

· 共识 ·

阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗 中国专家共识 2021

中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组

通信作者: 陈晓春, 福建医科大学附属协和医院神经内科, 福州 350001, Email: chenxc998@163.com

【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, 脑组织就可能发生一系列的病理生理改变, 在此过程中出现的轻度认知障碍(MCI), 即 AD 源性 MCI, 是最早有临床症状的阶段, 该阶段成为 AD 早期检测、诊断和防治最为重要的窗口。为满足临床实践需求, 进一步提高广大医疗工作者对 AD 源性 MCI 的认知, 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组专家经多次研讨, 制定了本《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识》, 以期 AD 早期诊断、早期干预、精准治疗提供共识和指导方案。

【关键词】 认知障碍; 阿尔茨海默病; 诊断; 治疗; 预防; 专家共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2021

Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment

Corresponding author: Chen Xiaochun, Department of Neurology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China, Email: chenxc998@163.com

【Abstract】 As the aging society arriving, Alzheimer's disease (AD) has brought heavy mental, psychological and socioeconomic burdens to the global public health. The pathophysiological changes of AD occur more than 20 years before the typical symptoms develop. During this process, mild cognitive impairment (MCI) appears as the earliest clinical manifestation, which would finally contribute to the clinical features of AD (MCI due to AD). Thus, MCI due to AD provides the most important opportunity for the early detection, diagnosis and prevention of AD. To provide guidance for physicians in clinical practice and promote further understanding of AD in this special stage, experts from the Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment have formulated this "Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease", which includes epidemiology, etiology and mechanisms, diagnosis, treatment and prevention of MCI due to AD.

【Key words】 Cognition disorders; Alzheimer disease; Diagnosis; Treatment; Prevention; Consensus

Conflicts of interest: None declared

中国是世界上痴呆患者最多的国家。痴呆给公共卫生系统带来了沉重的经济和社会负担。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型, 其起病隐匿、早期诊断困难, 导致认知障

碍、精神行为问题和社会及生活功能丧失。而轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于认知正常和AD痴呆的中间阶段, 具有向AD痴呆转归的高可能性。流行病学调查指出中国60岁以

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211004-00679

收稿日期 2021-10-04 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 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 2021[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 421-440. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211004-00679.



上人口中痴呆患者约 1 507 万,其中 AD 约 983 万人, MCI 约 3 877 万人^[1]。AD 的发展分为三个阶段:临床前 AD(preclinical AD)、AD 源性 MCI(MCI due to AD)和 AD 源性痴呆(dementia due to AD)^[2]。由此可知, MCI 是干预防控 AD 的重要关口,针对 MCI 阶段的干预可能是延缓 AD 发生最为有效的策略。

MCI 通常分为两大亚型:遗忘型 MCI(amnesic MCI, aMCI)和非遗忘型 MCI(non-amnesic MCI, naMCI)。aMCI 主要表现为明显的记忆功能损伤;而 naMCI 主要表现为其他认知功能损伤,如注意力、语言、视觉空间功能或执行功能损伤。aMCI 很可能会进展为 AD,但并不完全等同于 AD 源性 MCI, naMCI 可能会进展为其他类型痴呆,如血管型痴呆、额颞叶痴呆等^[3](图 1)。

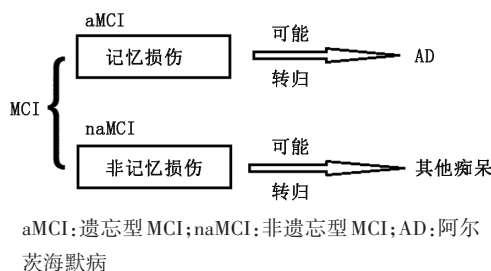


图 1 轻度认知障碍(MCI)分类

Figure 1 Classification for mild cognitive impairment (MCI)

根据 ATN[淀粉样蛋白(A)/病理性 tau 蛋白(T)/神经变性或神经元损伤(N)]诊断框架, PET 或脑脊液检测提示脑内 β 淀粉样蛋白(A β)阳性,无论认知功能正常、轻度损害还是痴呆,都可纳入 AD 疾病谱系(Alzheimer's continuum)。处于 MCI 阶段的,可确定为“AD 源性 MCI”^[3]。共识专家讨论认为,对于不能通过病理和生物学标志物确认的 MCI 患者,符合神经心理认知损害临床特征(海马型遗忘障碍综合征)和头颅 MRI 结构影像特征者,并排除其他类型的 MCI(如帕金森病、血管性、路易体病、自身免疫性脑病等所致的 MCI),则可临床诊断为“很可能的 AD 源性 MCI”。

