

抗 A β 单克隆抗体治疗阿尔茨海默病有效性及安全性的 Meta 分析^Δ

赵善东*, 朱 晔, 郁文刘, 谢 诚, 曹谨谨^{#1}, 陈 蓉^{#2} (苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)08-0974-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.08.017



摘要 目的:系统评价抗 A β 单克隆抗体治疗阿尔茨海默病(AD)的有效性与安全性。方法:于建库至 2025 年 6 月 30 日的 PubMed、Cochrane、Embase、Scopus、Web of Science、中国知网及万方数据库,检索抗 A β 单克隆抗体[阿杜那单抗(Aducanumab)、仑卡卡单抗(Lecanemab)、多奈单抗(Donanemab)]治疗 AD 的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料及评价风险后,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 12 篇文献,共计 9 151 例患者。结果显示,研究组的临床痴呆评定量表各项分数之和(CDR-SB)($WMD = -0.41$, $95\% CI = -0.62 \sim -0.20$, $P = 0.000 2$)、AD 评估量表-认知分量表($SMD = -0.15$, $95\% CI = -0.20 \sim -0.09$, $P < 0.000 01$)、简易智力状态检查量表(MMSE)($WMD = 0.46$, $95\% CI = 0.18 \sim 0.73$, $P = 0.001$)评分优于对照组,差异有统计学意义;安全性方面,研究组的不良反应发生率与对照组相比差异无统计学意义($RR = 0.89$, $95\% CI = 0.77 \sim 1.03$, $P = 0.13$),但是,淀粉样蛋白相关影像学异常-水肿(ARIA-E)($RR = 12.04$, $95\% CI = 9.40 \sim 15.43$, $P < 0.000 01$)、淀粉样蛋白相关性影像异常-含铁血黄素沉积(ARIA-H)($RR = 2.42$, $95\% CI = 2.09 \sim 2.79$, $P < 0.000 01$)的风险增加。结论:Lecanemab、Donanemab 治疗 AD 的效果良好,但仍需警惕 ARIA-E 及 ARIA-H 等不良反应。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

关键词 抗 A β 单克隆抗体;阿尔茨海默病;Meta 分析;有效性;安全性

Efficacy and Safety of Anti-Amyloid β Monoclonal Antibodies in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis^Δ

ZHAO Shandong, ZHU Ye, YU Wenliu, XIE Cheng, CAO Jinjin, CHEN Rong (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of anti-amyloid β (A β) monoclonal antibodies in the treatment of Alzheimer's disease (AD). **METHODS:** Randomized controlled trials (RCTs) about anti-A β monoclonal antibodies [aducanumab, lecanemab, donanemab] for AD were retrieved from PubMed, the Cochrane Library, Embase, Scopus, Web of Science, CNKI and Wanfang data, with the retrieval period set from the inception of each database to June 30, 2025. After literature screening, data extraction and risk of bias assessment, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 12 literatures were included, involving 9 151 patients. The results showed that the study group presented superior outcomes to the control group in terms of the Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (CDR-SB) score ($WMD = -0.41$, $95\% CI = -0.62$ to -0.20 , $P = 0.000 2$), the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) score ($SMD = -0.15$, $95\% CI = -0.20$ to -0.09 , $P < 0.000 01$) and the Mini-Mental State Examination (MMSE) score ($WMD = 0.46$, $95\% CI = 0.18$ - 0.73 , $P = 0.001$), with statistical significance. In terms of safety, there was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse reactions between the study group and the control group ($RR = 0.89$, $95\% CI = 0.77$ - 1.03 , $P = 0.13$). However, significantly elevated risks of amyloid-related imaging abnormalities-edema (ARIA-E) ($RR = 12.04$, $95\% CI = 9.40$ - 15.43 , $P < 0.000 01$) and amyloid-related imaging abnormalities-hemosiderin deposition (ARIA-H) ($RR = 2.42$, $95\% CI = 2.09$ - 2.79 , $P < 0.000 01$) were found in the study group. **CONCLUSIONS:** Lecanemab and donanemab demonstrate favorable therapeutic effects in the treatment of AD, but adverse reactions such as ARIA-E and ARIA-H require attention. The conclusion still needs to be validated by more high-quality clinical trials due to the limitations in the quantity and quality of the included studies.

