

阿尔茨海默病源性认知障碍早期诊疗专家共识（2025）

中国民族卫生协会卫生健康技术推广专家委员会，中国民族卫生协会痴呆高危人群早筛系统及早期干预设备应用推广组，江西省医学会放射学分会分子与人工智能学组；*通信作者 戴西件 daixjdoctor@126.com；骆嵩 542462407@qq.com

【基金项目】国家自然科学基金（82460341）；江西省“赣鄱英才计划”创新高端人才-医疗卫生类青年项目（gpyc20240213）；江西省自然科学基金杰出青年基金项目（20242BAB23086）、青年科学基金项目（20224BAB216077）；湖南省自然科学基金青年科学基金项目（2022JJ40417）；湖南省普惠性政策与创新环境建设计划（2021SK52203）；国家重点研发计划（2022YFC2009901-05/2022YFC2009900）；天津市公共卫生科技重大专项（24ZXGQSY00060）；安徽省临床医学研究转化专项（202304295107020076）；安徽省“江淮名医”培育工程项目（2022）

【摘要】随着社会人口老龄化的到来，阿尔茨海默病（AD）给全球公共卫生系统带来了沉重的社会和经济负担。AD 在出现典型症状前 20 多年，脑组织已可能发生一系列病理生理改变，在此过程中出现的认知障碍，即 AD 源性认知障碍，也是 AD 早期检测、诊断和防治最重要的窗口期。对早发性痴呆症和 AD（65 岁以前）发病率的可靠评价很少，其中约 30% 归因于 AD 源性认知障碍的流行病学特点受多种因素影响，包括年龄、性别、遗传、环境及地域差异等。这些因素交织在一起，导致不同人群、地区和文化背景下的发病率和表现存在显著差异。深入研究这些差异，有助于制订更具针对性的预防和干预策略。为进一步提高广大医疗工作者对 AD 源性认知障碍的认知，专家组经多次研讨，制订《阿尔茨海默病源性认知障碍早期诊疗专家共识》，以期 AD 的早期诊断、早期干预、精准治疗提供共识和指导方案。

【关键词】阿尔茨海默病；认知障碍；诊断；治疗；早期预防；专家共识

【中图分类号】R445；R749.16；R745.1 【DOI】10.3969/j.issn.1005-5185.2025.04.001

Expert Consensus on Early Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease-Associated Cognitive Impairment (2025)

Expert Committee on Health Technology Promotion, China National Ethnic Health Association; Application and Promotion Group of Early Screening Systems and Intervention Devices for Dementia High-risk Population, China National Ethnic Health Association; Molecular and Artificial Intelligence Imaging Group, Radiology Branch of Jiangxi Medical Association; *Address Correspondence to: DAI Xijian, E-mail: daixjdoctor@126.com; LUO Song, E-mail: 542462407@qq.com

【Abstract】With the advent of population aging, Alzheimer's disease (AD) has placed a heavy social and economic burden on the global public health system. A series of pathophysiological changes may occur in the brain tissues more than 20 years before the typical symptoms of AD appear. The cognitive impairment that occurs during this process is called AD-derived cognitive disorders when is the most important window for early detection, diagnosis and prevention of AD. Reliable estimates of the incidence of early-onset dementia and AD (before the age of 65 years) are scarce, and about 30% of these cases are attributed to AD. The epidemiology of AD-derived cognitive impairment is influenced by a variety of factors, including age, sex, genetics, environment and geographic differences. These factors are intertwined, resulting in significant differences in incidence and presentation across populations, regions and cultural contexts. Therefore, an in-depth study of these differences can help to develop more targeted prevention and intervention strategies. In order to meet the needs of clinical practice and further improve the cognition of medical workers on AD-derived cognitive disorders, the expert group has formulated the expert consensus on the early diagnosis and treatment of AD-derived cognitive disorders after several discussions, in order to provide consensus and guidance for the early diagnosis, early intervention and precise treatment of AD.

【Key words】Alzheimer disease; Cognition disorders; Diagnosis; Treatment; Early prevention; Expert consensus

Chinese Journal of Medical Imaging, 2025, 33 (4): 337-346

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种进行性神经退行性疾病，以记忆障碍、语言功能和其他认知功能障碍为主要特征，可导致患者日常生活能

力下降，出现精神行为异常，给个人、家庭和社会造成沉重负担^[1]。AD 起病隐匿、进展缓慢，在出现典型症状前，脑组织即可能发生一系列病理生理改变。轻

度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是 AD 的早期阶段, 也是 AD 早期检测、诊断和防治的重要窗口, 50 岁以前的痴呆症发病率不足 1/4 000^[2]。

1 AD 的流行病学

AD 的发病率和患病率在全球范围内均呈现随老龄化社会加剧而增长的趋势。国际阿尔茨海默病协会 2021 年报道, 全球痴呆患者超过 5 500 万人, 预测到 2030 年将达到 7 800 万人^[3]。中国是世界上 AD 患者最多的国家, 约占全球 AD 患者总数的 1/4^[4]。在不同人群方面, 随着年龄增长, AD 发病率逐渐增高, 且呈现女性高于男性^[5-6]、农村高于城市的特点^[7]。此外, AD 分布呈现地域性差异, 发展中国家和地区 AD 患病率增长速度可能更快^[8]。我国 AD 患病率也存在地域差异, 江苏省、上海市、吉林省、浙江省和辽宁省的发病率较高^[9], 可能与不同地区人群生活饮食习惯、行为方式、遗传风险等因素不同有关。此外, 不同人种之间也存在差异^[10]。AD 源性认知障碍的流行病学特点受多种因素影响, 包括年龄、性别、遗传、环境及地域差异等。这些因素交织在一起, 导致不同人群、地区和文化背景下的发病率和表现存在显著差异。深入研究这些差异, 有助于制订更具针对性的预防和干预策略, 进而改善 AD 患者的生活质量, 有效应对这一全球性公共卫生挑战。

