XXXX DOI:

抗Aβ单克隆抗体类序贯治疗经验性方案解读

舒 俊,魏文石
(复旦大学附属华东医院神经内科/老年认知障碍中心,上海 200040)

【摘 要】随着仑卡奈单抗、多奈单抗相继在中国获批上市,首批接受治疗的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)患者已陆续完成既定治疗周期或停药标准。但现有国内外应用建议均以用药前筛查、用药期间监测为重心,治疗完成后的分层管理、动态监测及药物转换尚缺乏系统化的可操作框架。仁济认知中心于2026年发布了经验性指导方案,对这一环节进行了系统化完善:以淀粉样蛋白正电子发射断层显像(positron emission tomography,PET)定量测定Centiloid值为客观依据,建立"清除状态×清除速率"双轴分层管理框架,指导个体化维持剂量调整;提出停药后"血浆磷酸化 tau 蛋白217初筛+淀粉样蛋白PET确认"的两步动态监测法,并基于药物半衰期提出可操作的药物转换间隔建议。该方案形成了"从准入到退出"的完整管理闭环,为国内抗Aβ单抗治疗临床实践及后续共识制定提供了有益参考。

【关键词】阿尔茨海默病;β-淀粉样蛋白;单克隆抗体;类序贯治疗;指南解读
【中图分类号】R74 【文献标志码】A

Interpretation of an experience-based protocol for sequential-like therapy with anti-amyloid-β monoclonal antibodies

Shu Jun, Wei Wenshi
(*Department of Neurology/Geriatric Cognitive Impairment Center, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University*)

【**Abstract**】With the successive approval and launch of lecanemab and donanemab in China, the first cohort of patients with Alzheimer's disease who received these anti-amyloid-β monoclonal antibodies have gradually completed their predefined treatment courses or met the criteria for treatment discontinuation. However, existing domestic and international appropriate-use recommendations focus primarily on pretreatment screening and monitoring during treatment, while a systematic and practical framework for post-treatment stratified management, dynamic monitoring, and switching between antibodies remains lacking. In 2026, the Renji Cognitive Center published an experience-based protocol that systematically addresses this gap. Using quantitative Centiloid values obtained from amyloid positron emission tomography as an objective basis, the protocol establishes a two-axis stratified management framework based on amyloid clearance status and clearance rate to guide individualized adjustments to maintenance dose. It also proposes a two-step dynamic monitoring strategy after treatment discontinuation, consisting of initial screening with plasma phosphorylated tau 217 followed by confirmatory amyloid positron emission tomography, and provides practical recommendations for the interval for switching between antibodies based on their pharmacokinetic half-lives. Together, these measures establish a complete management pathway from treatment initiation to discontinuation, providing a valuable reference for the clinical practice of anti-amyloid-β monoclonal antibody therapy and for future consensus development in China.

【**Key words**】Alzheimer's disease; β-amyloid; monoclonal antibody; sequential-like therapy; guideline interpretation

自2022年阿杜卡奴单抗在海南乐城医疗先行区率先获批用于早期阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)治疗以来,中国抗β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein,Aβ)单克隆抗体的临床应用进程明显加速[1-3]:2024年6月仑卡奈单抗正式在国内上市,2025年4月多奈单抗获批进入临床。目前,已陆续有患者达到仑卡奈单抗18个月的既定治疗周期节点,或达到多奈单抗6个月、12个月的β-淀粉样蛋白清除评估节点。这一进程意味着临床实践在解决了"是否用药、如何用药"的准入问题后,迫切需要进入"阶段性治疗完成后如

作者介绍:舒 俊,Email:1342508396@qq.com,
研究方向:认知障碍疾病。
通信作者:魏文石,Email:wenshiwei1999@163.com。
基金项目:华东医院院级临床研究中心资助项目(编号:LCZX2207)。