KEYWORDS Anti-amyloid β monoclonal antibodies; Alzheimer's disease; Meta-analysis; Efficacy; Safety

Δ 基金项目:江苏省医学重点学科(No. ZDXK202247)

* 药师,硕士。研究方向:医院药学。E-mail:282947469@qq.com

通信作者 1:主管药师,本科。研究方向:医院药学。E-mail:caojin-1@163.com

通信作者 2:主任药师,博士。研究方向:医院药学。E-mail:rongchen_76@aliyun.com

随着深度老龄化阶段的到来,我国阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)的患病率及死亡率逐年增加,不仅大幅增加医疗费用支出,同时带来严重的社会劳动力损耗^[1]。据报道,我国AD相关患者总数突破1 700万,已成为老年人致残及致死的主要原因之一,对人民健康及社会发展构成严峻挑战^[2]。

AD的传统治疗包括胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂及中草药等。然而此类药物治疗时机相对滞后,可能错过早期干预的窗口期;此外,此类药物只能适当缓解症状,难以从根本上逆转疾病进展^[3]。当前临床仍存在巨大未被满足的治疗需求,亟待研发全新作用机制的治疗药物^[4]。A β 假说认为,细胞外A β 是AD的始发驱动因素,也是其恶化的核心事件^[5]。有证据表明,靶向A β 的单克隆抗体通过清除A β 斑块,调节Tau或抑制神经炎症,进而改善患者认知功能、提升生存质量、延长生命周期,鉴于A β 已成为AD早期管理的重要靶点,该类药物为临床提供了全新的对因治疗手段^[6-8]。

近年来,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)陆续批准阿杜那单抗(Aducanumab)、仑卡奈单抗(Lecanemab)及多奈单抗(Donanemab)治疗轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)及AD。实施精准医疗、保障患者权益,评估药物的有效性及安全性尤为重要。一方面,Aducanumab的药效尚有争议:高剂量组在预先指定的临床结局中获益,然而低剂量组未观察到统计学差异^[8];另一方面,尽管已有既往文献报道^[9-10],然而纳入随机对照试验(RCT)较少,缺乏更新的随访数据,所得结果可能存在偏倚。综上所述,本研究通过Meta分析方法整合现有临床证据,重新评价该类药物治疗AD的有效性和不良反应发生率,以为临床合理用药、制定个体化治疗策略提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究注册

本方案已在PROSPERO网站进行注册(注册号:CRD420251135829),详见:<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420251135829>。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为RCT。(2)研究对象为AD源性MCI以及轻中度AD痴呆患者。(3)干预措施为研究组采用抗A β 单抗,对照组采用安慰剂。(4)有效性主要结局指标包括临床痴呆评定量表各项分数之和(clinical dementia rating-sum of boxes,CDR-SB)、AD评估量表-认知分量表(AD assessment scale-cognitive,ADAS-cog)、简易智力状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE),次要指标包括AD综合评分(AD composite score,ADCOMS)、AD协作研究-MCI日常生活能力量表(AD cooperative study-activities of daily living scale for MCI,ADCS-ADL-MCI)、淀粉样蛋白负荷及标准化摄取值比率(standardized uptake value ratio,SUVR);安全性主要指标包括治疗过程中的任何不良事件(treatment emergent adverse event,TEAE)、淀粉样蛋白相关性影像异常(amyloid-related imaging abnormalities,ARIA)-含铁血黄素沉积(hemosiderin,H)或水肿(edema,E),次要指标包括治疗相关不良事件(treatment-related adverse event,TRAE)与严重不良事

件(serious adverse event,SAE)。排除标准:(1)非RCT的会议摘要、评论、综述、细胞或动物研究等。(2)非中、英文文献。(3)无法获取全文或数据不完整的文献。

1.3 文献检索策略

于PubMed、Cochrane、Embase、Scopus、Web of Sciences、中国知网及万方数据库检索抗A β 单抗(Lecanemab、Aducanumab、Donanemab)治疗AD的RCT,时限设定为建库至2025年6月30日。采取主题词与自由词结合方式,英文关键词包括“Alzheimer's Disease”“Dementia”“Lecanemab”“BAN2401”“Aducanumab”“BIIB037”“Donanemab”“LY3002813”,中文关键词包括“阿杜那单抗”“仑卡奈单抗”“多奈单抗”。

1.4 文献筛选与资料提取

按照纳入与排除标准,2名研究人员独立检索及遴选文献,并进行交叉核对,任何分歧均通过讨论或征询第三方意见达成共识。提取资料包括第一作者、发表年份、试验周期、患者的基线特征、干预措施、结局指标等。

1.5 文献质量评价

根据Cochrane系统评价手册5.1对文献进行偏倚风险评价,内容包括:选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚以及其他偏倚。2名研究人员分别评估,若有争议通过讨论或寻求第三方解决。

