

探索Lecanemab与无创神经调控技术在阿尔茨海默病源性MCI治疗中的协同作用：一项综述

李卓岭, 杨东东*

成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月14日

摘要

阿尔茨海默病(AD)是高发神经退行性疾病, 轻度认知障碍(MCI)作为疾病早期阶段, 是临床干预的关键窗口期。现阶段AD治疗手段以对症处理为主, 尚无有效逆转病程的方案, 单一疗法存在明显局限。靶向 β -淀粉样蛋白的单克隆抗体Lecanemab可清除脑部病理沉积物、延缓疾病进展; 经颅磁刺激、经颅直流电刺激等无创神经调控技术, 能够调节脑神经网络活动、改善认知功能。本文系统梳理AD及AD源性MCI的流行病学特征、主流发病机制、临床诊断标准, 分别阐述Lecanemab的药理作用、临床疗效与安全性, 以及各类无创神经调控技术的应用现状。在此基础上分析两类疗法的潜在协同机制: Lecanemab作用于病理层面改善脑内微环境, 无创神经调控技术作用于功能层面修复神经活动, 二者可形成互补效应。本文进一步在挑战与展望部分构建2 × 2析因设计的假设性临床试验方案, 明确入排标准、分层干预方案、多维度结局指标与全程安全性监测体系, 具象化联合治疗的临床实施路径。目前二者联合应用的研究仍处于空白阶段, 联合治疗的作用机制、远期疗效与安全性仍需大量临床试验验证。本文旨在为AD源性MCI的综合治疗提供新思路, 为后续基础研究与临床实践提供参考。

关键词

阿尔茨海默病, 轻度认知障碍, Lecanemab, 无创神经调控, 协同作用

Explore the Synergistic Effect of Lecanemab and Non-Invasive Neuromodulation Technology in the Treatment of Alzheimer's Disease-Related MCI: A Review

Zhuoling Li, Dongdong Yang*

Department of Neurology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 李卓岭, 杨东东. 探索 Lecanemab 与无创神经调控技术在阿尔茨海默病源性 MCI 治疗中的协同作用: 一项综述[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 262-272. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54248

Received: July 13, 2026; accepted: August 6, 2026; published: August 14, 2026

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a prevalent neurodegenerative disease. Mild Cognitive Impairment (MCI), as the early stage of AD, is a critical window for clinical intervention. Current treatments for AD mainly relieve symptoms, and there is no effective therapy to reverse the disease progression, while single treatment strategies have obvious limitations. Lecanemab, a monoclonal antibody targeting β -amyloid protein, can clear pathological deposits in the brain and delay the progression of AD. Non-invasive neuromodulation technologies such as transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation can regulate the activity of brain neural networks and improve cognitive function. This paper systematically reviews the epidemiological characteristics, mainstream pathogenesis and clinical diagnostic criteria of AD and AD-related MCI, and expounds the pharmacological effects, clinical efficacy and safety of Lecanemab, as well as the application status of various non-invasive neuromodulation technologies. On this basis, the potential synergistic mechanism of the two types of therapies is analyzed: Lecanemab improves the intracerebral micro-environment at the pathological level, and non-invasive neuromodulation technology repairs neural activity at the functional level, and the two can produce complementary effects. A hypothetical clinical trial protocol with 2×2 factorial design is constructed in the challenge and prospect section, specifying enrollment criteria, hierarchical intervention regimens, multi-dimensional outcome indicators and full-process safety monitoring plan, to concretize the implementation path of combined therapy. At present, researches on their combined application are still blank, and the mechanism, long-term efficacy and safety of combined treatment need to be verified by a large number of clinical trials. This study aims to provide new ideas for the comprehensive treatment of AD-related MCI and offer references for subsequent basic research and clinical practice.

Keywords

Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Lecanemab, Non-Invasive Neuromodulation, Synergistic Effect

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)的早期阶段,轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)的出现标志着患者认知功能的微妙变化,这一阶段为干预和治疗提供了关键时机。AD的病因和发病机制复杂,目前相关主流假说包括淀粉样蛋白异常沉积学说、tau蛋白过度磷酸化学说、神经炎症学说、胆碱能神经异常学说、基因遗传异常学说等,近年小胶质细胞功能异常、神经血管单元损伤、细胞内蛋白稳态失衡等相关假说也逐步被提出[1][2]。尽管AD治疗研究已取得一定进展,但病理机制尚未完全阐明,仍制约着新型治疗策略的研发。同时AD早期症状易与正常老化、其他类型痴呆相混淆,早期诊断难度较大,多数患者确诊时已处于疾病晚期。

当前AD治疗多以缓解临床症状为主,缺乏能够阻断或逆转病理改变的手段。受临床表型与生物学特征异质性影响,单一治疗方案难以适用于全部患者,现有治疗体系存在显著短板。近年来,靶向 β -淀粉样蛋白的单克隆抗体Lecanemab问世,为干预AD病理进程提供了新方向[3]。与此同时,经颅磁刺激

(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)等无创神经调控技术, 凭借调节脑网络、改善认知的作用受到广泛关注。

本文为综述研究, 旨在探讨 Lecanemab 与无创神经调控技术在 AD 源性 MCI 治疗中的潜在协同价值。Lecanemab 可清除脑内 β -淀粉样蛋白沉积, 延缓 AD 病理进展; 无创神经调控技术可调节脑功能, 改善患者认知能力与日常生活能力。两类疗法联合或可形成互补效应。本文整合现有研究数据, 分析联合方案的疗效与安全性, 以期 AD 源性 MCI 的临床治疗与科研工作提供参考。