何管理”的新阶段。

然而，检视目前具有代表性的国际适宜应用建议，无论是针对仑卡奈单抗[4]还是多奈单抗[5]，其内容仍以适应证筛查、用药前评估及治疗期间的安全监测为核心；国内的《抗Aβ单克隆抗体临床应用建议（2025版）》虽已涵盖初步的停药标准及再启动监测建议[6]，但对停药后的分层管理、动态监测路径及药物转换等问题，尚未形成系统化、可直接落地的精细化操作路径，形成了当前单抗类药物长期管理中亟待填补的证据与共识空白。

在此背景下，上海交通大学医学院附属仁济医院认知中心于2026年发布了国内首个聚焦“治疗后管理”的经验性方案[7]，该方案具有重要的临床意义和现实意义及未来探索价值。

1 概念界定：为何需要“类序贯治疗”方案

2026版仁济方案的核心要点在于提出了AD治疗的“类序贯治疗”概念。序贯治疗（sequential therapy）原指分阶段调整给药方式的治疗策略，常见于抗菌药物治疗中“先注射、后口服”的转换模式，其前提在于病原体可被彻底清除，治疗终点相对明确。AD的病程极为漫长，其核心病理改变之一：淀粉样蛋白病理并非一次性事件，而是脑内淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）经淀粉样蛋白生成途径持续酶解产生Aβ肽段的动态过程，这一过程贯穿疾病始终[8-9]。而现有抗Aβ单克隆抗体，无论是清除可溶性原纤维的仑卡奈单抗，还是清除已形成斑块的多奈单抗，其作用靶点均旨在清除已形成的淀粉样蛋白病理[10-12]，而非阻断上游APP的持续加工与Aβ的持续生成。因此，即便淀粉样蛋白负荷经治疗降至极低水平，脑内Aβ的持续产生仍可能导致病理负荷随时间再累积，这一点已在关键性Ⅲ期试验的长期随访中得到印证：多奈单抗达到治疗完成标准后，淀粉样蛋白再累积速率约为2.8 CL/年，与未经治疗人群的自然累积速率相当[13]，仑卡奈单抗CLARITY AD试验的对应观察值约为2.4 CL/年[14]。这意味着“治疗完成”并不等同于“疾病终结”，停药之后仍需回答如何维持、监测与再启动等一系列后续问题。

正是基于这一病理生理特征，AD的抗Aβ单抗治疗难以复制抗菌药物治疗中“一次性、线性完成”的经典序贯模式：治疗达到清除目标后进入停药观察期，但需持续监测病理是否再累积，一旦达到再启动阈值即重新治疗，如此循环，形成“治疗—停药监测—再启动”的模式。这一模式与经典序贯治疗均具有给药方式的阶段性转换，但中间嵌入了不确定时长的停药观察间期，且治疗可能因监测结果反复重启而非一次性完成，故仁济方案将其定义为“类序贯治疗”[7]，这也为后文双轴分层管理框架、两步动态监测法等具体设计提供了理论支持。

2 方案的核心创新点

2.1 双轴分层管理框架——“清除状态×清除速率”矩阵

仁济方案构建了一套以淀粉样蛋白正电子发射断层显像（positron emission tomography，PET）定量测量Centiloid值为核心客观依据的双轴分层管理框架，具有很高的理论指导价值。方案首先明确了2个关键阈值：①将Centiloid值≤24.1 CL定义为“临床清除”水平，作为判断是否已达到淀粉样蛋白清除目标的核心标尺；②以36.99 CL/年作为区分“快速清除型”与“慢速清除型”的清除速率阈值——该数值依据CLARITY AD试验计算得出，即仑卡奈单抗组基线平均淀粉样蛋白水平77.92 CL、治疗18个月后校正平均变化-55.48 CL，按1.5年折算所得[7]。