1.6 统计学方法

采取RevMan 5.3软件进行统计分析。以相对危险度(relative risk,RR)、加权均数差(weighted mean difference,WMD)或标准化均数差(standardized mean difference,SMD)合并二分类变量、连续性变量,置信区间(confidence interval,CI)均为95%。以 I^2 检验判断数据异质性,若 $I^2>50\%$ 且 $P<0.1$,表明研究间异质性较高,采取随机效应模型进行Meta分析;反之研究间异质性较低,采用固定效应模型进行Meta分析。对不同的药物进行亚组分析。漏斗图检查发表偏倚。敏感性分析评估结果的稳健性。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检文献4 371篇,经筛选摘要及通读全文后,最终纳入12篇文献^[6-8,11-19],共计9 151例患者。文献筛选流程图见图1,纳入文献基本信息见表1。

2.2 文献质量评价

本研究最终纳入12篇文献,7篇^[8,11,13-15,17-18]未详细说明具体的随机化方法,6篇^[11,13-14,17-19]未提及分配隐藏措施,6篇^[11,13-14,17-19]未阐明是否对结果评估者实施盲法,8篇^[6-7,11-12,15-16,18-19]选择性报道的风险未知。见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效性的主要结局指标:(1)CDR-SB。7篇文献^[6-8,12,15-16,18]报道CDR-SB,各研究间存在统计学异质性($I^2=55\%$, $P=0.03$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,研究组评分降低幅度优于对照组,差异有统计学意义($WMD=-0.41$,95% $CI=-0.62\sim-0.20$, $P=0.0002$)。见图3。亚组分析结果显示,Lecanemab($WMD=-0.44$,95% $CI=-0.67\sim-0.21$, $P=0.0002$)与Donanemab($WMD=-0.60$,95% $CI=-0.90\sim-0.29$, $P=0.0001$)亚组评分降低幅度优于对照组,差