2 AD 源性认知障碍的危险因素

2.1 遗传机制 早发型 AD 相关基因: 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因、早老素 1 (presenilin-1, PSEN1) 基因和早老素 2 (presenilin-2, PSEN2) 基因突变与早发型家族性 AD 有关^[11], APP 基因在特定外显子上的多种突变会增加淀粉样蛋白生成, 部分 APP 突变可以通过改变 tau 蛋白的磷酸化状态, 导致神经原纤维缠结形成, 是 AD 的主要病理学特征之一。

迟发型 AD 相关基因: 迟发型 AD 相关基因涉及脂质代谢、免疫应答和内吞作用等方面。脂质代谢相关基因, 如载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因的不同等位形式对 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积和 tau 蛋白有不同影响。例如, ApoE4 与 A β 沉积增加密切相关, 其机制是多方面的。在多种 A β 斑块沉积小鼠模型中, ApoE4 较 ApoE3 会诱导更大程度的 A β 纤维化和沉积, 并且会损害 A β 的清除。而 ApoE2 对 A β 沉积具有保护作用。在 tau 蛋白方面,

动物和细胞模型表明, 无论 A β 是否存在, ApoE4 与错误折叠水平更高、tau 蛋白过度磷酸化以及 tau 诱导的神经退行性变更严重有关。ApoE2 对 tau 缠结病理具有直接和间接 (通过 A β) 的保护作用^[12-14]; 免疫应答相关基因, 如 CRI 基因参与 tau 蛋白磷酸化过程及 A β 清除过程; 内吞作用相关基因, 如 BIN1 基因增加迟发型 AD 风险, 并影响相关生理过程^[15]。

2.2 AD 相关危险因素

2.2.1 饮食与生活习惯 不良饮食习惯: 长期摄入高糖、高脂肪和高盐食物易致肥胖、高血压、糖尿病等慢性疾病, 以上均为 AD 的危险因素^[16]。营养缺乏: 维生素 B12、叶酸、维生素 D 和 ω -3 脂肪酸等缺乏可致 AD 患病风险增加^[17]。由于 MCI 患者食欲或嗅觉、味觉减退等原因^[18], 患者摄食量减少, 加重营养不良状态。缺乏运动: 久坐不动等生活方式与患病风险增加有关。运动可以促进血液循环, 增加大脑血液供应和氧气摄取, 刺激大脑分泌神经营养因子^[19]。吸烟和饮酒: 吸烟导致血管收缩, 减少大脑血液供应, 同时引发氧化应激和炎症反应, 损害神经元^[20]。饮酒导致大脑萎缩、神经递质紊乱和认知功能下降^[21]。

2.2.2 头部外伤及血流灌注异常 头部外伤可增加发病风险^[22]: 头部外伤引发炎症反应和氧化应激, 促进 A β 产生和聚集^[23]。血管狭窄与血流减少: 动脉粥样硬化、血管痉挛等导致大脑血管狭窄, 长期血流灌注不足影响神经元正常代谢和功能紊乱^[24-25], 导致神经元萎缩和死亡。

2.2.3 慢性疾病、代谢综合征相关因素 心血管疾病: 长期高血压可导致脑血管病变, 影响大脑血液供应和代谢废物清除, 导致神经元缺氧和营养物质缺乏^[26-28]。高血糖可引起氧化应激、炎症反应和胰岛素抵抗, 损害神经元和血管内皮细胞, 影响 A β 代谢和清除, 促进淀粉样斑块形成^[29], 增加痴呆风险^[28-30]。高血脂导致动脉粥样硬化, 影响大脑血液供应以及 A β 产生和清除。

激素水平变化: 雌激素具有神经保护作用, 可调节神经递质合成和释放, 促进神经元生长和存活以及抑制 A β 产生和聚集, 调节脑血管的功能, 维持脑部良好的血液供应^[31]。女性绝经后雌激素水平下降, 患病风险增加。甲状腺激素对神经元代谢、分化和突触传递具有重要作用, 其水平异常可能导致神经元功能紊乱。

胰岛素抵抗与糖代谢紊乱: 胰岛素抵抗是代谢综

合征的核心特征之一,会干扰大脑中胰岛素信号传导,影响神经元对葡萄糖摄取和利用,导致神经元能量代谢障碍^[32]。

2.2.4 教育、社交与心理因素 教育程度和认知储备较低是 AD 源性 MCI 的一个危险因素^[28-33],其可能原因是高认知储备的个体在大脑受病理损伤后更能补偿和适应,从而延迟认知障碍出现。长期社交隔离和孤独感可能导致大脑认知功能得不到充分锻炼,同时也可能增加心理压力和抑郁情绪,使患病风险增加。此外,长期心理压力和抑郁状态可能导致体内激素失衡、炎症反应增加和神经递质紊乱,还可能干扰睡眠质量,睡眠不足也与认知功能下降和 AD 发生有关。

2.2.5 脑结构与神经生理因素 脑区萎缩:海马体萎缩是 AD 患者常见的脑部结构变化。颞叶、顶叶等与认知功能密切相关的大脑皮质萎缩较常见,主要影响信息处理和认知能力。神经递质紊乱:AD 患者胆碱能神经元受损,导致乙酰胆碱合成和释放减少,谷氨酸、 γ -氨基丁酸等其他神经递质平衡也会受到破坏。

2.2.6 肠道菌群失调 肠道菌群通过肠-脑轴影响大脑功能^[34],产生多种神经活性物质,如神经递质(血清素、多巴胺等)、短链脂肪酸等,通过血液循环或迷走神经传导影响大脑的神经活动和认知功能。大脑也可以通过神经内分泌和免疫途径影响肠道菌群的组成和功能,即肠道菌群与大脑的双向联系^[35]。AD 患者肠道菌群的组成和多样性发生改变,例如,双歧杆菌等有益菌减少导致短链脂肪酸产生不足,影响大脑的能量代谢和神经递质调节。肠道菌群失调引发肠道炎症,炎症因子通过肠-脑轴传递到大脑,引起大脑的炎症反应,损伤神经元,引发认知障碍^[36]。