在此基础上，方案针对仑卡奈单抗治疗完成18个月疗程的患者，构建了“是否达到临床清除”与“既往清除速率”2个维度交叉形成的4条管理路径（图1）[7]：未达到临床清除且为慢速清除型者，维持每2周1次标准给药；未达到临床清除但为快速清除型且呈持续下降趋势者，可调整为每4周1次；已达到临床清除的慢速清除型者，改为每4周1次维持治疗；已达到临床清除的快速清除型者，则可考虑停药并转入动态随访。这一设计的价值在于，将以往“满18个月即停药”或“未达标即继续”的单一二分决策，精细化为兼顾清除状态与清除速率的二维个体化决策，是对仑卡奈单抗Ⅲ期试验所确立的固定18个月疗程这一统一标准的重要实践性补充。

2.2 多奈单抗路径与TRAILBLAZER-ALZ 2标准的本土落地

对于多奈单抗，仁济方案延续了该药自Ⅲ期试验起即确立的、以生物标志物为导向的个体化治疗理念，建议在治疗第6、12、18个月复查淀粉样蛋白PET显像，若任1次Centiloid值<11 CL，或连续2次Centiloid值处于11~25 CL，即视为达到治疗完成标准，可考虑停药并进入随访阶段（图2）[7]。这一标准直接来源于TRAILBLAZER-ALZ 2 Ⅲ期试验所确立的治疗完成判定规则[10]，中国的临床实践同样参照了这一标准。与仑卡奈单抗不同，多奈单抗因其Ⅲ期试验本身即采用基于清除状态的弹性给药、多次评估的设计，个体清除速率已隐含于达标所需时间之中，故仁济方案未对其单独设置清除速率分层维度。