2. 流行病学

阿尔茨海默病作为慢性进行性神经退行性疾病, 已成为全球重点公共卫生问题。我国 60 岁及以上人群认知障碍患病率达 15.5%, 受累人群约 3877 万人; 其中痴呆患病率为 6.0%, 阿尔茨海默病占比 3.9% [4]。痴呆发病率自 65 岁后随年龄增长显著升高, 伴随人口老龄化加剧, 全球 AD 患者数量将持续攀升, 医疗与照护负担不断加重[5]。有研究预测, 全球痴呆相关经济成本将于 2030 年达到 2.54 万亿美元, 2040 年升至 4.83 万亿美元, 2050 年达到 9.12 万亿美元[6], 不仅给患者家庭带来经济与精神压力, 也对公共卫生体系与财政造成巨大挑战。

MCI 是 AD 的早期阶段, 也是早期干预的黄金时期, 有效干预可延缓病程、提升患者生活质量、降低社会长期负担。我国 MCI 患病率约 15.5%, 患病规模约 3877 万人[7]。及时识别并干预 MCI, 能够延缓 MCI 向 AD 痴呆转化, 对优化 AD 整体治疗方案、改善疾病预后具有重要意义。

3. 发病机制

3.1. 淀粉样蛋白级联假说

AD 病理机制尚未完全明确, 淀粉样蛋白级联假说是目前认可度最高的主流理论。1988 年 Glenner 和 Wong 证实 β 淀粉样蛋白($A\beta$)是 AD 脑内淀粉样斑块的核心组分[8], 1991 年 Hardy 与 Allsop 正式提出淀粉样蛋白级联假说[9]。 $A\beta$ 由淀粉样前体蛋白(APP)经 β -分泌酶、 γ -分泌酶依次裂解生成。 β -分泌酶(BACE1)于 APP 的 N 端完成切割, 产生分泌型 APP- β 与膜结合 C99 片段; 随后 γ -分泌酶复合物结合 C99 并完成膜内切割, 依次生成不同长度肽段, 最终释放 $A\beta$ [10]-[12]。

$A\beta$ 易聚集形成寡聚体、原纤维, 形成 β -折叠结构, 其中 $A\beta_{42}$ 疏水性更强, 聚集能力更为突出。 $A\beta$ 异常沉积可通过多种途径损伤脑功能: 一方面直接产生神经毒性, 损伤神经元, 激活小胶质细胞与星形胶质细胞, 诱发慢性神经炎症; 另一方面 $A\beta$ 寡聚体可嵌入神经元细胞膜, 改变膜通透性, 诱发氧化应激与线粒体功能异常, 破坏突触功能。此外, $A\beta$ 聚集还会促进 tau 蛋白过度磷酸化, 诱导神经原纤维缠结形成, 造成神经元凋亡与轴突运输障碍, 进一步加重认知损伤。

有研究指出, $A\beta$ 沉积负荷与认知功能下降程度关联性较弱[13], 但 $A\beta$ 启动的下游病理反应, 如神经炎症、氧化应激、tau 蛋白过度磷酸化等, 仍是认知衰退的核心诱因。 $A\beta$ 沉积作为 AD 病程早期始动事件, 与其他病理机制联系紧密。

既往多款靶向 $A\beta$ 的单克隆抗体, 如 bapineuzumab、solanezumab、Aducanumab、Crenezumab、Gantenerumab 等, 均因临床疗效不足、不良反应明显等问题终止临床试验[14]-[17]。而 Lecanemab 的 III 期多中心、双盲、安慰剂对照临床试验结果显示, 该药物可有效延缓早期 AD 患者认知与功能衰退, 在 CDR-SB、ADAS-cog14 等多项评价指标中均表现出积极作用[3], 成为靶向 $A\beta$ 治疗领域的突破性药物。

3.2. Tau 蛋白过度磷酸化学说

Tau 蛋白属于微管相关蛋白, 可维持微管结构稳定, 保障神经元形态与生理功能。在 AD 病理状态

下, tau 蛋白发生过度磷酸化(P-tau), 脱离微管并聚集形成成对螺旋丝与神经原纤维缠结[18]。P-tau 可在脑内跨神经元播散, 病变由内嗅皮层逐步蔓延至海马体及其他脑区, 诱发突触毒性、神经元死亡, 阻碍神经轴突物质运输[19][20]。现有研究证实, 过度磷酸化 tau 蛋白是 AD 神经变性的主要驱动因素, P-tau 蓄积可作为认知障碍的预测指标, 而 A β 沉积会加剧 tau 蛋白相关病理损伤[21]。

3.3. ApoE

载脂蛋白 E (ApoE) 主要参与脂质转运, 在肝脏与脑组织中高表达, 脑内以星形胶质细胞为主要表达场所。ApoE 基因多态性与 AD 发病风险密切相关: 携带单个 ApoE ϵ 4 等位基因, AD 相关 A β 负荷风险提升 3~4 倍; 双拷贝 ApoE ϵ 4 可使风险升高至 12 倍。ApoE ϵ 4 携带者脑内淀粉样蛋白出现更早、累积速度更快[22]。与之相反, ApoE ϵ 2 等位基因对 AD 神经病理改变具有保护作用, 该基因型人群脑内 A β 斑块负荷更低[23][24]。