2.2.7 细胞衰老相关因素 细胞衰老与神经退行性变:随着年龄增长,大脑细胞衰老逐渐明显。细胞衰老通过促进神经纤维缠结和 A β 斑块的形成,加速神经元退化^[37]。清除衰老细胞的机制受损:正常情况下,身体具有清除衰老细胞的机制。当清除机制受损时,衰老细胞无法被有效清除,加剧炎症反应和神经退行性变。

3 临床分期及临床表现

3.1 临床分期 AD 源性认知障碍可分为 5 个时期:临床前 AD 期、MCI 期、轻度 AD 痴呆期、中度 AD 痴呆期、重度 AD 痴呆期。临床前 AD 期:此阶段患者无明显认知症状,但已出现 AD 相关的生物标志物异常,包括脑脊液中 A β 水平下降, PET 显示脑内 A β 沉积阳

性。MCI 期:是 AD 的早期阶段,通常认为是从正常衰老向 AD 过渡的中间状态。患者表现为轻度但可测量的认知功能下降,尤其在记忆方面有明显损伤,但仍能保持独立的日常生活。轻度 AD 痴呆期:此期仍属 AD 源性认知障碍早期阶段,患者认知功能进一步下降,尤其在记忆、计划和执行日常任务方面。这些症状影响患者处理支付账单、管理财务等复杂任务,通常仍可以完成基本日常活动。中度 AD 痴呆期:患者的认知和行为功能进一步恶化,无法独立完成日常生活中的复杂任务,通常需要他人帮助。患者会出现焦虑、激动、幻觉、妄想等行为和精神症状,甚至出现攻击性行为。重度 AD 痴呆期:患者的认知和身体功能大幅衰退,失去自理能力,完全依赖他人护理。

3.2 临床表现 AD 源性认知障碍的临床表现主要分为 3 个阶段、7 个时期:第一个阶段是临床前期 AD,患者脑内出现 AD 的病理生物学标志物证据但无临床症状,包括 0 期和 1 期;第二个阶段是临床早期 AD,即 AD 所致 MCI,主要表现为个体出现认知测试异常或受损,但未达痴呆水平,轻度影响职业功能和日常生活的独立性,包括 2 期和 3 期;第三个阶段是临床晚期,即痴呆阶段,分为 4 期(轻度痴呆)、5 期(中度痴呆)和 6 期(重度痴呆)。

3.2.1 临床前期 0 期:无认知主诉、无神经症状、无认知下降表现,无精神行为症状。1 期:表现为主观认知下降,个人主诉或抱怨记忆力或其他认知功能下降,但客观认知测验仍处于正常范围。

3.2.2 临床早期 2 期:过渡性衰退,检测到轻微变化,对日常功能影响极小。3 期:2 期和 3 期相当于临床 MCI,患者常见精神症状主要为淡漠、抑郁、焦虑等。按照是否存在记忆受损,MCI 通常分为遗忘型 MCI 和非遗忘型 MCI。遗忘型 MCI 主要临床表现为明显记忆功能损害,如学习能力下降、近期记忆力减退、经常遗忘事件、重复提问或赘述、记不清预约的时间和事件等。非遗忘型 MCI 主要临床表现为其他认知域的功能损害,如注意力涣散、短语重复障碍、定向力、物体识别障碍和重复动作、坐立不安等。

3.2.3 临床晚期 4 期:即轻度痴呆,日常生活受到明显影响,工具性活动受损明显,不能完全独立生活,偶尔需要帮助。精神症状表现为淡漠、易激惹、情绪不稳、抑郁、心境恶劣等。5 期:中度痴呆,进行性认知障碍和精神行为改变,对日常生活产生广泛影响,基本功能部分受损,不能独立生活,经常需要帮助。患者易出现焦虑、妄想、幻觉等精神病行为。6 期:

重度痴呆，患者无法进行临床面试，日常生活受到严重影响，无法自我照料，完全依赖帮助。患者还可出现睡眠及夜间行为障碍和更多激惹、攻击行为等异常精神表现。

4 早期诊断和鉴别诊断

2018 年美国国立老化研究所-阿尔茨海默协会提出基于 AD 生物学定义的 ATN 诊断框架^[38]（A 即 A β ，T 即微管相关蛋白 tau，N 即神经变性）广泛用于临床实践中。在该框架下，仅有 A+称为“AD 病理改变”，A+与 T+同时存在定义为 AD，N+不是 AD 特异性指标。2024 年该协会对标准进行修订，增加了新的 3 个生物标志物：炎症/免疫机制（I）、血管性脑损伤（V）和 α -突触核蛋白病（S）^[39]，见表 1。

表 1 AD 体液和影像生物标志物分类

生物标志物分类	脑脊液或血液	影像学
核心标志物		
核心 1		
A（A β 病理标志物）	A β 42	A β PET
T1（磷酸化 AD tau）	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
核心 2		
T2（AD tau 病理标志物）	MTBR-tau243, 其他磷酸化 tau（如 p-tau205），非磷酸化的中段 tau 碎片	tau PET
非特异性 AD 病理生理标志物		
N（损伤，功能障碍，或神经元变性）	NfL	sMRI
I（炎症）	GFAP	FDG PET
星形细胞激活		
非 AD 共病理标志物		
V 血管性脑损伤		脑梗死，WHM
S α -突触核蛋白	α Syn-SAA	

注：AD：阿尔茨海默病；Syn-SAA：突触核蛋白/种子扩增试验；FDG：氟代脱氧葡萄糖；GFAP：胶质纤维酸性蛋白；MTBR：微管结合区；NfL：神经丝轻链蛋白；sMRI：结构磁共振成像；WHM：脑白质高信号；A β ： β -淀粉样蛋白；p-tau：苏氨酸

4.1 神经功能影像 AD 影像诊断主要包括 MRI 和 PET。MRI 可用于对 AD 患者大脑结构、功能、脑网络以及脑代谢方面研究，主要扫描序列包括：①用于脑结构研究的高分辨率三维 T1 加权结构成像序列；

②用于脑结构研究和病灶筛查的三维 T2 加权高分辨率结构像序列；③基于血氧水平依赖的功能 MRI 序列；④用于扩散张量成像和白质神经纤维束追踪研究的扩散张量成像序列；⑤用于双回波梯度成像技术的图像变形校正的场图序列。