2.3 停药后“低成本初筛+高精度确认”的两步监测法

既往管理路径尚缺乏标准的停药后监测环节，仁济方案

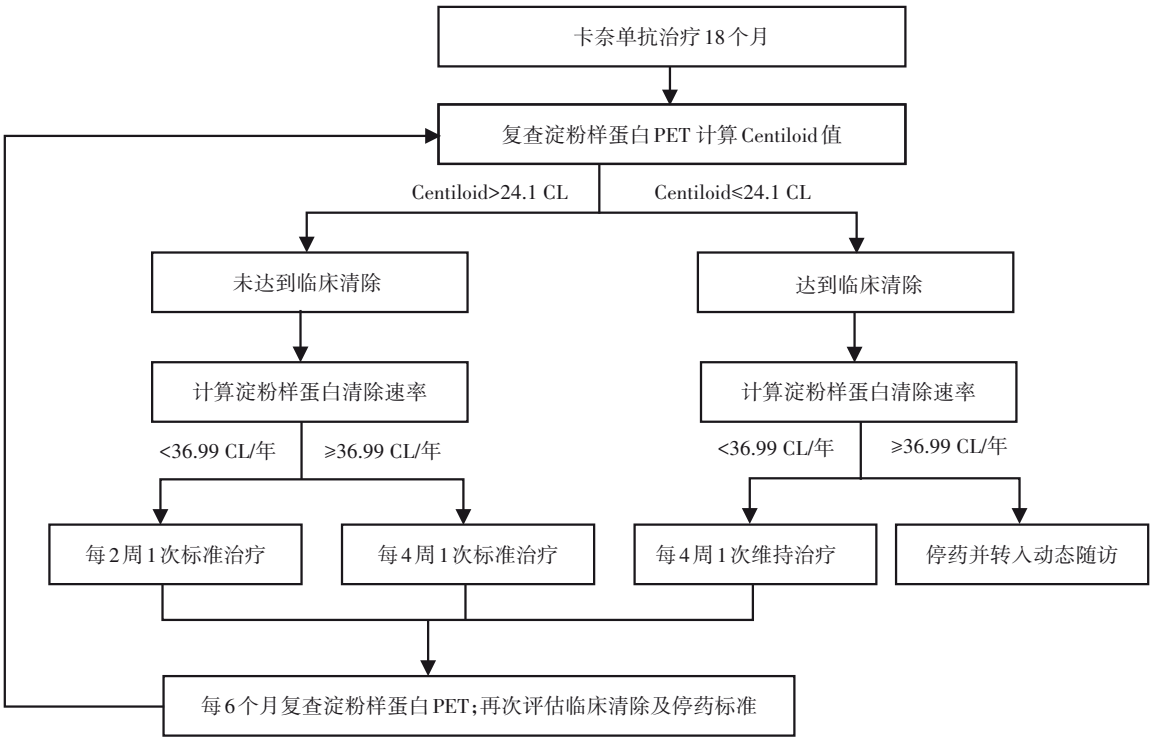


图1 仑卡奈单抗治疗18个月后的长期管理流程

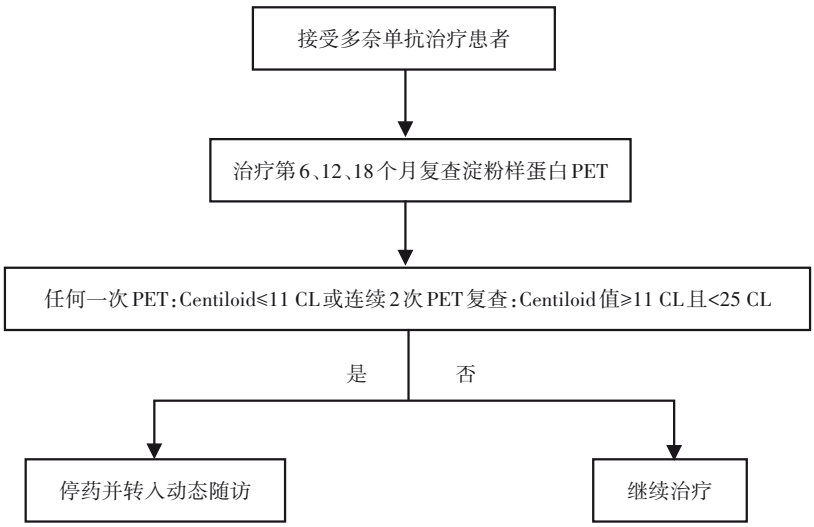


图2 多奈单抗治疗的长期管理流程

提出两步动态监测法(图3)[7]:停药后3个月,首先复查血浆磷酸化tau蛋白217(phosphorylated tau protein 217,p-tau217)水平作为初筛手段,具有成本低、可及性高的价值[15-17];若p-tau217检测阳性或较既往水平出现具有临床意义的升高,则及时复查淀粉样蛋白PET以确认;若p-tau217仍为阴性且患者临床症状稳定,则延后至停药后6个月常规复查PET[7]。无论经由哪一路径,一旦PET显示Centiloid值再次升高至>24.1 CL,均可考虑结合认知功能状态再启动相应抗Aβ单克隆抗体治疗;若仍维持在≤24.1 CL,则继续常规随访。

这一设计明确了具体的监测时间节点和操作方案,兼顾了监测灵敏度与卫生经济学的可行性。同时,再启动阈值同样锚定于24.1 CL,使"启动—维持—停药—监测—再启动"形成了逻辑自洽的管理闭环。

2.4 药物转换的量化原则——从试验设计逻辑到真实世界指导的转化

临床上出现患者应用某一种单抗治疗AD后疗效不佳或不能耐受的现象,客观上存在替换为另一种单抗药物治疗的需求,针对不同抗Aβ单克隆抗体之间的替代疗法尚缺乏规范管理方案,仁济方案结合2种药物的药代动力学特征:多奈单抗终末半衰期约12.1 d、清除率0.025 5 L/h,仑卡奈单