本共识分为 AD 源性 MCI 的流行病学、病因及病理机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、药物和非药物干预、给医护人员和照护者建议、预后与转归、预防 8 个部分。共识对目前国内 AD 源性 MCI 现状做出概述,根据现有国内外证据做出工作框架和推荐,旨在为 AD 的早期诊断、早期干预、精准治疗提供专家共识和指导方案。

本共识根据改编版的推荐分级评估、制定与评价标准(Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, GRADE)制定循证医学的证据级别和推荐等级标准^[4-5]。

AD 源性 MCI 的流行病学

不同地区 MCI 患病率和发病率差异较大,全球 60 岁以上老年人 MCI 患病率为 5.0%~36.7%^[2]。荟萃分析结果显示我国 60 岁以上老年人的 MCI 整体患病率约为 14.7%^[6],呈女性高于男性、农村高于城市的分布特点;在患有多种慢性疾病的人群中, MCI 患者发病率相对更高^[6]。

从病因学角度,分析评估 MCI 是否由 AD 引起的流行病学研究非常有限,因判断标准和研究手段不同,分析结果差别较大。2016 年动脉粥样硬化的社区风险研究(ARIC)中 10 713 名受试者使用美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会(National Institute of Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)标准和精神障碍诊断与统计手册第 5 版(Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5)标准进行认知功能和神经病理分析结果显示: MCI 的患病率分别为 9% 和 21%,病因分析显示有 47% 的患者 MCI 为单一病因,其中主要病因为 AD 的 MCI 患者占 66%^[7]。

国内首都医科大学宣武医院纳入 10 276 名 65 岁以上人群的多中心研究结果显示^[8],乡村受试者的 MCI 患病率达 23.4%,高于城市受试者的 16.8%。MCI 的病因分为前驱期 AD 所致 MCI、脑血管病所致 MCI(mild cognitive impairment due to cerebral vascular disease, MCI-CVD)、血管危险因素所致 MCI(mild cognitive impairment due to vascular risk factors, MCI-VRF)和其他原因所致 MCI,4 种类型占比分别为 29.5%、18.3%、23.7% 和 28.5%,即血管危险因素相关 MCI(MCI-CVD+MCI-VRF)占比相对最高,而参照 NIA-AA 标准诊断的前驱期 AD 所致 MCI 位列第二。此结果与 ARIC 队列研究^[7]病因学分析的结果有差异,可能与中国老年人中高血压、糖尿病、高脂血症和脑血管病的患病率更高有关;若加入上述类似风险因素分析,可能会得到相似结论^[8]。

推荐意见:(1)中国 MCI 发病率与世界其他国家相似,建议开展更大规模、全国性、统一规范的 AD 源性 MCI 的流行病学调查以及提供流行病学调

查后的 AD 源性 MCI 的诊断标准以供使用(Ⅱa 推荐, A 级证据)。(2)在流行病学调查中,应重视统一诊断标准,尽量使用权威量表、生物学标志物等检查手段以提高诊断准确率(专家共识)。

AD 源性 MCI 的病因及病理机制

AD 是一个连续疾病谱,包括临床前 AD、AD 源性 MCI、轻度 AD、中度 AD 和重度 AD 多个阶段^[9];其主要病理学特征为 A β 沉积形成神经炎性斑块、tau 蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)以及神经元缺失和胶质细胞增生等^[10]。AD 漫长的临床前阶段出现于临床症状前 10~20 年^[11],此时 A β 已开始在楔前叶和大脑皮质区域逐渐沉积,随后出现这些区域的低代谢、tau 病理和海马体积缩小等,最终表现为认知障碍。关注 AD 源性 MCI 病因及病理机制,及早发现并管理 AD 源性 MCI,将有助于更长时间地维持患者现有认知功能,延缓疾病进展。

AD 源性 MCI 的病因假说主要包括以下几种:

1. 淀粉样蛋白假说:研究表明 AD 源性 MCI 患者大脑中 A β 首先在后扣带回、前额叶、楔前叶、颞顶叶等区域沉积,使得这些区域与其他大脑间的功能连接减少,从而影响默认模式网络功能的完整性^[12]。A β 的异常沉积是神经元变性的重要标志物。淀粉样蛋白假说最早由 1991 年 Hardy 和 Allsop^[13]提出。沉积在海马和基底前脑的 A β 斑块会聚集更多的 A β 形成不溶性聚集物,诱发线粒体损伤^[14],破坏系统稳态并导致突触功能障碍^[15]。值得注意的是,可溶性 A β 寡聚体比不溶性的 A β 原纤维和斑块更具毒性^[16]。可溶性 A β 寡聚体是导致 AD 发生一系列病理变化的起始因素,其机制之一是寡聚态 A β 损害了早期小胶质细胞的吞噬功能,导致小胶质细胞对晚期纤维状 A β 的吞噬功能下降^[17],同时诱发炎症级联毒性效应而损害神经元。这些证据的发现形成了“A β 寡聚体致病理论”假说^[18]。

研究表明,约有不到 5% 的 AD 人群有阳性家族史,淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、早老素 1(presenilin 1, PS1)和早老素 2(presenilin 2, PS2)基因突变是导致早发型家族性 AD 的主要致病基因,这些基因突变能增加 A β 的生成。此外,晚发型散发性 AD 被认为是复杂多基因相互作用导致的退行性疾病。ApoE ϵ 4 等位基因是

其主要遗传危险因素,可使 AD 的发病风险增加 4~10 倍并使发病年龄提前,约 50% 的 AD 患者携带有 ApoE ϵ 4 基因^[16, 19]。尽管该等位基因不影响 A β 的生成,但是能减少 A β 的清除,从而增加 A β 的总负荷,并参与 tau 过度磷酸化等 AD 多个关键病理过程^[20-21]。

2. tau 过度磷酸化假说:1988 年, Wischik 等^[22]从 AD 患者大脑组织中分离出 tau 蛋白,首次证明 tau 蛋白可能是 AD 的病因之一。AD 患者大脑中 tau 的过度磷酸化导致构型改变,使其与微管蛋白聚合能力丧失,从而导致微管功能受损^[23]。大量游离在胞质中的 tau 蛋白相互作用聚合形成不溶性的直丝(straight filaments)和双股螺旋细丝(paired helical filaments, PHF),最终导致 NFTs^[24]。NFTs 会减少突触的数量,产生神经毒性,引起细胞功能障碍^[24]。而可溶性 tau 蛋白可能比 NFTs 更有毒性作用,不仅有助于病理性 tau 蛋白的传播,还可以影响神经变性和认知功能^[25]。

3. 朊蛋白样传播假说:朊蛋白是一种由宿主编码的特殊构象的蛋白质,具有自我复制的能力、强大的感染力、顽强的生存能力以及保持隐蔽的能力。研究表明, A β 通过类似于朊蛋白的机制在大脑中传播^[26]。注射到转基因小鼠大脑中的 AD 患者脑源性 A β 具有朊蛋白样表现^[27],可诱导斑块形成和 A β 的广泛沉积。tau 蛋白也以朊蛋白样的方式在大脑和脊髓中传播^[28-29]。tau 蛋白水平与临床表现契合度更高,因为 NFTs 的丰度与 AD 的脑萎缩程度和认知能力下降直接相关^[30]。

4. A β 和脑血管异常的相互作用:血管危险因素在 AD 和 MCI 的发病机制中起着重要作用^[27, 30-31]。AD 早期病理生理上表现为脑血流量的减少,其原因可能是神经元损伤后代谢需要减少所致,也可能是血管危险因素或淀粉样血管病导致血管狭窄,进而引起血流量减少^[32]和区域性脑低灌注状态^[33]。它启动一系列病理生理级联反应,导致病情进展和恶化^[34]。MCI 患者脑血管血流动力学的研究发现,即使在认知功能减退的早期阶段,患者的脑血管血流动力学和组织氧合参数均显著降低。脑血流量的降低不仅减少了必需养分向神经元的输送,还损害了脑组织对神经毒性代谢产物和蛋白的清除。这可能是加速 A β 沉积和 tau 异常磷酸化的重要病理机制^[35]。

5. 神经炎症假说:1988 年, Rogers 等从尸检病理发现 AD 患者脑皮质小胶质细胞被主要组织相容

性复合体Ⅱ抗体所标记,表明人脑可能不是完全免疫豁免的器官^[36]。越来越多的研究结果显示神经炎症参与了AD的发病。一项荟萃分析结果显示,MCI患者病程伴随明显的炎症反应^[37]。