ApoE 可直接结合可溶性与纤维状 A β , 不同亚型作用存在差异: 相较于 ApoE2、ApoE3, ApoE4 会加速 A β 寡聚化与纤维化, 降低 A β 清除效率[22][25][26]。ApoE 还可通过多种途径介导突触损伤, 其蛋白空间构象差异会影响酶解过程, 产生毒性片段。同时 ApoE 亚型可调控小胶质细胞表型, ApoE ϵ 4 会诱导小胶质细胞呈现促炎表型, 降低其对 A β 的吞噬能力, 间接加重 tau 蛋白病理损伤[27]-[29]。

3.4. 其他学说

胆碱能神经异常学说是最早提出的 AD 发病机制假说, AD 患者及老年人群普遍存在胆碱能神经元缺失[30], 目前胆碱酯酶抑制剂仍是 AD 对症治疗的一线药物。随着研究深入, 睡眠结构紊乱、病毒感染诱发神经炎症、肠道菌群失衡等新型假说相继被提出[31]-[33]。上述假说丰富了 AD 多因素发病机制理论, 但多数仍处于理论阶段, 尚需基础实验与临床试验进一步验证, 其分子机制、病理关联及临床应用价值也是未来研究的重点方向。

4. AD 源性 MCI 的诊断

本文参照《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024》开展相关论述, 该共识同时参考 NIA-AA AD 诊断指南及 2021 年相关专家共识标准[1]。临床诊断流程如下: 首先结合神经心理学测试结果、日常生活能力(ADL)评估判断受试者是否符合 MCI 诊断标准, 未达到 MCI 标准者需持续随访; 对确诊 MCI 患者, 结合病史、体格检查及辅助检查完成病因学诊断。指南建议, 首诊确诊 MCI 的患者至少随访 1 年。

5. Lecanemab 仑卡奈单抗

5.1. Lecanemab 的药理学特性和作用机制

仑卡奈单抗(Lecanemab)为全人源化 IgG1 单克隆抗体, 可特异性结合可溶性及聚集态 A β , 对 AD 病理毒性最强的聚集型 A β 具有高度选择性[3]。该药物由卫材公司研发, 联合 BioArctic、Biogen 共同推进临床研究。既往多款靶向 A β 单克隆抗体均因疗效或安全性问题终止研发, 而 Lecanemab 凭借 Clarity ADIII 期临床试验的阳性结果, 于 2023 年 1 月在美国获批, 用于治疗早期 AD 及 AD 源性 MCI [34]-[36]。

5.2. Lecanemab 在临床试验中的效果和安全性

Clarity AD 试验数据显示: 随访 18 个月后, Lecanemab 组 CDR-SB 评分较安慰剂组降低 0.45 (95% CI: -0.67~-0.23, $P < 0.001$); PET 检测提示药物组脑内淀粉样蛋白负荷平均下降 59.1 centiloids, 安慰剂组上升 3.64 centiloids ($P < 0.001$)。在 ADAS-cog14、ADCOMS、ADCS-MCI-ADL 等次要评价指标中,

Lecanemab 组均表现出显著优势, 组间差异均具有统计学意义[3] [37]。

安全性数据显示, Lecanemab 整体耐受性尚可, 但存在两类主要不良反应: 淀粉样蛋白相关成像异常 (ARIA) 与输液反应。III 期研究结果显示, 13.6% 受试者出现 ARIA 伴脑水肿 (ARIA-E), 其中 3.3% 为有症状病例; 18.5% 受试者出现 ARIA 伴出血 (ARIA-H), 有症状 ARIA-H 发生率为 1.7%, 多数出血为微出血或浅表铁质沉着[38]。

5.3. Lecanemab 临床局限性与现实问题

相较于既往靶向 $A\beta$ 药物, Lecanemab 在清除病理沉积物、延缓认知衰退方面疗效更优, 不良反应多出现于治疗初期, 且以轻、中度为主, 长期用药耐受性较好, 适用于 AD 长期干预。

该药物同时存在明显局限性: 18 个月随访中 CDR-SB 评分仅下降 0.45, 仅能将认知衰退速度延缓 3~4 个月, 该改善幅度虽达到试验预设最小临床差异, 但远低于真实世界判定标准, 患者及照护者难以主观感知疗效, 其临床实际价值存在争议[39]-[41]。试验受试者中位年龄为 71 岁, 而临床 AD 源性 MCI、轻度 AD 患者中位年龄多为 85 岁, 高龄人群生存期有限, 难以验证药物长期疗效。此外, 目前仅有单项大型 III 期试验数据, 药物真实世界风险仍被低估, 远期疗效、对 MCI 向痴呆转化的阻断作用, 仍需更长周期、更大样本量的研究验证[42]。同时药物治疗费用高昂, 会加重社会医疗负担。

6. 无创神经调控技术在 AD 中的应用

6.1. 主流无创神经调控技术的特征与临床证据等级

无创脑刺激技术 (NIBS) 属于非侵入式神经调控手段, 主流技术包括重复经颅磁刺激 (rTMS)、经颅直流电刺激 (tDCS)、经颅交流电刺激 (tACS) 等[43] [44], tDCS 通过头皮电极施加 1~2 mA 微弱直流电, 改变神经元静息膜电位, 作用于皮层及皮层下脑区, 调节脑网络功能[45]。tACS 通过施加交变电场调制神经网络活动, 可增强大脑生理性慢振荡, 优化神经环路同步性[46], 各类技术的物理机制、作用深度、临床证据等级存在显著差异, 与 Lecanemab 联合应用时也具备不同的适配性特征。