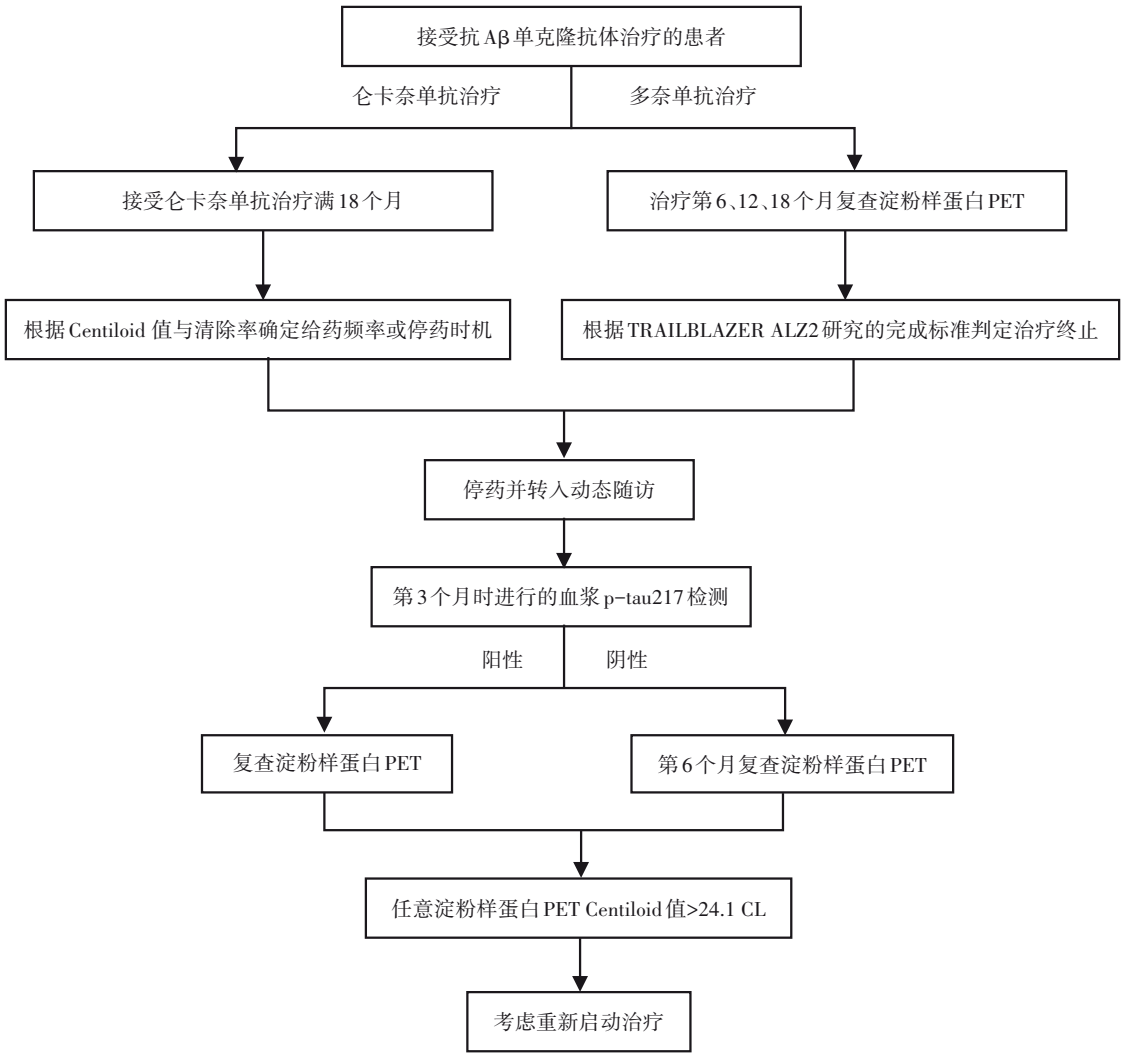


图3 抗Aβ单克隆抗体停药后的动态随访和管理流程

抗终末半衰期5~7 d、清除率0.370 L/d[18-19]；提出了“停药后间隔8~12周再考虑启动另一种抗Aβ单抗治疗”的量化建议，其理论依据是药物在约5个半衰期后基本完成清除，从而降低原有抗体残留、减少抗药抗体的交叉反应及叠加不良反应的风险。TRAILBLAZER-ALZ 2试验的入组排除标准中已强调“排除随机化前5个半衰期内接受过被动抗Aβ免疫治疗者”这一设计规定[10]；已有的1项小样本真实世界研究观察了仑卡奈单抗转换为多奈单抗的短期安全性（n=20）[20]，表明药物转换实践在临床中已开始出现，但同样未给出标准化的换药间隔建议。仁济方案提出的直接用于真实世界临床决策的换药间隔时间建议具有重要的现实和前瞻性价值。

3 方法学基础与应用建议

3.1 阈值来源的合理性与局限性讨论

值得探讨的是，仁济方案所采用的2个关键阈值的证据来源存在证据等级差异。24.1 CL这一“临床清除”判定标准，与TRAILBLAZER-ALZ 2试验采用的治疗完成标准具有内在一致性[7,10]，其证据基础相对扎实。相比之下，36.99 CL/年这一区分快速和慢速清除型的速率阈值，则仅来源于CLARITY AD 1项研究的基线与18个月随访数据的线性折算[7,11]。方案作者对此做出了相应解释：淀粉样蛋白Centiloid值的清除速率并非严格的线性关系，且清除动力学可能存在种族差异，后续仍需结合中国人群数据更新这一参考值，并纳入再累积速率作为综合评判指标。

在当前公开报道的中国人群大样本纵向PET数据十分有限的背景下，以现有质量最高、随访时间最长的国际Ⅲ期试验数据进行折算，是现阶段相对合理的过渡性方案，方案作者也已明确指出其局限性，体现了审慎的学术态度。这一阈值的意义更多在于为临床决策设定一个可操作的参考锚点，其后续验证与本土化调整仍是必要且值得期待的方向。

3.2 对临床可及性的分层应用建议