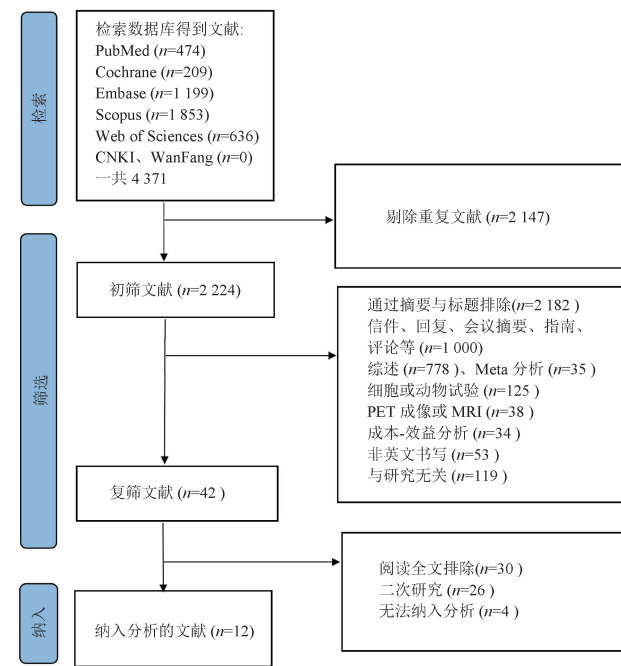


图1 文献筛选流程图

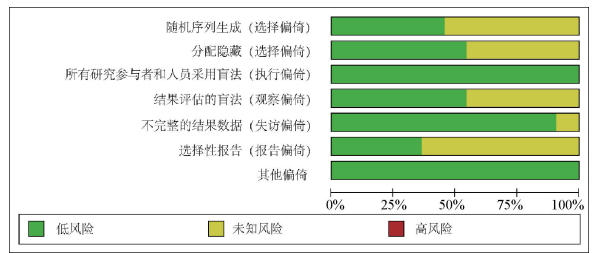


图2 纳入研究偏倚风险图

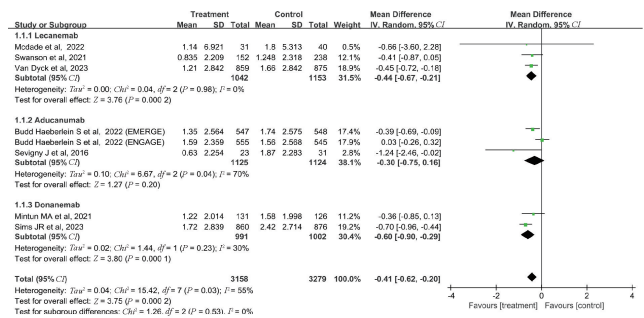


图3 CDR-SB 评分的 Meta 分析森林图

表1 纳入文献的基本信息

作者(年份)	注册号	阶段/期	国家/地区	例数(研究/对照)/例	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	严重程度	随访周期	干预措施 研究组 对照组	结局指标
Van 等 ^[6] (2023 年)	NCT03887455	Ⅲ	北美、欧洲、亚太	859/875	71.4 ± 7.9	MCI 或轻度 AD 痴呆	18 个月	Lecanemab 安慰剂	①②③④⑤⑥
Sims 等 ^[7] (2023 年)	NCT04437511	Ⅲ	8 个国家	860/876	73.0 ± 6.2	MCI 或轻度 AD 痴呆	76 周	Donanemab 安慰剂	①②④⑤⑥
Budd 等 ^[8] (2022 年)	NCT02484547	Ⅲ	20 个国家的 348 地点	1 090/548	70.6 ± 7.4	MCI 或轻度 AD 痴呆	78 周	Aducanumab 安慰剂	①②④⑤⑥
	NCT02477800	Ⅲ	20 个国家的 348 地点	1 102/545	70.2 ± 7.4	MCI 或轻度 AD 痴呆	78 周	Aducanumab 安慰剂	①②④⑤⑥
Xu 等 ^[11] (2025 年)	NCT05533411	I	中国	30/6	29.6 ± 5.8	健康患者	12 周	Donanemab 安慰剂	④⑤⑥
Mintun 等 ^[12] (2021 年)	NCT03367403	Ⅱ	美国、加拿大	131/126	75.0 ± 5.6	前驱或轻度 AD	76 周	Donanemab 安慰剂	①②④⑤⑥
Lowe 等 ^[13] (2021 年)	NCT01837641	I	美国、日本	51/12	68.0 ± 17.7	MCI 或轻到中度 AD 痴呆	12 周	Donanemab 安慰剂	④⑤⑥
Lowe 等 ^[14] (2021 年)	NCT02624778	I	美国、日本	46/15	72.8 ± 8.6	MCI 或轻到中度 AD 痴呆	72 周	Donanemab 安慰剂	④⑤⑥
Mcdade 等 ^[15] (2022 年)	NCT01767311	Ⅱ	北美、欧洲、亚太	609/247	74.5 ± 7.6	MCI 或轻度 AD 痴呆	24 个月	Lecanemab 安慰剂	①②③⑤⑥
Swanson 等 ^[16] (2021 年)	NCT01767311	Ⅱ	北美、欧洲、亚太	587/238	71.4 ± 7.9	MCI 或轻度 AD 痴呆	18 个月	Lecanemab 安慰剂	①②③⑤⑥
Logovinsky 等 ^[17] (2016 年)	NCT01230853	I	美国	36/12	70.9 ± 10.1	MCI 或轻度 AD 痴呆	180 d	Lecanemab 安慰剂	⑤⑥
	NCT01230853	I	美国	24/8	70.0 ± 10.0	MCI 或轻度 AD 痴呆	264 d	Lecanemab 安慰剂	⑤⑥
Sevigny 等 ^[18] (2016 年)	NCT01677572	I	美国	125/40	72.5 ± 8.4	前驱或轻度 AD	56 周	Aducanumab 安慰剂	①⑤⑥
Ferrero 等 ^[19] (2016 年)	NCT01397539	I	美国	39/14	67.9 ± 8.2	轻到中度 AD	24 周	Aducanumab 安慰剂	②⑤⑥

注:①CDR-SB;②ADAS-cog;③MMSE;④TEAE;⑤淀粉样蛋白相关性影像异常-含铁血黄素沉积(amyloid-related imaging abnormalities-hemosiderin,ARIA-H);⑥淀粉样蛋白相关性影像异常-水肿(Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema,ARIA-E)。Budd 等文章报道 2 项 RCT,Logovinsky 等文章报道试验分为核心双盲对照期和开放标签扩展期 2 个阶段,两者纳入人数、随访周期和结局指标不尽相同,合并数据按照 2 项研究进行,按照注册号统计,共计 12 项 RCT。

异有统计学意义,Aducanumab 与对照组相比,差异无统计学意义($P=0.20$)。

(2) ADAS-cog。5 篇文献^[6-8,12,16]报道 ADAS-cog,各研究间异质性较低($I^2=0,P=0.67$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组评分降低幅度优于对照组,差异有统计学意义($SMD=-0.15,95\%CI=-0.20\sim-0.09,P<0.000\ 01$)。见图 4。亚组分析结果显示,Lecanemab($SMD=-0.19,95\%CI=-0.32\sim-0.06,P=0.005$)、Donanemab($SMD=-0.17,95\%CI=-0.26\sim-0.09,P<0.000\ 1$)及 Aducanumab 亚组($SMD=-0.11,95\%CI=-0.19\sim-0.03,P=0.01$)评分降低幅度优于对照组,差异有统计学意义。

