniform data set (NACC-UDS) to evaluate international psychogeriatric association definition[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2022, 30(11): 1198-1208.
 - [38] Ballard C. Brexpiprazole for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2023, 80(12): 1272-1273.
 - [39] Lee D, Slomkowski M, Hefting N, *et al.* Brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer dementia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2023, 80(12): 1307-1316.
 - [40] Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2020, 28(4): 383-400.
 - [41] Menegaz de Almeida A, Viana P, Marinheiro G, *et al.* Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Neurol Sci, 2024, 45(10): 4679-4686.
 - [42] Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, *et al.* The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in

- brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice[J]. J Alzheimers Dis,2015, 43(2):575-588.
- [43] O'Nuallain B, Freir DB, Nicoll AJ, *et al.* Amyloid beta-protein dimers rapidly form stable synaptotoxic protofibrils[J]. J Neurosci, 2010, 30(43):14411-14419.
- [44] Nilsberth C, Danielsson WA, Eckman CB, *et al.* The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation[J]. Nat Neurosci, 2001, 4(9):887-893.
- [45] Lord A, Gumucio A, Englund H, *et al.* An amyloid- β protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2009, 36(3): 425-434.
- [46] 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]. Alz Res Therapy, 2016, 8(1):14.
- [47] Satlin A, Wang J, Logovinsky V, *et al.* Design of a bayesian adaptive phase 2 proof-of-concept trial for BAN2401, a putative disease-modifying monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement(N Y), 2016, 2(1): 1-12.
- [48] 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.
- [49] Liu KY, Villain N, Ayton S, *et al.* Key questions for the evaluation of anti-amyloid immunotherapies for Alzheimer's disease[J]. Brain Commun, 2023, 5(3):fcd175.
- [50] Thambisetty M, Howard R. Lecanemab trial in AD brings hope but requires greater clarity[J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19(3): 132-133.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] Aisen PS, Jimenez-Maggiora GA, Rafii MS, *et al.* Early-stage Alzheimer disease: getting trial-ready[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(7): 389-399.
- [55] Unanimous: FDA Advisory Committee Backs Donanemab[EB/OL]. (2024-06-10)[2024-08-09]. <https://www.alzforum.org/news/community-news/unanimous-fda-advisory-committee-backs-donanemab>.
- [56] Syed YY. Sodium oligomannate: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(4): 441-444.
- [57] Wang X, Xie Z, Yuan J, *et al.* Sodium oligomannate disrupts the adherence of Ribhigh bacteria to gut epithelia to block SAA-triggered Th1 inflammation in 5XFAD transgenic mice[J]. Cell Discov, 2024, 10(1):115.
- [58] Lu J, Pan Q, Zhou J, *et al.* Pharmacokinetics, distribution, and excretion of sodium oligomannate, a recently approved anti-Alzheimer's disease drug in china[J]. J Pharm Anal, 2022, 12(1):145-155.
- [59] Chen X, Chen X, Yan D, *et al.* GV-971 prevents severe acute pancreatitis by remodeling the microbiota-metabolic-immune axis[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8278.
- [60] Xiao S, Chan P, Wang T, *et al.* A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1):62.
- [61] Zhang LF, Zhang YP, Lin PX, *et al.* Efficacy and safety of sodium oligomannate in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(3):741-745.
- [62] Chen Y, Lai M, Tao M, *et al.* Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs: a meta-analysis and systematic review[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(16): e37799.
- [63] Chen Z, Wang X, Du S, *et al.* A review on traditional chinese medicine natural products and acupuncture intervention for Alzheimer's disease based on the neuroinflammatory[J]. Chin Med, 2024, 19(1): 35.
- [64] Zhao J, Yang J, Ding L, *et al.* A review of the pathogenesis and chinese medicine intervention of Alzheimer's disease[J]. J Integr Neurosci, 2022, 22(1): 2.

[收稿：2024-11-20 修回：2024-12-25]

· 消 息 ·

欢迎订阅《阿尔茨海默病及相关病杂志》

《阿尔茨海默病及相关病杂志》为阿尔茨海默病防治协会的会刊,本刊以国内外广大从事阿尔茨海默病的科技工作者、医务工作者、阿尔茨海默病患者家属、照护者、志愿者及社会各界人士为主要阅读对象。单价:30元/本,全年180元。

订阅方式:

1. 纸质订阅方式:从《阿尔茨海默病及相关病杂志》社有限责任公司订购,请从银行转账付款,并备注所订刊期。请写清楚联系方式,以便邮寄杂志。

银行转账:

户名:《阿尔茨海默病及相关病杂志》社有限责任公司

开户行:中国工商银行股份有限公司北京新源里支行

帐号:0200 2046 0920 0053 6552

2. 电子订阅方式:网址: <https://www.183read.com/>, 右上角搜索杂志名《阿尔茨海默病及相关病杂志》, 点击页面, 直接购买电子版。如需发票, 请提供开票信息(单位名称和税号)。