仁济方案的实施需要2种核心检测手段的支撑：具备定

量分析能力的淀粉样蛋白PET显像平台，以及血浆p-tau217检测条件。这些检测手段在国内不同层级医疗机构间的可及性存在客观差异，该方案在实际推广中宜采取分层应用的策略。

对于已具备定量PET与p-tau217检测双重平台的认知障碍诊疗中心，可参照方案原文全流程实施[7]，包括清除速率的计算、双标志物动态监测及基于Centiloid值的个体化维持剂量调整，充分发挥其个体化管理的优势。对于已配备PET-CT设备但尚不具备定量分析能力（如缺乏标准化Centiloid计算软件或流程）且暂无p-tau217检测条件的认知障碍诊疗中心，则可考虑先采用“是否达到临床清除”这一相对简化的单维度判断标准作为过渡依据，即仅依据定性或半定量的淀粉样蛋白PET显像结果判断是否停药，暂缓引入清除速率分层与p-tau217动态监测环节，待相应检测能力提升后再逐步补充完善。方案作者将其定位为“经验性方案”“供临床参考”，这一表述本身也为不同资源条件下的分层、渐进式应用预留了合理的空间，避免了“一刀切”式推广可能带来的实施困难。

4 与2025版《抗Aβ单克隆抗体临床应用建议》的衔接

从国内抗Aβ单克隆抗体治疗管理的整体格局来看，2026版仁济方案与《抗Aβ单克隆抗体临床应用建议（2025版）》之间呈现出清晰的阶段互补关系（表1）[6-7]。

2025版建议虽已在其“停药的建议”及“关于再次用药的建议”部分涉及仑卡奈单抗18个月疗程、多奈单抗TRAILBLAZER-ALZ 2完成标准及初步的再启动监测建议，但总体仍以相对单一维度的疗程/阈值判断为主，对停药后的分层管理、动态监测路径及药物转换的量化操作尚未展开系统论述。2026版仁济方案与2025版建议出自同一核心团队，在此基础上进一步构建了双轴分层管理框架、两步动态监测法及基于半衰期的药物转换量化建议，使治疗后管理从初步框架升级为可直接落地的精细化操作路径。两个方案共同构成国内抗Aβ单克隆抗体治疗“从准入到退出”的完整管理闭环，这也是仁济方案发表的重要临床意义所在。