(3) MMSE。4 篇文献^[7-8,12,18]报道 MMSE,各研究间异质性较低($I^2=32\%,P=0.20$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组评分优于对照组,差异有统计学意义

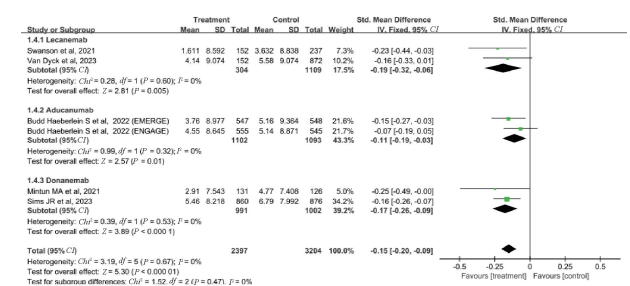


图4 ADAS-cog 评分的 Meta 分析森林图

($WMD=0.46,95\%CI=0.18\sim0.73,P=0.001$)。见图 5。亚组分析结果显示,Donanemab($WMD=0.49,95\%CI=0.14\sim0.83,P=0.006$)亚组评分优于对照组,差异有统计学意义,Aducanumab 亚组与对照组相比,差异无统计学意义($P=0.06$)。

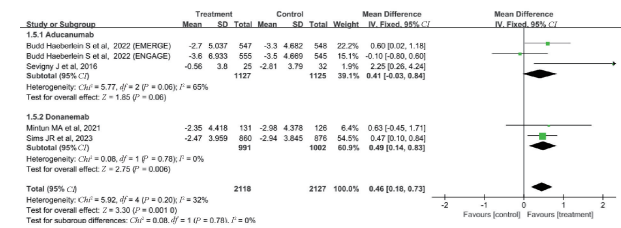


图5 WMD 评分的 Meta 分析森林图

2.3.2 有效性的次要结局指标: Meta 分析结果显示,研究组的 ADCOMS ($WMD = -0.05$, $95\%CI = -0.07 \sim -0.03$, $P < 0.0001$)、ADCS-ADL-MCI ($WMD = 1.38$, $95\%CI = 0.80 \sim 1.97$, $P < 0.00001$)、淀粉样蛋白负荷 ($SMD = -2.62$, $95\%CI = -3.23 \sim -2.00$, $P < 0.00001$) 及 SUVR ($SMD = -1.83$, $95\%CI = -2.03 \sim -1.70$, $P < 0.00001$) 优于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3.3 安全性的主要结局指标: (1) TEAE。10 篇文献^[6-7,11-14,16-19]报道 TEAE,各研究间存在统计学异质性 ($I^2 = 93\%$, $P < 0.00001$),采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组的 TEAE 发生率与对照组相比,差异无统计学意义 ($RR = 0.89$, $95\%CI = 0.77 \sim 1.03$, $P = 0.13$)。见图 6。亚组分析结果显示, Lecanemab ($P = 0.61$)、Donanemab ($P = 0.52$) 及 Aducanumab ($P = 0.67$) 亚组的 TEAE 发生率与对照组相比,差异无统计学意义。

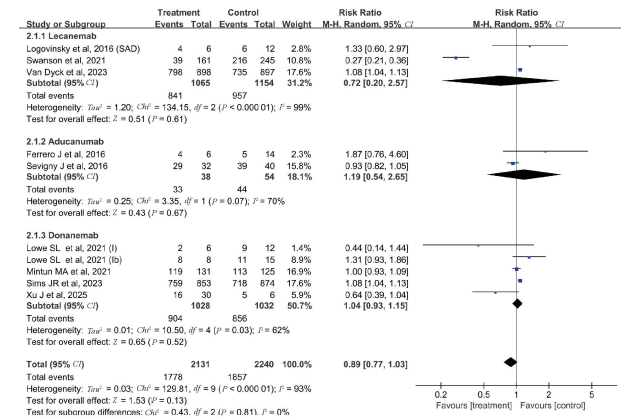


图6 TEAE 发生率的 Meta 分析森林图

(2) ARIA-E。12 篇文献^[6-8,11-19]报道 ARIA-E,各研究间异质性较低 ($I^2 = 0$, $P = 0.66$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组的 ARIA-E 发生率高于对照组,差异有统计学意义 ($RR = 12.04$, $95\%CI = 9.40 \sim 15.43$, $P < 0.00001$)。见图 7。亚组分析结果显示, Lecanemab ($RR = 7.97$, $95\%CI = 4.85 \sim 13.10$, $P < 0.00001$)、Donanemab ($RR = 13.54$, $95\%CI = 8.50 \sim 21.58$, $P < 0.00001$) 及 Aducanumab ($RR = 13.40$, $95\%CI = 9.31 \sim 19.28$, $P < 0.00001$) 亚组的 ARIA-E 发生率高于对照组,差异有统计学意义。