肠道菌群失调可引起系统性炎症反应,破坏血脑屏障,在菌群异常代谢产物共同作用下触发神经变性病,如AD^[38]。通过分析MCI患者肠道菌群情况,发现在MCI阶段即出现菌群失调。肠道菌群的检测可能成为AD发病前的生物学标志物^[39],提示“脑-肠轴”在AD发生、发展中的重要作用。在AD源性MCI患者的小规模队列研究中观察到了血浆苯丙氨酸和异亮氨酸浓度的升高以及血液中介导炎症反应的关键因子——Th1细胞的增加。在动物模型中,降低肠道菌群外周相关代谢产物苯丙氨酸/异亮氨酸的积聚,可减轻脑内神经炎症并逆转认知功能的损伤^[40]。

推荐意见:(1)AD是涉及多种病理生理变化的慢性复杂疾病,发病机制假说多元化,需要重新审视AD的发病机制,以整体观、系统性地论证不同机制假说之间的关联,以寻找AD源性MCI的有效防治靶标(专家共识)。(2)根据AD发生的可能病因和病理生理变化,确定MCI阶段的生物学标志物的主要特征,可用于观察AD源性MCI疾病修饰治疗过程中病情的演变(专家共识)。

AD源性MCI主要临床表现

AD源性MCI主要临床表现分为三部分:

1. 认知功能减退:认知功能减退是2003年国际工作组(International Working Group, IWG) MCI诊断标准(IWG-1)^[41]、2011年NIA-AA诊断标准^[42]、2014年IWG MCI诊断标准(IWG-2)^[43]的诊断要点,也是AD源性MCI患者最常见的症状,主要表现为学习新知识能力、近期记忆力减退,如患者记忆新人的能力较同龄老年人下降、健忘更为频繁和持久、出现重复提问或赘述、更多使用便签和记事本、无法记清时间和预约事件、无法识别熟人的相貌等^[44-45]。此外,MCI患者还可出现其他认知域的损伤:语言功能障碍可表现为找词困难、命名困难、赘述、句子及短语重复障碍^[46];视空间功能障碍可表现为定向力障碍、物体识别障碍等^[47];执行功能障碍可表现无法提前制定计划、对事情的理解和反应失当、重复动作等^[48];注意下降可表现为坐卧不安、注意力容易涣散等^[49]。

2. 复杂的工具性日常能力轻微损害:AD源性MCI患者的基本日常生活能力正常,如穿衣、吃饭、洗澡等,但存在理财、购物、出访等工具性日常能力或社会功能轻度损害。患者难以处理复杂财务问题,使用现金购物、转账的能力较同龄健康人下降^[50];在日常做饭,使用电话、遥控器、手机或其他复杂家用电器^[51],搭乘公共交通工具等行为上存在困难^[52]。社会功能轻度损害表现为社会关系减少,与亲友交流方式改变等,从而影响患者生活质量^[53-54]。AD源性MCI,常表现为aMCI,较naMCI更易出现日常能力损害;多认知域受损的MCI,较单认知域受损的MCI更易出现日常能力损害^[54]。

3. 非认知性神经精神症状(neuropsychiatric symptoms, NPS):患病率在35%~85%。可在MCI患者疾病早期出现,甚至早于认知功能损害;由于部分症状表现不明显,易被患者本人、家属及接诊医生忽视^[55]。MCI患者常见的NPS中,淡漠、抑郁、焦虑的患病率相对较高。出现NPS是预测MCI向AD转化的重要指标;NPS症状个数越多、程度越严重,转化为AD的风险越大,转化速度也越快,但各种NPS转化至AD的风险存在差异^[55]。

推荐意见:(1)对所有MCI患者进行工具性日常能力或社会功能检查(I级推荐,A级证据)。(2)重视MCI患者认知领域损害特征和向AD转化的特征(专家共识)。(3)应重视对疑似MCI及MCI患者NPS表现的评估,指导诊断和治疗以改善患者生活质量(I级推荐,A级证据)。

AD源性MCI的诊断与鉴别诊断

MCI临床诊断标准包括以下4点:(1)患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现认知损害;(2)存在1个或多个认知领域损害的客观证据(神经心理测试),其中情景记忆损害最为常见;(3)复杂的工具性日常能力可以有轻微的损害,但保持独立的日常生活能力;(4)尚未达到痴呆的诊断标准。2011年NIA-AA工作组发布的AD诊断指南中首次提出了AD源性MCI的诊断^[42],即在MCI临床诊断标准的基础上增加AD相关标志物的检测(详见体液检查和影像学检查部分)。MCI的诊断遵循以下流程^[56]:(1)依据患者的认知功能和日常生活能力(经神经心理学测试证实),根据MCI诊断标准做出是否罹患MCI的诊断。(2)如果是MCI,结合认知评估结果,根据损害的认知领域对患者进行初步分