5 小结与展望

综上，仁济认知中心2026年发布的经验性方案，是国内最早系统提出抗Aβ单克隆抗体治疗后管理操作性框架的实践尝试，其以Centiloid定量测定为核心、兼顾清除速率与血液标志物的设计思路，可操作性强。已具备淀粉样蛋白PET定量与血浆p-tau217检测条件的认知障碍诊疗中心可优先参考应用；尚不具备相应条件的机构，则不妨以简化的单维度判断标准起步，逐步过渡。

同时也应看到，该方案的证据基础仍主要源于该中心的临床实践经验及欧美人群Ⅲ期试验数据，清除速率阈值尚缺乏中国人群的独立验证，目前也尚无本土化的淀粉样蛋白再累积速率数据支撑。这些局限性是现阶段循证证据积累不足这一客观现实的反映，而非方案设计本身的缺陷。期待未来能够开展多中心真实世界研究，建立中国人群的本土化阈值体系；同时，随着皮下注射剂、口服制剂等新剂型药物陆续上市，现有的类序贯治疗管理路径也将有相应更新，AD的合

表1 2025版建议与仁济2026方案在“治疗完成后管理”环节的对照

管理环节	2025版《抗Aβ单克隆抗体临床应用建议》	仁济2026方案
仑卡奈单抗停药标准	以18个月为固定标准治疗周期	在18个月基础上，进一步按“临床清除状态（Centiloid≤24.1 CL）×既往清除速率（36.99 CL/年）”双轴分层，形成4条差异化路径：慢速清除且未达清除者继续每2周给药；快速清除且未达清除者可调整为每4周；慢速清除且已达清除者调整为每4周维持；快速清除且已达清除者可考虑停药
多奈单抗停药标准	采用TRAILBLAZER-ALZ 2标准：任一次Centiloid<11 CL，或连续2次处于11~25 CL，即达治疗完成	沿用同一标准，转化为治疗第6、12、18个月的固定复查节点及可直接执行的决策流程图
停药后监测方式	仅提出原则性建议——“定期进行淀粉样蛋白PET监测，结合临床症状评估确定重启时机”，未规定具体时间节点	提出结构化两步法：停药后3个月查血浆p-tau217初筛；阳性或较基线明显升高则即刻复查PET确认；阴性且症状稳定则延后至6个月常规复查PET
再启动治疗阈值	未给出明确的量化阈值	明确以Centiloid再次>24.1 CL作为重启治疗的核心参考阈值
不同单抗间转换原则	未涉及	结合两药半衰期（多奈单抗12.1 d、仑卡奈单抗5~7 d），提出停药后间隔8~12周再启动另一种单抗的量化建议

注：2025版建议对治疗完成后的管理仅提供了单一维度的疗程/阈值判断及原则性随访建议；仁济2026方案在此基础上，针对停药标准的分层精细化、停药后监测的时间节点结构化、再启动阈值的量化，以及药物间转换原则的补全，作出了系统性拓展

理治疗路径将会进一步得到优化。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 舒俊：论文撰写、论文修改；魏文石：论文修改

参 考 文 献

[1] Xiao JW, Li BY, Li B, et al. A prospective real-world study of the efficacy and safety of aducanumab in China: Focus on early-onset and autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2026, 18(2): e70328.