结构像具有高软组织对比度和较高空间分辨率，可准确显示脑组织细微结构改变。既往研究表明^[40]，AD 患者脑结构萎缩始于大脑内侧颞叶，包括内嗅皮层和海马体，继而为其他边缘结构。海马体积测量在 AD 诊断中备受关注，通常海马体积越小，认知功能损害或 AD 表现越严重。常用脑萎缩评定量表包括内侧颞叶萎缩、全脑皮质萎缩-额叶、后部皮质萎缩等。MCI 和 AD 患者认知功能（语言学习、语言和执行功能）下降与颞叶、额叶和顶叶广泛皮层形态学改变有关，尤其是皮层厚度变薄相关性最强^[41]。PET 是检测脑内葡萄糖代谢和 A β 以及 tau 蛋白沉积的主要工具。A β -PET 成像诊断 AD 具有较高的敏感度和特异度，可以区分 AD、MCI 与健康受试者，是诊断 AD 和 MCI 的金标准^[42]。

4.2 基因检测 散发性 AD 常见于 65 岁以上人群，主要以晚发型 AD 的形式存在。目前位于 19 号染色体上的 *APOE ϵ 4* 等位基因突变存在于 40%~50%的 AD 病例中，是晚发型 AD 最重要的遗传风险因素^[43]。与非携带者相比，*APOE ϵ 4* 杂合子个体患 AD 的风险高 3~4 倍，而 *APOE ϵ 4* 纯合子个体患 AD 的风险高 10 倍^[44]。

家族性 AD 常见于 65 岁以下人群，主要表现为早发性 AD 的形式。位于 21、14、1 号染色体上的 *APP* 基因、*PSEN1* 基因、*PSEN2* 基因联合突变是常染色体显性家族性 AD 的重要致病因素，约 70%的家族性 AD 病例存在上述基因突变。其中，*APP* 基因突变约占 AD 早发病例的 14%，*PSEN1* 约占 80%，而 *PSEN2* 不足 5%^[45-46]。

4.3 神经心理测评 神经心理测评通过标准化量表对患者的认知功能水平、日常生活能力、精神行为症状等方面进行评估，可用于痴呆筛查、严重程度评估、明确痴呆类型、对生活造成的影响、疗效评估等。

4.3.1 认知功能筛查工具 简易智力状态检查是 Folstein 教授于 1975 年编制、被美国及 WHO 认可的痴呆筛查首选量表，简单、易操作，具有良好的信度和效度，常作为大规模流行病学调查时痴呆的筛查工具，其识别 AD 痴呆程度的敏感度及特异度较高，分别为 89%和 90%^[47]。国内主要使用李格和张明园教授的 2 种中文修订版^[48]，该量表包括时间定向、地点定

向、语言即刻记忆、注意、计算、阅读理解等多方面内容,但其缺点主要为存在天花板效应,受试者受教育程度高容易造成假阴性。Folstein^[49]教授认为认知功能缺陷的分界值为 24 分,但简易智力状态检查总分和受教育程度密切相关,临床上常采用按教育程度的分界值:文盲组(未受教育)17 分,小学组(教育年限≤6 年)20 分,中学或以上(教育年限>6 年)24 分。Yang 等^[50]基于人工机器学习算法开发了一个便捷、可操作性强的痴呆风险预测界面,可定量患痴呆的风险,该模型可推广性极强,选取特征均为较容易获取变量,模型经过多重设计验证了其可靠性,且该模型部署在网页中,能实时获得报告结果,并提供个体化指导意见,为今后开发痴呆的认知筛查提供了一种新的思路。

4.3.2 痴呆严重程度评估 ①临床痴呆评定量表是由 Hughes 等制订并由 Morris 修订,用于是否痴呆及痴呆严重程度的评定量表,是目前痴呆临床研究中最为常用的工具。通过与患者及家属交谈获得有效信息,完成对痴呆患者认知功能和日常生活功能损害的严重程度临床分级^[51],评估领域包括记忆、定向力、判断与解决问题的能力、工作和社会交往能力、家庭生活和个人业余爱好、独立生活能力 6 项,根据最终得分评定痴呆严重程度:0 分为无缺损;≥0.5 分为有可疑缺损;≥1 分为轻度 AD,≥2 分为中度 AD,≥3 分为重度 AD。临床痴呆评定量表用于正常老年人群痴呆筛查的敏感度和特异度分别为 95%和 100%。②全面衰退量表由 Reisberg 等^[52]于 1982 年编制,通过对患者和护理者进行访谈,对患者病情进行评分及分期,对痴呆患者的治疗和护理有参考意义。内容涉及记忆(即刻记忆、近期记忆和远期记忆)、操作性日常生活能力、人格和情绪、日常生活能力、定向力。1~3 级为痴呆前阶段,4~7 级为痴呆阶段,从 5 级开始,患者需要照顾,否则不能生存。在 AD 临床试验中最常采用临床痴呆评定量表评分进行 AD 疾病严重程度评价,较少采用全面衰退量表评分^[52-53]。

4.4 神经电生理 脑电图通过电极记录脑细胞群的自发性、节律性电活动,包括静息态脑电图、事件相关电位、睡眠脑电图 3 个模块。静息态脑电图:AD 患者脑电信号中,高频带的功率降低,而低频带的功率增高^[54], β 和 α 波段的相对和绝对平均功率更低,而 θ 和 δ 波段的相对和绝对平均功率更高^[55]。事件相关电位是一种特殊的脑诱发电位,可以直接表达大脑皮层

对感觉、情感或认知事件的电反应。不同事件相关电位成分波形及潜伏期、振幅在早期认知功能减退的识别中敏感性和特异性不同。睡眠脑电图:痴呆患者常伴有睡眠-觉醒障碍,主要表现为入睡时间延长,快速眼动睡眠和慢波睡眠时间减少。