6.1.1. 重复经颅磁刺激 (rTMS)

rTMS 依托电磁感应原理, 通过脉冲磁场在脑内诱发感应电流, 可无创性改变大脑皮层神经元兴奋性, 高频刺激 (≥ 5 Hz) 提升皮层兴奋性, 低频刺激 (≤ 1 Hz) 抑制皮层兴奋性, 作用深度可达皮层下 2~3 cm。该技术空间定位精度较高, 可精准靶向特定脑功能区, 诱导长时程增强 (LTP) 样神经可塑性效应, 是目前认知障碍领域研究最充分的 NIBS 技术。

临床证据等级: 现有多项随机对照试验 (RCT) 与荟萃分析证实, rTMS 可显著改善 AD 源性 MCI 及轻度 AD 患者的整体认知功能、情景记忆与执行功能, 证据等级为中等强度; 联合认知训练时疗效进一步提升, 且远期维持效应优于单一刺激。2023 年一项纳入 23 项 RCT 的荟萃分析显示, rTMS 干预后 AD 患者 MMSE 评分较对照组平均提升 1.82 分, 对 MCI 人群的改善幅度更为显著[47]。

与 Lecanemab 联合的优劣势: 优势在于空间靶向性强, 可精准作用于 AD 病理损伤的核心脑网络节点, 与 Lecanemab 的病理清除效应形成“病理-环路”的精准协同; 刺激参数可个体化调整, 适配不同疾病阶段患者。劣势在于设备成本较高、操作需专业人员实施, 难以实现家庭化长期干预; 高频刺激存在诱发癫痫的极低风险, 与 $A\beta$ 清除引发的脑内微环境改变叠加时, 出血与兴奋性毒性风险需进一步验证。

6.1.2. 经颅直流电刺激 (tDCS)

tDCS 通过头皮电极施加 1~2 mA 的微弱恒定直流电, 阳极刺激提升神经元静息膜电位、增强兴奋性,

阴极刺激则降低兴奋性, 主要通过调节皮层兴奋性、改善脑网络连接发挥作用, 作用深度相对较浅, 空间分辨率较低。

临床证据等级: tDCS 在 AD 与 MCI 领域的研究数量较多, 但研究异质性较强, 整体证据等级为低至中等强度。多项研究显示阳极 tDCS 作用于左侧背外侧前额叶时, 可改善患者工作记忆、注意力与日常生活能力; 联合认知训练时对语言功能的改善效应更为稳定, 但单一干预的长期疗效存在争议[47] [48]。

与 Lecanemab 联合的优劣势: 优势在于安全性极高、不良反应极轻微(仅偶见头皮刺痛、发红), 设备便携、成本低廉, 可实现居家长期维持治疗, 与 Lecanemab 的长周期给药模式高度适配, 可作为药物基础上的长期维持增效手段。劣势在于空间定位精度不足, 难以精准靶向深部脑区; 刺激效应个体差异较大, 疗效稳定性弱于 rTMS。

6.1.3. 经颅交流电刺激(tACS)

tACS 通过施加特定频率的交变电场, 以节律性调制神经元膜电位, 诱导脑电活动与刺激频率同步化, 从而调控脑网络振荡特征。其中 40 Hz γ 频段刺激可激活小胶质细胞吞噬功能、促进 $A\beta$ 清除, 慢波振荡刺激可改善记忆巩固, 是 AD 领域最具潜力的新兴 NIBS 技术。

临床证据等级: tACS 在 AD 领域的研究尚处于早期阶段, 以动物实验与小样本探索性研究为主, 临床证据等级较低。动物实验证实 40 Hz tACS 可减少 AD 模型小鼠脑内 $A\beta$ 负荷、改善海马神经活动与记忆能力[49]; 人体小样本研究显示其可轻度改善 MCI 患者的情景记忆, 但缺乏大样本 RCT 验证。

与 Lecanemab 联合的优劣势: 优势在于可通过节律调控直接干预 $A\beta$ 清除的生理过程, 与 Lecanemab 的靶向清除作用形成病理层面的协同增效; 慢波振荡刺激可改善睡眠与记忆巩固, 弥补药物对功能症状改善不足的短板。劣势在于临床证据匮乏, 最优刺激频率、时长与靶点尚未明确; 作用机制复杂, 与药物联用的叠加效应与风险尚不清晰。

6.2. 基于 AD 神经网络病理的刺激靶点假说

6.2.1. AD 早期默认模式网络(DMN)的病理损伤特征

默认模式网络(Default Mode Network, DMN)是大脑静息状态下活动度最高的脑功能网络, 核心节点包括后扣带回皮层/楔前叶(PCC/PreCun)、内侧前额叶皮层(mPFC)、双侧角回及海马结构, 主要负责自我参照加工、情景记忆提取与认知默认加工。

AD 病理进程中, DMN 是最早受损的脑网络之一, 且损伤出现于临床症状之前。 $A\beta$ 沉积最早且最显著地分布于 DMN 核心脑区, 尤其是后扣带回与楔前叶; $A\beta$ 寡聚体可破坏 DMN 节点间的功能连接, 导致网络同步性异常、功能连接下降, 进而引发情景记忆减退等早期认知症状。后续 tau 蛋白病理也沿 DMN 环路进行跨脑区播散, 进一步加剧网络崩溃与认知衰退。因此, DMN 是 AD 源性 MCI 阶段神经调控干预的核心靶网络, 针对其关键节点进行调控可直接修复早期网络损伤, 阻断病理播散。

6.2.2. 核心刺激靶点选择与理论依据

基于 AD 早期 DMN 损伤的病理特征, 结合不同 NIBS 技术的作用特点, 本文提出两类核心刺激靶点假说:

假说一: 双侧背外侧前额叶(DLPFC)为基础认知调控靶点选择左侧 DLPFC (BA9/46 区)作为阳极刺激(tDCS)或高频 rTMS 靶点, 右侧 DLPFC 可搭配低频抑制。理论依据: ① DLPFC 是执行功能、工作记忆的核心脑区, AD 早期即出现功能减退, 调控该脑区可直接改善患者注意力、执行功能与日常任务处理能力; ② DLPFC 与 DMN 存在功能拮抗关系, 增强 DLPFC 兴奋性可间接调节 DMN 的过度失连接, 重塑脑网络平衡; ③ 该脑区颅骨较薄、刺激易到达, 各类 NIBS 技术均可有效作用, 安全性高, 是目前认知

障碍 NIBS 研究中应用最广泛的靶点, 临床可重复性强。

假说二: 后扣带回/楔前叶(PCC/PreCun)为精准病理靶向靶点选择 PCC/PreCun 作为精准调控靶点, 采用深部 rTMS 或高精度 tDCS 进行干预。理论依据: ① PCC/PreCun 是 DMN 的核心枢纽, 也是 AD 早期 A β 沉积负荷最高、功能连接下降最显著的脑区, 直接调控该节点可最大程度修复 DMN 网络功能; ② 该脑区与海马结构存在紧密纤维连接, 调控 PCC 可间接改善海马神经可塑性, 促进情景记忆巩固; ③ Lecanemab 清除 A β 后, 该脑区病理负荷下降、神经元存活状态改善, 此时施加神经调控可更有效地诱导神经可塑性, 实现“病理改善后功能强化”的协同效应。

此外, 针对 40 Hz tACS 技术, 可提出全脑 γ 节律调控靶点假说, 通过多通道刺激同步诱导全脑 γ 振荡, 协同 Lecanemab 增强小胶质细胞吞噬功能, 进一步加速 A β 清除。

7. Lecanemab 与无创神经调控技术的协同作用

Lecanemab 靶向清除脑内 A β 斑块, 从病理层面延缓 AD 进展, 但无法修复已受损的神经功能。无创神经调控技术通过调节皮层神经兴奋性、优化脑网络同步性, 从功能层面改善认知损伤, 二者作用靶点与机制互补。

A β 沉积诱发的神经炎症、细胞膜损伤、物质代谢异常等病理改变, 会破坏血脑屏障(BBB), 且 BBB 损伤早于 AD 临床症状出现, 并随病情进展持续加重。Lecanemab 可减少 A β 沉积, 减轻 BBB 损伤; 现有研究提示, NIBS 同样具备保护血脑屏障的潜在作用[50]。两类疗法可共同改善脑内微环境, 形成病理 + 功能双重干预的协同模式。

从不同技术维度看, rTMS 凭借精准靶向性, 可与 Lecanemab 形成“精准病理清除 + 精准环路修复”的高阶协同, 适用于认知损伤较局限、脑区定位明确的 MCI 患者; tDCS 凭借高安全性与居家适配性, 可作为 Lecanemab 基础治疗后的长期维持增效手段, 延缓疾病进展; tACS 则可通过 γ 节律调控增强 A β 清除效率, 与 Lecanemab 在病理层面形成叠加效应, 进一步提升病理干预强度。三类技术可根据患者疾病阶段、认知损伤特征与治疗需求进行个体化选择, 构建分层联合治疗体系。

8. 挑战与展望

8.1. 当前研究面临的核心挑战

目前 Lecanemab 与无创神经调控联合治疗 AD 源性 MCI 的研究仍处于空白阶段, 二者联合应用面临多方面挑战: 第一, 联合治疗的分子与环路机制尚不明确, Lecanemab 改善脑内微环境后, 神经调控诱导神经可塑性的效率、最佳时间窗与剂量效应关系均缺乏基础研究支撑; 第二, 不同 NIBS 技术的最优参数、刺激靶点与治疗周期尚未形成统一标准, 研究异质性强, 难以形成可推广的联合方案; 第三, AD 患者存在显著的病理异质性, A β 负荷、tau 蛋白播散程度、ApoE 基因型均会影响药物与神经调控的疗效, 联合治疗的获益人群尚不清晰; 第四, 联合治疗的长期安全性有待验证, 尤其是 Lecanemab 引发的 ARIA 风险与神经调控的叠加效应, 高龄、ApoE ϵ 4 纯合子等高风险人群的安全阈值尚未明确。

8.2. 未来研究方向与假设性临床试验方案

针对上述挑战, 未来需先开展基础研究明确联合治疗的协同机制, 再通过高质量临床试验验证疗效与安全性。为具象化联合治疗的临床实施路径, 本文设计一项针对 AD 源性 MCI 人群的 2 $\times$ 2 析因设计随机双盲安慰剂对照临床试验方案, 具体如下。

8.2.1. 研究设计

采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照、2 $\times$ 2 析因设计, 将受试者按 1:1:1:1 比例随机分为 4 组: 安

安慰剂 + 假刺激组、Lecanemab + 假刺激组、安慰剂 + 真 NIBS 组、Lecanemab + 真 NIBS 组。总干预周期 12 个月, 随访周期 18 个月。析因设计可同时评价 Lecanemab、NIBS 的独立效应, 以及二者的交互协同效应, 高效验证联合治疗的增效价值。