[2] Zhi N, Ren RJ, Qi JL, et al. The China Alzheimer report 2025[J]. Gen Psychiatry, 2025: e102020.

[3] Lu M, Kim MJ, Collins EC, et al. Posttreatment amyloid levels and clinical outcomes following donanemab for early symptomatic Alzheimer disease: a secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2025, 82(12): 1251-1256.

[4] Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(3): 362-377.

[5] Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, et al. Donanemab: appropriate use recommendations[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2025, 12(5): 100150.

[6] 支 楠, 肖金雯, 任汝静, 等. 抗Aβ单克隆抗体临床应用建议(2025版)[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(9): 1133-1140.
Zhi N, Xiao JW, Ren RJ, et al. Recommendations for the clinical use of anti-amyloid-β monoclonal antibody for Alzheimer's disease (2025) [J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50(9): 1133-1140.

[7] 耿介立, 支 楠, 宋雅颖, 等. 阿尔茨海默病抗β-淀粉样蛋白单克隆抗体类序贯治疗推荐建议——仁济认知中心经验性方案(2026)[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2026, 22(4): E20260013.
Geng JL, Zhi N, Song YY, et al. Recommendations for sequential-like management of anti-amyloid-β monoclonal antibody therapy in Alzheimer's disease: An experience-based protocol from Renji Cognitive Center (2026)[J]. J Neurol Neurorehabil, 2026, 22(4): E20260013.

[8] Dong SZ, Duan YL, Hu YH, et al. Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a re-evaluation of amyloid cascade hypothesis[J]. Transl Neurodegener, 2012, 1(1): 18.

[9] Zheng QY, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. Protein Cell, 2025, 16(2): 83-120.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Gueorguieva I, Chow K, Chua L, et al. Donanemab exposure-response in early symptomatic Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(7): e70491.

[14] Collij LE, Bollack A, La Joie R, et al. Centiloid recommendations for clinical context-of-use from the AMYPAD consortium[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(12): 9037-9048.

[15] Zhong XM, Wang Q, Yang MF, et al. Plasma p-tau217 and p-tau217/Aβ1-42 are effective biomarkers for identifying CSF- and PET imaging-diagnosed Alzheimer's disease: Insights for research and clinical practice[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(2): e14536.

[16] Khalafi M, Dartora WJ, McIntire LBJ, et al. Diagnostic accuracy of phosphorylated tau217 in detecting Alzheimer's disease pathology among cognitively impaired and unimpaired: a systematic review and meta-analysis[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(2): e14458.

[17] Gebril NM, Elettreby AM, Younis AH, et al. From cerebrospinal fluid to blood draw: plasma p-Tau217 as a non-invasive biomarker for Alzheimer's disease: a fagan nomogram-based meta-analytic study[J]. Mol Neurobiol, 2026, 63(1): 606.

[18] Drug Instructions for KISUNLA (donanemab-azbt injection, solution) [EB/OL]. (2025-07-01) [2026-05-20]. https://nctr-crs. fda. gov/fdalabel/services/spl/set-ids/190352d4-ef62-4679-b4fa-e846e2766afa/spl-doc hl=donanemab-azbt.

[19] Drug Instructions for LEQEMBI (lecanemab injection, solution) [EB/OL]. (2026-01-01) [2026-05-20]. https://nctr-crs. fda. gov/fdalabel/services/spl/set-ids/9d1ff786-e577-410a-a273-c4d7d0e4e975/spl-doc?hl=lecanemab.

[20] Arai H, Aiba S, Arai R. Safety of switching from lecanemab to donanemab in 20 consecutive patients with Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2025, 107(2): 494-495.

(收稿：2026-08-09；修回：2026-09-20；录用：2026-10-10)

(责任编辑：曾 玲)

本文引用格式：

舒俊，魏文石. 抗Aβ单克隆抗体类序贯治疗经验性方案解读[J]. 重庆医科大学学报，XXXX，XX(XX)：1-6.