4.5 AD 早期生物标志物 AD 的脑脊液生物标志物已纳入诊断标准/指南^[56-57]和分类系统(ATN)^[58]。ATN 采用脑脊液生物标志物进行分类诊断,其中:①脑脊液中的 $A\beta_{42}$ 在 AD 患者中减低,是 AD 淀粉样斑块病理学改变的标志物^[59]; $A\beta$ 中 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$ 比值对 AD 具有较高的诊断价值,且优于单独 $A\beta_{42}$ ^[60]。②tau 蛋白片段上许多位点存在异常过度磷酸化,苏氨酸 181 (p-tau181)、p-tau231、p-tau217 是较常见的磷酸化位点。③血液总 tau 蛋白是神经退行性疾病中神经元和轴突损伤的生物标志物。血浆 p-tau181 和 p-tau217 均能精确预测 MCI 转变为 AD 痴呆的过程(2~6 年)^[61-62]。p-tau217 是在 p-tau 中对诊断 AD 最有价值的生物标志物之一,可区分 AD 与其他痴呆症。p-tau217 在无症状阶段升高并随 AD 进展而改变,可以预测和早期诊断 AD,而更高的 p-tau217 水平表明认知障碍加重^[63]。

5 治疗策略

5.1 药物治疗 ①胆碱酯酶抑制剂:如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏等。适用于轻度至中度 AD 患者,此类患者大脑中的乙酰胆碱水平降低导致认知功能受损。这些药物可抑制胆碱酯酶活性,提高乙酰胆碱水平,从而改善认知功能。②N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂:如美金刚。中重度 AD 患者的认知功能损伤较为严重,该类药物可阻断 N-甲基-D-天冬氨酸受体,降低谷氨酸的毒性作用,从而减轻神经细胞损伤,有助于改善中重度患者的认知功能,包括记忆、思维、语言等方面的能力。③ $A\beta$ 靶向治疗-仑卡奈单抗:靶向 $A\beta$,能够与可溶性淀粉样蛋白前体结合,从而促进其清除并减少淀粉样斑块形成,可用于治疗早期 AD,尤其是淀粉样蛋白阳性标志患者。④基于脑-肠轴抑制神经炎症机制相关药物,如甘露特纳,通过调节肠道微生物群组成,降低神经炎症水平,旨在减缓 AD 进展,较适用于轻度至中度 AD。⑤抗抑郁药物:针对患者出现的抑郁症状,可选用氟西汀等抗抑郁药物对症治疗。

5.2 非药物治疗

5.2.1 中医针灸治疗 中医理论认为,老年痴呆为心

脾气血缺少与肾精匮乏所致。脑区穴位针灸可以补充精气,促进 AD 患者脑血容量增加,调控 AD 相关蛋白含量,提高大脑皮层的兴奋性。此外,针灸还能在抑制脑中枢炎症反应、抵抗氧化应激损伤、促进脑组织糖代谢等方面发挥积极作用。目前,针灸治疗 AD 的主要方法包括针刺、艾灸、毫针及穴位埋线等,均可在一定程度上改善 AD 患者的认知功能,提高治疗效果。

5.2.2 脑刺激疗法 目前,脑刺激疗法主要包括无创的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)及有创的脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)。

rTMS 是一种新型刺激脑神经的电生理技术,通过重叠感应电流产生的时变磁场刺激大脑皮质组织区域的神经突触,促进递质与突触间隙进行有效连接,兴奋神经元,调节神经元与突触的修复和结构重建。近年研究发现,rTMS 可通过调节大脑皮质的兴奋性、增强神经元突触的可塑性和连接性等方式改善 AD 患者的认知功能和语言功能,且不同频率 rTMS 产生的效果不同。Ahmed 等^[64]比较不同频率 rTMS 对 AD 患者认知功能的改善情况,结果显示高频 rTMS 治疗能显著改善 AD 患者的记忆力和语言功能,对 AD 患者认知功能的改善效果优于低频 rTMS。目前,rTMS 已广泛用于改善 AD 患者的认知功能。

tDCS 是一种无痛、非侵入性的神经调节性脑刺激疗法,通常使用恒定的低水平电流(1~2 mA)施加,该电流通过位于头皮上的 2 个电极调节神经元活动,从而改变大脑皮质的兴奋性。tDCS 可分为正阳极电流刺激和负阴极电流刺激两类,主要通过激发和抑制皮质区神经元活动而影响认识功能。tDCS 可在一定程度上改善 AD 患者的记忆能力、听觉理解能力及行为障碍。

DBS 是一种神经调节技术,通过将 1 个颅内电极插入大脑目标区域,对神经元进行直接电刺激,以期获得治疗效果。DBS 治疗靶点通常选在穹窿、前丘脑核、内嗅区等部位,这些部位与记忆力、认知功能相关,手术效果较好,且术后并发症较少。

5.2.3 音乐疗法 音乐疗法是一种以心理治疗理论为基础的心理治疗方法,运用音乐特有的心理效应,通过各种专门设计的音乐行为,达到消除心理障碍、改善身心健康的目的,具有针对性、娱乐性、引导性

的特点。音乐疗法根据形式可分为主动式和被动式疗法。主动式疗法多以参与歌唱、舞蹈、运动等活动为主;被动式疗法侧重听音乐,适用于无法自主表达或不愿主动沟通的患者。

5.2.4 运动疗法 多项研究表明,体育锻炼可以减缓 AD 病情进展,并有助于对抗 AD 的风险因素和并发症,与药物和其他非侵袭性治疗方法相比,运动疗法更容易被患者接受。目前常见的运动疗法主要包括有氧运动、抗阻运动和身心运动,根据运动干预类型可分为力量性、柔韧性、耐力性和平衡性。

5.2.5 行为干预治疗 行为干预是通过以下几种非药物方法改善患者的认知功能、情绪状态和生活质量,①认知训练:通过记忆训练、注意力训练、语言能力训练等活动提高患者认知功能;②行为疗法:针对患者出现的攻击、焦虑、幻觉等异常行为,采用行为疗法干预以减轻症状;③家庭支持:指家庭成员积极参与患者的治疗和康复,为患者创造良好的家庭环境;④参与社会活动:鼓励患者参与社会活动,如参加兴趣小组、志愿服务等。