8.2.2. 研究对象

纳入标准: ① 年龄 55~80 岁, 性别不限; ② 符合《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024》中 AD 源性 MCI 诊断标准; ③ 脑脊液或 PET 证实存在脑内 A β 病理阳性; ④ CDR-SB 评分 0.5~1.0 分, MMSE 评分 24~30 分; ⑤ 视力、听力可配合神经心理测评与神经调控干预; ⑥ 受试者或法定监护人签署知情同意书。

排除标准: ① 其他类型痴呆或继发性认知障碍; ② 颅内出血、脑肿瘤、癫痫病史或其他严重神经系统疾病; ③ 严重心、肝、肾功能不全, 或出血倾向疾病; ④ 体内有金属植入物、心脏起搏器等 rTMS/tDCS 禁忌证; ⑤ 近 3 个月内接受过其他 AD 疾病修饰药物治疗或神经调控干预; ⑥ 严重脑血管病患者。ApoE ϵ 4 纯合子可纳入但需分层分析。

计划纳入样本量 240 例, 按 10%脱落率计算, 最终有效样本量不低于 216 例。

8.2.3. 干预方案

药物干预: 试验组采用标准 Lecanemab 给药方案, 初始剂量 10 mg/kg, 每 2 周静脉输注 1 次, 滴定至维持剂量 10 mg/kg 每 2 周 1 次, 全程共给药 26 次; 对照组输注等量安慰剂, 输注流程与频次与试验组完全一致, 设盲给药。

神经调控干预: 优先选择 rTMS 作为核心干预技术, 方案为: 高频 rTMS (10 Hz) 作用于左侧背外侧前额叶, 刺激强度为 80%运动阈值, 每次 20 min, 每周 5 次, 连续 4 周为 1 个诱导疗程; 之后进入维持阶段, 每周 2 次, 持续 11 个月。对照组采用假刺激, 使用同款设备但线圈翻转, 仅产生皮肤触觉刺激无有效磁刺激, 操作流程与真刺激完全一致, 实现操作者与受试者双盲。若选择 tDCS 方案, 则为阳极左侧 DLPFC、阴极右侧眶上区, 电流强度 2 mA, 每次 30 min, 干预频次与周期同 rTMS 方案。

联合治疗时序: 先启动 Lecanemab 给药, 第 4 次给药(第 8 周)后开始同步神经调控干预, 此时脑内 A β 负荷已开始下降, 脑内微环境初步改善, 神经调控的可塑性诱导效率更高。

8.2.4. 结局评价指标

主要结局指标: 干预 12 个月时 CDR-SB 评分较基线的变化值, 评价联合治疗对认知功能衰退的延缓效应。

次要结局指标: ① 认知功能量表: ADAS-cog14、MMSE、MoCA、ADCS-MCI-ADL 评分较基线的变化; ② 生物标志物: 脑脊液 A β 42/40 比值、磷酸化 tau 蛋白(P-tau181, P-tau217)浓度变化, 血浆神经丝轻链蛋白(NfL)水平变化; ③ 脑影像指标: PET 检测脑内淀粉样蛋白负荷变化, 静息态 fMRI 检测 DMN 功能连接强度变化, 结构 MRI 检测海马体积萎缩速率; ④ 远期结局: 18 个月随访时 MCI 向 AD 痴呆的转化率。

8.2.5. 安全性监测计划

建立全程分层安全性监测体系: ① 每次给药前完成血常规、肝肾功能、凝血功能检测; ② 每 3 个月完成头颅 MRI 检查, 监测 ARIA-E(脑水肿)、ARIA-H(微出血、浅表铁质沉着)的发生情况, 出现 ARIA 时按严重程度暂停给药或调整剂量; ③ 每次神经调控干预前后记录不良反应, 包括头痛、头晕、头皮不适、癫痫发作等; ④ 设置独立的数据安全监查委员会(DSMB), 定期审阅安全性数据, 出现严重不良事件时及时启动评估与方案调整。

9. 总结

本文综述了 Lecanemab 与无创神经调控技术在 AD 源性 MCI 治疗中的应用及潜在协同价值。Lecanemab 可有效清除脑内 A β 斑块, 延缓 AD 病理进程, 但临床改善幅度有限、费用高昂, 不良反应与远期疗效仍需持续观察。无创神经调控技术安全性高, 可改善患者多项认知功能, 但作用机制尚不明确。

两类疗法作用机制互补, 均可对受损血脑屏障产生保护作用, 理论上具备协同治疗基础, 但目前缺乏直接研究证据。未来研究需重点开展联合方案的疗效、安全性评价, 深入解析协同作用分子机制, 探索不同疾病分期下的最优干预模式, 为 AD 源性 MCI 提供更科学、有效的综合治疗策略。