(3) ARIA-H。12 篇文献^[6-8,11-19]报道 TARIA-H,各研究间异质性较低 ($I^2 = 29\%$, $P = 0.19$),采取固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,研究组的 ARIA-H 发生率高于对照组,差异

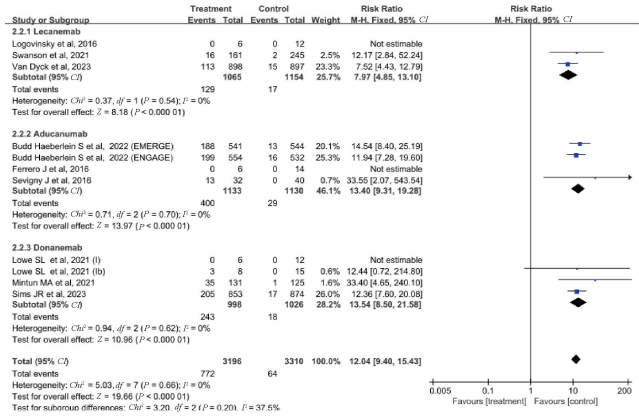


图7 ARIA-E 发生率的 Meta 分析森林图

有统计学意义 ($RR = 2.42$, $95\%CI = 2.09 \sim 2.79$, $P < 0.00001$)。见图 8。亚组分析结果显示, Lecanemab ($RR = 1.81$, $95\%CI = 1.43 \sim 2.30$, $P < 0.00001$)、Donanemab ($RR = 2.64$, $95\%CI = 2.03 \sim 3.43$, $P < 0.00001$) 及 Aducanumab ($RR = 2.99$, $95\%CI = 2.32 \sim 3.85$, $P < 0.00001$) 亚组的 ARIA-H 发生率高于对照组,差异有统计学意义。

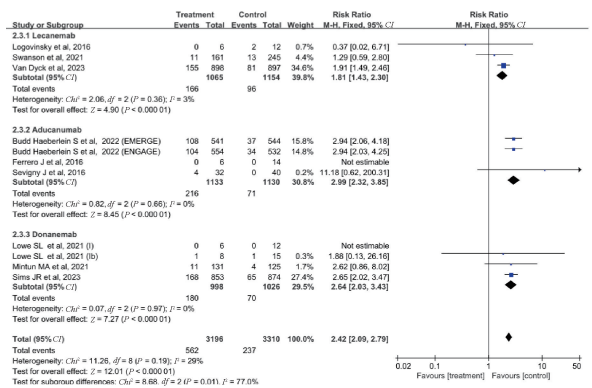


图8 ARIA-H 发生率的 Meta 分析森林图

2.3.4 安全性的次要结局指标: Meta 分析结果显示,研究组的 TRAE ($RR = 1.43$, $95\%CI = 0.83 \sim 2.47$, $P = 0.20$)、SAE ($RR = 1.06$, $95\%CI = 0.92 \sim 1.21$, $P = 0.45$) 发生率与对照组相比,差异均无统计学意义。然而,两组输液反应 ($RR = 9.05$, $95\%CI = 2.04 \sim 40.06$, $P = 0.004$) 的发生率比较差异有统计学意义。