5.2.6 颈深淋巴结血管吻合术 目前,关于颈深淋巴结血管吻合术治疗 AD 缺乏科学理论和临床证据支持,但国内已有部分医院在临床上开展了这一手术治疗方案用于治疗 AD。关于该手术治疗 AD 可能存在 3 种假说,①类淋巴系统假说:手术方式通过颈部深部淋巴管与血管的吻合,可能增强脑内代谢废物(如 A β 、tau 蛋白)的清除效率,以达到改善 AD 临床症状的目的。②脑-颈淋巴循环通路:颈深淋巴结通过筋膜间隙与颅内淋巴网络间接连接,手术可能建立“脑代谢废物-颈淋巴结-体循环”的排出路径,但这一假想通路有待进一步证实。③血流动力学干预假说:通过血管吻合改变颈部血流动力学,假设可增加脑灌注压或改善血脑屏障通透性,间接促进神经修复。

6 早期预防

早期预防是降低 AD 发病风险的最佳疗法。AD 的预防分为一级预防、二级预防和三级预防,分别针对疾病的全过程,从预防发病、早期治疗到改善疾病控制的连续性,通过综合措施减轻症状、延缓病程,并提高患者的生活质量。具体预防措施包括以下方面。

一级预防:主要关注预防认知功能障碍正常的个体未来发生认知功能障碍。①生活方式干预:包括戒烟和适度饮酒,增加休闲活动,如智力活动、体力活

动和社交活动。《柳叶刀》最新报告控制 14 种危险因素可降低 45% 的 AD 患病风险^[65]。2022 年, Ren 等^[66]开发了一个用于预测未来 13 年患痴呆的风险评分系统, 该研究开发的模型是基于大数据建模, 性能较高, 结果提示一些不良生活方式因素可显著提高患痴呆的风险。以上研究均表明, 控制风险因素能有效降低 AD 发病风险。②健康饮食: 神经退行性延迟干预饮食是一种可降低 AD 风险的饮食方法, 包括建议多食用绿叶蔬菜、浆果、坚果、豆类、全谷物、鱼、家禽、橄榄油和适量酒精(最好是红酒), 避免红肉、黄油、奶酪、糕点、糖果和油炸食品。研究结果表明严格遵循神经退行性延迟干预可将 AD 风险降低 50% 左右; 即使没有完全遵循饮食建议也可降低发生 AD 的风险^[67]。③教育水平和认知训练: 提高教育水平和进行认知训练以增加认知储备。④心理健康: 管理抑郁等负面症状, 改善睡眠质量。⑤控制血压, 防治糖尿病、脑血管疾病、房颤等疾病。⑥适当运动: 适当的中等强度有氧运动, 如跳绳、游泳、哑铃操、体操、太极拳。

二级预防: 对无临床症状、处于 AD 临床前期阶段人群进行预防, 包括 MCI 和 AD 极早期患者。①早期诊断: 及早寻求医疗帮助, 接受专业医师的评估和诊断; ②早期治疗: 根据医师的建议, 采取适当的药物治疗, 以减缓疾病进展和减轻症状; ③早期干预: 通过认知训练、康复治疗和支持性照顾等方式, 提供认知和功能方面的支持。

三级预防: 针对已经确诊 AD 患者的管理和护理, 目的是使患者得到系统的治疗和照料, 提高生活质量, 延缓病情恶化。具体措施包括, ①积极的系统治疗: 阻止或减缓病情进展; ②保持良好的生活环境: 确保患者安全, 尽量保持患者的生活自理能力; ③预防和治疗躯体并发症: 提高患者的生命质量, 保持身心健康。

7 总结

在 AD 源性认知障碍研究领域, 本共识虽努力梳理出早期诊疗的相关脉络, 但这仅是探索过程中的阶段性总结。诸多方面仍有待进一步深入研究和完善, 如不同人群对治疗策略的差异化反应、新型生物标志物的挖掘与验证等。笔者期望本共识能为医疗工作者提供一定的帮助与启发, 同时也热切期待更多同仁的批评指正与共同研究, 携手为 AD 患者及其家庭带来更多希望与福祉, 在对抗这一棘手疾病的道路上

不断前行, 努力推动该领域的发展与进步。

共识撰写组核心专家(组长): 戴西件(南昌大学第二附属医院/智能医学影像江西省重点实验室); 骆嵩(蚌埠医科大学第一附属医院); 张华(南昌市第一医院); 朱佳佳(安徽医科大学第一附属医院); 李征军(宜春市妇幼保健院); 赵艺蕾(浙江大学医学院附属第一医院); 李宏伟(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心); 张灵艳[深圳市第九人民医院(龙岗中心医院)]; 胥化虎(绵阳市中医医院); 王茜(青岛大学附属泰安市中心医院); 罗艳(南昌大学第二附属医院); 刘凤(天津医科大学总医院); 刘侃(江西省武宁县人民医院)

共识撰写组核心专家(组员): 占洁(南昌大学第一附属医院); 曹金凤(淄博市中心医院); 周维(浙江大学医学院附属儿童医院); 彭澄(赣州市人民医院); 于建华(南昌大学第二附属医院); 涂书榜(江西省高安市中医院); 贾蓝羽(天津市中医药研究院附属医院); 黄河(江西省胸科医院); 赵长江(三峡大学第一临床医学院); 刘碧霞(南昌大学第二附属医院); 李五根(南昌大学第二附属医院); 李海军(南昌大学第一附属医院); 严辉峰(南昌大学第二附属医院); 赵峻(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心); 唐春耕(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心); 冯若涵(绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心); 高晨阳(中国医学科学院生物医学工程研究所); 李强(江西省肿瘤医院); 李星(江西省人民医院); 万青(南昌大学第一附属医院); 江南(绵阳市中医医院); 陈焱梅(绵阳市中医医院); 何泉宇(绵阳市中医医院); 张丽(南昌大学第二附属医院); 黄芬(南昌大学第二附属医院); 胡加伶(南昌大学第二附属医院); 刘海燕(青岛大学附属泰安市中心医院); 俞琳芽(浙江大学医学院附属第一医院); 杨武芬(大理白族自治州人民医院); 白雪芹(温州医科大学附属第一医院); 赵悦(南昌大学第一附属医院); 吴乔博洋(南昌大学第二附属医院); 刘健婧(南昌大学第二附属医院); 王若冰(南昌大学第二附属医院); 陈丝雨(南昌大学第二附属医院); 李锦龙(澳门大学); 王地惠(南昌大学第二附属医院); 王武俊(南昌大学第二附属医院)