致 谢

感谢相关领域学者的前期研究成果, 为本综述的撰写提供了重要参考。感谢学习过程中师长、同学给予的帮助与建议, 同时感谢家人一直以来的支持与关怀。

基金项目

四川省中医药管理局科学技术研究项目(2024zd013)。

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, 陈晓春, 潘晓东, 等. 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] 张赫, 郑焱. β 淀粉样蛋白级联假说相关的阿尔茨海默病发病机制及防治策略研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(5): 702-708.
- [3] van Dyck, C.H., Swanson, C.J., Aisen, P., Bateman, R.J., Chen, C., Gee, M., *et al.* (2023) Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **388**, 9-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948>
- [4] Jia, L.F., Quan, M.N., Fu, Y., *et al.* (2020) Dementia in China: Epidemiology, Clinical Management, and Research Advances. *The Lancet Neurology*, **19**, 81-92. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30290-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30290-x)
- [5] Xu, J., Wang, J., Wimo, A., Fratiglioni, L. and Qiu, C. (2017) The Economic Burden of Dementia in China, 1990-2030: Implications for Health Policy. *Bulletin of the World Health Organization*, **95**, 18-26. <https://doi.org/10.2471/blt.15.167726>
- [6] Jia, J.P., Wei, C.B., Chen, S.Q., *et al.* (2018) The Cost of Alzheimer's Disease in China and Re-Estimation of Costs Worldwide. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.006>
- [7] Jia, L.F., Du, Y.F., Chu, L., *et al.* (2020) Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Public Health*, **5**, e661-e671. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30185-7)
- [8] Glenner, G.G. and Wong, C.W. (1988) Alzheimer's Disease: Initial Report of the Purification and Characterization of a Novel Cerebrovascular Amyloid Protein. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, **2**, 134. <https://doi.org/10.1097/00002093-198802020-00010>
- [9] Hardy, J. and Allsop, D. (1991) Amyloid Deposition as the Central Event in the Aetiology of Alzheimer's Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **12**, 383-388. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-v](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v)
- [10] Long, J.M. and Holtzman, D.M. (2019) Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, **179**, 312-339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- [11] Vassar, R., Bennett, B.D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E.A., Denis, P., *et al.* (1999) β -Secretase Cleavage of Alzheimer's Amyloid Precursor Protein by the Transmembrane Aspartic Protease BACE. *Science*, **286**, 735-741. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.735>
- [12] Voytyuk, I., De Strooper, B. and Chávez-Gutiérrez, L. (2018) Modulation of γ - and β -Secretases as Early Prevention against Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, **83**, 320-327. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.001>
- [13] Nelson, P.T., Alafuzoff, I., Bigio, E.H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N.J., *et al.* (2012) Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes with Cognitive Status: A Review of the Literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **71**, 362-381. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31825018f7>
- [14] Salloway, S., Sperling, R., Fox, N.C., Blennow, K., Klunk, W., Raskind, M., *et al.* (2014) Two Phase 3 Trials of

- Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **370**, 322-333. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1304839>
- [15] Honig, L.S., Vellas, B., Woodward, M., Boada, M., Bullock, R., Borrie, M., *et al.* (2018) Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **378**, 321-330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1705971>
- [16] Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P.H., Williams, L., Maier, M., *et al.* (2016) The Antibody Aducanumab Reduces A β Plaques in Alzheimer's Disease. *Nature*, **537**, 50-56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
- [17] Ostrowitzki, S., Lasser, R.A., Dorflinger, E., Scheltens, P., Barkhof, F., Nikolcheva, T., *et al.* (2017) A Phase III Randomized Trial of Gantenerumab in Prodromal Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, **9**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0318-y>
- [18] Spillantini, M.G. and Goedert, M. (2013) Tau Pathology and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 609-622. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70090-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70090-5)
- [19] 闫丽爽, 李全, 张健, 等. 小檗碱防治阿尔茨海默病作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 195-201.
- [20] He, Z.H., Guo, J.L., McBride, J.D., *et al.* (2018) Amyloid- β Plaques Enhance Alzheimer's Brain Tau-Seeded Pathologies by Facilitating Neuritic Plaque Tau Aggregation. *Nature Medicine*, **24**, 29-38. <https://doi.org/10.1038/nm.4443>
- [21] Hanseeuw, B.J., Betensky, R.A., Jacobs, H.I.L., Schultz, A.P., Sepulcre, J., Becker, J.A., *et al.* (2019) Association of Amyloid and Tau with Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. *JAMA Neurology*, **76**, 915-924. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>
- [22] Liu, C.C., Zhao, N., Fu, Y., *et al.* (2017) ApoE4 Accelerates Early Seeding of Amyloid Pathology. *Neuron*, **96**, 1024-1032.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.013>
- [23] Reiman, E.M., Arboleda-Velasquez, J.F., Quiroz, Y.T., *et al.* (2020) Exceptionally Low Likelihood of Alzheimer's Dementia in APOE2 Homozygotes from a 5,000-Person Neuropathological Study. *Nature Communications*, **11**, Article No. 667.
- [24] Serrano-Pozo, A., Qian, J., Monsell, S.E., Betensky, R.A. and Hyman, B.T. (2015) APOE ϵ 2 Is Associated with Milder Clinical and Pathological Alzheimer Disease. *Annals of Neurology*, **77**, 917-929. <https://doi.org/10.1002/ana.24369>
- [25] Hashimoto, T., Serrano-Pozo, A., Hori, Y., Adams, K.W., Takeda, S., Banerji, A.O., *et al.* (2012) Apolipoprotein E, Especially Apolipoprotein E4, Increases the Oligomerization of Amyloid β Peptide. *The Journal of Neuroscience*, **32**, 15181-15192. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1542-12.2012>
- [26] Hori, Y., Hashimoto, T., Nomoto, H., Hyman, B.T. and Iwatsubo, T. (2018) Role of Apolipoprotein E in β -Amyloidogenesis: Isoform-Specific Effects on Protofibril to Fibril Conversion of A β *in Vitro* and Brain A β Deposition *in Vivo*. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, Article 7267. <https://doi.org/10.1074/jbc.aac118.003576>
- [27] Serrano-Pozo, A., Das, S. and Hyman, B.T. (2021) APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet Neurology*, **20**, 68-80. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30412-9)
- [28] Lin, Y.T., Seo, J., Gao, F., *et al.* (2018) APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types. *Neuron*, **98**, 1141-1154.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.008>
- [29] Buciu, M., Wennberg, A.M., Weigand, S.D., Murray, M.E., Senjem, M.L., Spychalla, A.J., *et al.* (2020) Effect Modifiers of TDP-43-Associated Hippocampal Atrophy Rates in Patients with Alzheimer's Disease Neuropathological Changes. *Journal of Alzheimer's Disease*, **73**, 1511-1523. <https://doi.org/10.3233/jad-191040>
- [30] Wu, J., Ishikawa, M., Zhang, J. and Hashimoto, K. (2010) Brain Imaging of Nicotinic Receptors in Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, **2010**, 1-11. <https://doi.org/10.4061/2010/548913>
- [31] Irwin, M.R. and Vitiello, M.V. (2019) Implications of Sleep Disturbance and Inflammation for Alzheimer's Disease Dementia. *The Lancet Neurology*, **18**, 296-306. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30450-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30450-2)
- [32] Heneka, M.T., Carson, M.J., Khoury, J.E., Landreth, G.E., Brosseron, F., Feinstein, D.L., *et al.* (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, **14**, 388-405. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)70016-5)
- [33] Zhang, T., Gao, G., Kwok, L. and Sun, Z. (2023) Gut Microbiome-Targeted Therapies for Alzheimer's Disease. *Gut Microbes*, **15**, Article 2271613. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2271613>
- [34] Avgerinos, K.I., Ferrucci, L. and Kapogiannis, D. (2021) Effects of Monoclonal Antibodies against Amyloid- β on Clinical and Biomarker Outcomes and Adverse Event Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase III RCTs in Alzheimer's Disease. *Ageing Research Reviews*, **68**, Article 101339. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101339>
- [35] Hoy, S.M. (2023) Lecanemab: First Approval. *Drugs*, **83**, 359-365. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01851-2>