2.4 偏倚分析

以 TEAE 进行发表偏倚分析,结果显示,各指标的漏斗图不完全对称,可能由于小样本效应,存在一定的发表偏倚。见图 9。

2.5 敏感性分析

对存在统计学异质性的结局指标进行敏感性分析,逐个排除文献发现,各研究指标前后保持一致,表明 Meta 分析结果较为稳定。

3 讨论

AD 起病隐袭,病程呈进行性发展,其发病率随年龄的增加呈指数级升高,给全社会带来沉重的经济与照料负担,对于已步入深度老龄化社会的我国而言,这一问题尤为突出。与此

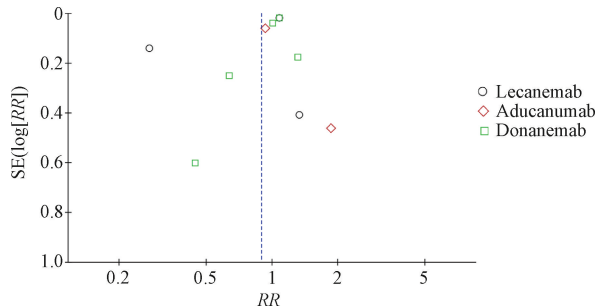


图9 TEAE的漏斗图

同时,AD的药物干预仍面临诸多局限:如胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂仅可适度改善症状,无法逆转疾病进展,由此产生大量尚未满足的临床诊疗需求^[20]。近年来,随着医学研究的不断深入,以新型药物尤其是抗Aβ单克隆抗体干预,实现改变疾病进展的目的,逐步成为AD的重要治疗策略之一^[21]。多篇文献证实,此类药物可清除脑内Aβ斑块,调控AD相关生物标志物,改善患者认知功能,延缓疾病进展,缓解患者生存质量的下降趋势,减轻照料者负担^[7-8,15]。然而在临床实践中,抗Aβ单克隆抗体的临床药效尚存争议,临床使用仍持审慎态度;此外,现有证据存在矛盾性与碎片化的问题^[2]。基于此,为临床合理用药、保障患者安全,本研究立足已有研究结果,利用Meta分析的方法,重新评价抗Aβ单克隆抗体的疗效及安全性。

本研究发现,Lecanemab与Donanemab改善AD患者预后、降低疾病进展风险、延长预期寿命,与既往报道一致^[9-10]。此外,有学者依托健康水平量表(EQ-5D-5L、QOL-AD)开展评估,Lecanemab组评分仍优于对照组($P=0.0038$ 、 $P=0.0023$)^[22];另外,有学者借助循证模型开展经济学预测,相较于标准护理方案,联合Lecanemab、Aducanumab、Donanemab分别延长患者0.61、0.13及0.41质量调整生命年^[23-24],这些证据间接佐证前述研究结论。抗Aβ单克隆抗体治疗AD的潜在机制为,结合不同形式的Aβ,通过小胶质细胞介导的吞噬作用,促进Aβ降解及神经元保护^[25]。值得注意的是,在亚组分析中,Aducanumab在CDR-SB及MMSE评价中差异无统计学意义($P>0.05$)。造成该差异的潜在原因较多,为此,Salloway等^[26]开展Donanemab与Aducanumab“头对头”试验发现,由于两者结合点位、抗原抗体亲和力及清除Aβ类型等因素不同,进而导致其临床疗效的分化,具体表现为,Donanemab在6、12、18个月实现37.9%、70.0%、76.8%患者的Aβ清除,远高于Aducanumab的1.6%、24.6%、43.1%,同时两者Aβ中位清除时间差距显著($P<0.001$)。

本研究发现,抗Aβ单克隆抗体的ARIA-E、ARIA-H及输液反应的发生率显著增加,这与目前的观点一致;Clarity AD的更新数据显示,Lecanemab最常见的不良反应为输液相关反应(24.5%)、ARIA-H(16.0%)、COVID-19(14.7%)、ARIA-E(13.6%)^[27];此外,根据Zimmer等^[28]报道,Donanemab的ARIA发生率远高于对照组(37.0% vs. 14.2%),其最常见症状是头痛(10.4%~13.5%)和意识模糊(3.9%~5.4%)。相关文献指出,ARIA可能与补体系统相关:当抗体与Aβ结合形成

抗原-抗体复合物,通过经典途径激活补体系统,产生攻膜复合物C5b-9,继而导致水肿和微出血;同时,抗体通过FcR介导,激活外周巨噬细胞,释放炎症信号因子,募集单核细胞损伤血管壁,进一步加重ARIA^[29]。基于此,有学者通过降低药物暴露、检测APOE ε4基因携带等方式进一步降低ARIA,例如,Wang等^[30]发现,剂量调整的Donanemab方案与标准治疗方案相比,52周ARIA-E发生率由24.2%下降到15.6%;也有证据指出,Lecanemab的ARIA-H发生率随APOE ε4基因携带而显著增加(39.0% vs. 11.9%)。因此,如何兼顾药物现有疗效,进一步降低不良反应,仍需开展大规模试验加以验证。

本研究的局限性:(1)不同研究之间给药剂量、频率及疗程不一致,可能存在高估疗效或稳定性不足的情况,限制结果的全面解读;(2)纳入文献均为国外文献,可能导致文献的选择性偏倚,限制研究结果的普适性;(3)多数研究随访期较短,远期生存获益的评估受限。

综上所述,抗Aβ单克隆抗体尤其是Lecanemab及Donanemab在治疗AD中效果较好,但是在临床使用中需特别关注ARIA-E、ARIA-H、输液反应等不良事件的发生风险。受纳入研究数量和质量的限制,仍需要在大规模的RCT和更长周期的随访中进一步验证其临床价值和长期安全性。