审阅专家: 龚良庚(南昌大学第二附属医院/智能医学影像江西省重点实验室)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 2024 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(5): 3708-3821. DOI: 10.1002/alz.13809.
- [2] Hendriks S, Ranson JM, Peetoom K, et al. Risk factors for young-onset dementia in the UK biobank[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(2): 134-142. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4929.

- [3] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the international working group[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6): 484-496. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.
- [4] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 81-92. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30290-X.
- [5] Aggarwal NT, Mielke MM. Sex differences in Alzheimer's disease[J]. *Neurol Clin*, 2023, 41(2): 343-358. DOI: 10.1016/j.ncl.2023.01.001.
- [6] Oveisgharan S, Arvanitakis Z, Yu L, et al. Sex differences in Alzheimer's disease and common neuropathologies of aging[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(6): 887-900. DOI: 10.1007/s00401-018-1920-1.
- [7] Chan KY, Wang W, Wu J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60221-4.
- [8] Sexton C, Snyder HM, Chandrasekaran L, et al. Expanding representation of low and middle income countries in global dementia research: commentary from the Alzheimer's association[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 633777. DOI: 10.3389/fneur.2021.633777.
- [9] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer report 2022[J]. *Gen Psych*, 2022, 35(1): e100751. DOI: 10.1136/gpsych-2022-100751.
- [10] Lennon JC, Aita SL, Del Bene VA, et al. Black and white individuals differ in dementia prevalence, risk factors, and symptomatic presentation[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(8): 1461-1471. DOI: 10.1002/alz.12509.
- [11] Nicolas G. Recent advances in Alzheimer disease genetics[J]. *Curr Opin Neurol*, 2024, 37(2): 154-165. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001242.
- [12] Belloy ME, Andrews SJ, Le Guen Y, et al. APOE genotype and Alzheimer disease risk across age, sex, and population ancestry[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(12): 1284-1294. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.3599.
- [13] Jackson RJ, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(8): 457-474. DOI: 10.1038/s41582-024-00988-2.
- [14] Chen Y, Holtzman DM. New insights into innate immunity in Alzheimer's disease: from APOE protective variants to therapies[J]. *Trends Immunol*, 2024, 45(10): 768-782. DOI: 10.1016/j.it.2024.08.001.
- [15] Zadka Ł, Sochocka M, Hachiya N, et al. Endocytosis and Alzheimer's disease[J]. *GeroScience*, 2024, 46(1): 71-85. DOI: 10.1007/s11357-023-00923-1.
- [16] Sithara Dissanayaka DM, Jayasena V, Rainey-Smith SR, et al. The role of diet and gut microbiota in Alzheimer's disease[J]. *Nutrients*, 2024, 16(3): 412. DOI: 10.3390/nu16030412.
- [17] Qin B, Xun P, Jacobs DR, et al. Intake of niacin, folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 through young adulthood and cognitive function in midlife: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(4): 1032-1040. DOI: 10.3945/ajcn.117.157834.
- [18] McLaren AMR, Kawaja MD. Olfactory dysfunction and Alzheimer's disease: a review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 99(3): 811-827. DOI: 10.3233/JAD-231377.
- [19] Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study[J]. *BMJ*, 2017, 357: j2709. DOI: 10.1136/bmj.j2709.
- [20] Wu J, Ishikawa M, Zhang J, et al. Brain imaging of nicotinic receptors in Alzheimer's disease[J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2010, 2010: 548913. DOI: 10.4061/2010/548913.
- [21] Sharma A, Brenner M, Wang P. Potential role of extracellular CIRP in alcohol-induced Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12): 5000-5010. DOI: 10.1007/s12035-020-02075-1.
- [22] MacKay DF, Russell ER, Stewart K, et al. Neurodegenerative disease mortality among former professional soccer players[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(19): 1801-1808. DOI: 10.1056/NEJMoa1908483.
- [23] Pszczółowska M, Walczak K, Miśków W, et al. Chronic traumatic encephalopathy as the course of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4639. DOI: 10.3390/ijms25094639.
- [24] Behl T, Kaur I, Sehgal A, et al. The link between Alzheimer's disease and stroke: a detrimental synergism[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 99: 102388. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102388.
- [25] Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 934-943. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1.
- [26] Larsson SC, Markus HS. Does treating vascular risk factors prevent dementia and Alzheimer's disease- A systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2): 344