- [36] Larkin, H.D. (2023) Lecanemab Gains FDA Approval for Early Alzheimer Disease. *Journal of the American Medical Association*, **329**, 363. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.24490>
- [37] McDade, E., Cummings, J.L., Dhadda, S., Swanson, C.J., Reyderman, L., Kanekiyo, M., *et al.* (2022) 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. *Alzheimer's Research & Therapy*, **14**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01124-2>
- [38] Honig, L.S., Sabbagh, M.N., van Dyck, C.H., Sperling, R.A., Hersch, S., Matta, A., *et al.* (2024) Updated Safety Results from Phase 3 Lecanemab Study in Early Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, **16**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01441-8>
- [39] Andrews, J.S., Desai, U., Kirson, N.Y., Zichlin, M.L., Ball, D.E. and Matthews, B.R. (2019) Disease Severity and Minimal Clinically Important Differences in Clinical Outcome Assessments for Alzheimer's Disease Clinical Trials. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, **5**, 354-363. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.06.005>
- [40] Liu, K.Y., Schneider, L.S. and Howard, R. (2021) The Need to Show Minimum Clinically Important Differences in Alzheimer's Disease Trials. *The Lancet Psychiatry*, **8**, 1013-1016. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00197-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00197-8)
- [41] The Lancet (2022) Lecanemab for Alzheimer's Disease: Tempering Hype and Hope. *The Lancet*, **400**, 1899. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02480-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02480-1)
- [42] Burke, J.F., Kerber, K.A., Langa, K.M., Albin, R.L. and Kotagal, V. (2023) Lecanemab. *Neurology*, **101**, 661-665. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207505>
- [43] Freitas, C., Perez, J.M., Knobel, M., Tormos, J.M., Oberman, L., Eldaief, M., *et al.* (2011) Changes in Cortical Plasticity across the Lifespan. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **3**, Article 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2011.00005>
- [44] Trebbastoni, A., Pichiorri, F., D'Antonio, F., Campanelli, A., Onesti, E., Ceccanti, M., *et al.* (2016) Altered Cortical Synaptic Plasticity in Response to 5-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a New Electrophysiological Finding in Amnesic Mild Cognitive Impairment Converting to Alzheimer's Disease: Results from a 4-Year Prospective Cohort Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **7**, Article 253. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00253>
- [45] Medeiros, L.F., de Souza, I.C.C., Vidor, L.P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M.S., *et al.* (2012) Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, **3**, Article 110. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00110>
- [46] Fröhlich, F. and McCormick, D.A. (2010) Endogenous Electric Fields May Guide Neocortical Network Activity. *Neuron*, **67**, 129-143. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.005>
- [47] Yang, T., Liu, W., He, J., Gui, C., Meng, L., Xu, L., *et al.* (2024) The Cognitive Effect of Non-Invasive Brain Stimulation Combined with Cognitive Training in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*, **16**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01505-9>
- [48] Begemann, M.J., Brand, B.A., Ćurčić-Blake, B., Aleman, A. and Sommer, I.E. (2020) Efficacy of Non-Invasive Brain Stimulation on Cognitive Functioning in Brain Disorders: A Meta-Analysis. *Psychological Medicine*, **50**, 2465-2486. <https://doi.org/10.1017/s0033291720003670>
- [49] 曹甜甜, 王亚飞, 张文龙, 等. 经颅交流电刺激对阿尔兹海默病小鼠双侧海马有效连接的干预研究[J]. 西安交通大学学报, 2023, 57(4): 80-87.
- [50] Petrovskaya, A., Tverskoi, A., Medvedeva, A. and Nazarova, M. (2023) Is Blood-Brain Barrier a Probable Mediator of Non-Invasive Brain Stimulation Effects on Alzheimer's Disease? *Communications Biology*, **6**, Article No. 416. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04717-1>