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.阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2024[J].中华神经科杂志,2024,57(7):715-737.
- [2] Zhi Nan, Ren Rujing, Qi Jinlei, et al. The China Alzheimer report 2025[J]. Gen Psychiatr, 2025, 38(4): e102020.
- [3] Jack C R Jr, Andrews J S, Beach T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8): 5143-5169.
- [4] Scheltens P, de Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [5] Goedert M, Spillantini M G. A century of Alzheimer's disease[J]. Science, 2006, 314(5800): 777-781.
- [6] van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9-21.
- [7] Sims J R, Zimmer J A, Evans C D, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2023, 330(6): 512-527.
- [8] Budd Haeberlein S, Aisen P S, 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.
- [9] Wu Wenxue, Ji Yi, Wang Zilan, et al. The FDA-approved anti-amyloid-β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 544.
- [10] Wang Haoyang, Pan Junying, Zhang Mingming, et al. Re-evaluation of the efficacy and safety of anti-Aβ monoclonal antibodies (lecanemab/donanemab) in the treatment of early Alzheimer's disease[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1599048.
- [11] Xu Junyu, Zhao Nan, Wang Yihui, et al. Safety, tolerability, and

- pharmacokinetics of donanemab in healthy Chinese participants: a phase 1, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2025, 14(8): 598-604.
- [12] Mintun M A, Lo A C, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(18): 1691-1704.
- [13] Lowe S L, Willis B A, Hawdon A, et al. Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement (N Y), 2021, 7(1): e12112.
- [14] Lowe S L, 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.
- [15] Medade E, Cummings J L, Dhadda S, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1): 191.
- [16] Swanson C J, Zhang Yong, 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Yang Yixuan, Qiu Lina. Research progress on the pathogenesis, diagnosis, and drug therapy of Alzheimer's disease[J]. Brain Sci, 2024, 14(6): 590.
- [21] Cummings J. Disease modification and neuroprotection in neurodegenerative disorders[J]. Transl Neurodegener, 2017, 6: 25.
- [22] Cohen S, van Dyck C H, 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.
- [23] Tahami Monfared A A, Ye Weicheng, Sardesai A, et al. Estimated societal value of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling[J]. Neurol Ther, 2023, 12(3): 795-814.
- [24] Ross E L, Weinberg M S, Arnold S E. Cost-effectiveness of aducanumab and donanemab for Early Alzheimer disease in the US[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(5): 478-487.
- [25] Bard F, Barbour R, Cannon C, et al. Epitope and isotype specificities of antibodies to beta -amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(4): 2023-2028.
- [26] Salloway S, Pain A, Lee E, et al. TRAILBLAZER-ALZ 4: a phase 3 trial comparing donanemab with aducanumab on amyloid plaque clearance in early, symptomatic Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(5): e70293.
- [27] Honig L S, Sabbagh M N, van Dyck C H, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 105.
- [28] Zimmer J A, Ardayfio P, Wang Hong, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 randomized clinical trials[J]. JAMA Neurol, 2025, 82(5): 461-469.
- [29] Kim B H, 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.
- [30] Wang Hong, Serap Monkul Nery E, Ardayfio P, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(4): 6.
- (收稿日期:2025-11-26 修回日期:2026-01-06)

(上接第 973 页)

- [42] Wang Ying, Ge Long, Ye Zhikang, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(11): 1987-2000.
- [43] Wu Zhujun, Wu Yixuan, Xiang Zhiyi, et al. The impact of proton pump inhibitor exposure on pneumonia: an updated meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1713256.
- [44] Zhang Hao, Meng Xianyu, Gou Dongyun, et al. A meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the risk of gastric cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104(28): e43053.
- [45] Tang Mingchun, Xie Zhimin. Does the use of proton pump inhibitors lead to an increased risk of dental implant failure? A systematic review and meta-analysis[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2025, 30(4): e512-e519.
- [46] 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR2 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 101-108.
- [47] Guyatt G, Oxman A D, Akl E, 等. GRADE 指南: I. 导论: GRADE 证据概要表和结果总结表[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(4): 437-445.
- [48] Guyatt G, Oxman A D, Kunz R, 等. GRADE 指南: VI. 证据质量评价: 不精确性(随机误差)[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(12): 1435-1443.
- [49] Guyatt G H, Oxman A D, Kunz R, 等. GRADE 指南: VII. 证据质量评价: 不一致性[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(12): 1444-1451.
- (收稿日期:2026-01-21 修回日期:2026-03-18)