- 657-668. DOI: 10.3233/JAD-180288.
- [27] McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia[J]. *Neurology*, 2017, 89(24): 2447-2454. DOI: 10.1212/wnl.0000000000004741.
- [28] Feldstein CA. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32(3): 753-763. DOI: 10.3233/JAD-2012-120613.
- [29] Pramanik R, Dey A, Chakrabarty AK, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: understanding disease mechanisms, their correlation, and promising dual activity of selected herbs[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118402. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118402.
- [30] Lynn J, Park M, Ogunwale C, et al. A tale of two diseases: exploring mechanisms linking diabetes mellitus with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 85(2): 485-501. DOI: 10.3233/JAD-210612.
- [31] Johnson CE, Duncan MJ, Paul Murphy M. Sex and sleep disruption as contributing factors in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 97(1): 31-74. DOI: 10.3233/JAD-230527.
- [32] Rhea EM, Leclerc M, Yassine HN, et al. State of the science on brain insulin resistance and cognitive decline due to Alzheimer's disease[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(4): 1688-1725. DOI: 10.14336/AD.2023.0814.
- [33] Wada M, Noda Y, Shinagawa S, et al. Effect of education on Alzheimer's disease-related neuroimaging biomarkers in healthy controls, and participants with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 861-869. DOI: 10.3233/JAD-171168.
- [34] Qu L, Li Y, Liu F, et al. Microbiota-gut-brain axis dysregulation in Alzheimer's disease: multi-pathway effects and therapeutic potential[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(3): 1108-1131. DOI: 10.14336/ad.2023.0823-2.
- [35] Liang Y, Liu C, Cheng M, et al. The link between gut microbiome and Alzheimer's disease: From the perspective of new revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5771-5788. DOI: 10.1002/alz.14057.
- [36] Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Diet-microbiota-brain axis in Alzheimer's disease[J]. *Ann Nutr Metab*, 2021, 77(Suppl 2): 21-27. DOI: 10.1159/000515700.
- [37] Gonzales MM, Garbarino VR, Pollet E, et al. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e158453. DOI: 10.1172/JCI158453.
- [38] Sabbagh MN, DeCourt B. Biomarker-based diagnosis of preclinical Alzheimer disease: time for the clinic[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(2): 71-72. DOI: 10.1038/s41582-022-00767-x.
- [39] Swanson CJ, Zhang Y, 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. DOI: 10.1186/s13195-021-00813-8.
- [40] Li X, Coyle D, Maguire L, et al. Gray matter concentration and effective connectivity changes in Alzheimer's disease: a longitudinal structural MRI study[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(10): 733-748. DOI: 10.1007/s00234-010-0795-1.
- [41] Coleman MM, Keith CM, Wilhelmsen K, et al. Surface-based correlates of cognition along the Alzheimer's continuum in a memory clinic population[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1214083. DOI: 10.3389/fneur.2023.1214083.
- [42] 徐勇, 王军, 王虹峥, 等. 2023 中国阿尔茨海默病数据与防控策略[J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2023, 6(3): 175-192, 173. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2023.03.001.
- [43] Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *BMJ*, 2015, 350: h369. DOI: 10.1136/bmj.h369.
- [44] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [45] 徐群, J.Wesson Ashford, 陈彪, 等. 阿尔茨海默病居家筛查专家共识[J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2024, 7(3): 176-183. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2024.03.003.
- [46] 林璐, 马辛, 王刚, 等. 中国阿尔茨海默病早期预防指南(2024)[J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2024, 7(3): 168-175. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2024.03.002.
- [47] Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, et al. Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD010783. DOI: 10.1002/14651858.cd010783.
- [48] 王涛, 肖世富, 丁蓓, 等. 脑 3D-MRI 及 ¹H MRS 成像早期诊断阿尔茨海默病[C]//中华医学会第十次全国精神医学学术会议论文汇编. 南京, 2012: 96-97.
- [49] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients

- for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [50] Yang P, Xiao X, Li Y, et al. Development and validation of a convenient dementia risk prediction tool for diabetic population: a large and longitudinal machine learning cohort study[J]. *J Affect Disord*, 2025, 380: 298-307. DOI: 10.1016/j.jad.2025.03.135.
- [51] Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules[J]. *Neurology*, 1993, 43(11): 2412-2414. DOI: 10.1212/wnl.43.11.2412-a.
- [52] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The Global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia[J]. *Am J Psychiatry*, 1982, 139(9): 1136-1139. DOI: 10.1176/ajp.139.9.1136.
- [53] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. Global deterioration scale (GDS)[J]. *Psychopharmacol Bull*, 1988, 24(4): 661-663.
- [54] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterization of subjective cognitive decline[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 271-278. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0.
- [55] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. *Euro J Neurology*, 2018, 25(1): 59-70. DOI: 10.1111/ene.13439.
- [56] Malinowsky C, Almkvist O, Kottorp A, et al. Ability to manage everyday technology: a comparison of persons with dementia or mild cognitive impairment and older adults without cognitive impairment[J]. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 2010, 5(6): 462-469. DOI: 10.3109/17483107.2010.496098.
- [57] Kim KR, Lee KS, Cheong HK, et al. Characteristic profiles of instrumental activities of daily living in different subtypes of mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27(3): 278-285. DOI: 10.1159/000204765.
- [58] Warren SL, Hamza EA, Tindle R, et al. Common neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and subjective memory complaints: a unified framework[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2023, 20(7): 459-470. DOI: 10.2174/0115672050255489231012072014.
- [59] D'Iorio A, Santangelo G. Apathy and depression in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2022, 44(2): 103-108. DOI: 10.1080/13803395.2022.2074967.
- [60] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(3): 269-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001.
- [61] Chin NA, Dinsmore D, Gonzales T, et al. Alzheimer's disease: managing stages of dementia[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(12): e29. DOI: 10.1056/nejmp2310177.
- [62] Zawar I, Mattos MK, Manning C, et al. Sleep disturbances, cognitive status, and biomarkers of dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 89(4): 1367-1374. DOI: 10.3233/JAD-220664.
- [63] 李晨萌, 时晶, 魏明清, 等. 阿尔茨海默病精神行为症状分布特点(附 216 例报告)[J]. *北京医学*, 2020, 42(5): 366-369. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.05.003.
- [64] Ahmed H, Wang Y, Griffiths WJ, et al. Brain cholesterol and Alzheimer's disease: challenges and opportunities in probe and drug development[J]. *Brain*, 2024, 147(5): 1622-1635. DOI: 10.1093/brain/awae028.
- [65] Blennow K, Wallin A, Agren H, et al. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease[J]. *Mol Chem Neuropathol*, 1995, 26(3): 231-245. DOI: 10.1007/BF02815140.
- [66] Ren L, Liang J, Wan F, et al. Development of a clinical risk score prediction tool for 5-, 9-, and 13-year risk of dementia[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2242596. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42596.
- [67] Palmqvist S, Janelidze S, Stomrud E, et al. Performance of fully automated plasma assays as screening tests for Alzheimer disease-related β -amyloid status[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(9): 1060-1069. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1632.
- 【收稿日期】2024-12-04 【修回日期】2025-01-22
(本文编辑 张春辉)