类;如果尚不满足 MCI 诊断,建议随访,6 个月后或认知功能出现明显改变时再行认知功能检查。(3) 结合 MCI 的起病和发展情况、认知损害特征、有无神经系统原发病(或应激事件)或系统性疾病的病史和体征以及必要的辅助检查,做出 MCI 的病因学诊断。对于首诊 MCI 的患者建议需至少随访 1 年,以进一步明确诊断。

AD 源性 MCI 的诊断与鉴别诊断分病史采集、体格检查、神经心理评估、体液检查和影像学检查 5 个部分。

一、病史采集

在询问患者的同时,还应向其家属或知情者获取必要的信息。采集内容:起病时间、起病形式、具体表现、进展方式、诊治经过及转归;认知障碍是否对日常能力和社会功能产生影响;是否伴有精神和行为症状,精神行为症状的具体表现,以及与认知障碍发生的先后顺序;认知障碍可能的诱发因素或事件;伴随的肢体功能异常或其他系统疾病的症状体征。

神经变性病所致的 MCI 起病隐袭,持续进展,病程中一般没有导致认知障碍的已知疾病,常无神经系统局灶体征或选择性累及某一系统。需详细询问家族史、有无肿瘤病史(排查副肿瘤综合征)、输血及冶游史(梅毒或 HIV 感染),采集既往病史,尤其注意询问是否有导致认知障碍的疾病或诱发因素,如脑血管病、帕金森病及帕金森叠加综合征、正常压力性脑积水、脑外伤、脑炎、癫痫、长期腹泻或营养不良(维生素 B₁ 或 B₁₂ 等缺乏)、甲状腺功能障碍、肝肾功能不全、酗酒、一氧化碳中毒、药物滥用、血管风险因素(如高血压和糖尿病)、抑郁、睡眠呼吸障碍等。

二、体格检查

包括一般体格检查和神经系统检查。神经系统检查包括意识、高级皮质功能检查(理解力、定向力、远近记忆力、计算力和判断力等)、脑神经、运动系统(肌容积、肌张力、肌力、不自主运动、共济、步态)、感觉系统(浅感觉、深感觉、复合感觉)、反射(浅反射、深反射、病理反射)和脑膜刺激征等。不同病因的 MCI 伴随的神经系统体征不同,体格检查需要因人制宜。

三、神经心理学评估

神经心理学评估通过对患者的认知功能、日常和社会活动能力、精神行为症状三部分的评估,有助于 MCI 诊断的确立;可以明确患者认知障碍的特

征,以进行进一步的分类和病因学诊断;可以监测认知能力的变化。

(一) 认知功能评估

1. 总体认知功能筛查:蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA),涵盖的认知领域较广,包括注意力与集中、执行功能、记忆、语言、视空间结构能力、抽象思维、计算和定向力,是专门为筛查 MCI 而设计的,在识别 MCI 时有较高的敏感度(80%~100%)和特异度(50%~76%)^[57]。目前 MoCA 的划界分在不同研究中有所差异。国内温洪波等^[58]在北京地区人群中发现划界分为 26 分时,MoCA 的敏感度为 92.4%,特异度为 83.72%。改良版 Addenbrooke 认知功能检查量表(Addenbrooke's Cognitive Examination-III, ACE-III)由 26 个独立部分组成 5 个子项目,每个子项目分别代表 1 个特定的认知功能:注意力和定向力(18 分)、记忆力(26 分)、词语流畅性(14 分)、语言(26 分)和视空间能力(16 分);ACE-III 满分为 100 分。研究结果显示,ACE-III 诊断 MCI 的准确性优于 MMSE 和 MoCA,如 ACE-III 以 85 分为划界值,诊断 MCI 的敏感度为 97.3%、特异度为 90.7%、曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.978^[59-60]。

2. 记忆力评估:情景记忆障碍是 AD 源性 MCI 诊断和鉴别诊断的重要依据。对情景记忆的检查主要通过学习和延迟回忆测验,包括各种版本的听觉词语学习测验等、韦氏记忆量表逻辑记忆分测验等。词语学习测验鉴别 aMCI 和正常老年人的敏感度和特异度分别为 73% 和 71%^[61]。其中 California 词语学习测验(California Verbal Learning Test)在鉴别由 MCI 向痴呆转化的检测效能方面优于其他词语学习测验^[62];汉化版的 Hopkins 词语学习测验(Hopkins Verbal Learning Test)在鉴别 MCI 与正常人时也具有较好的敏感度(69.1%)和特异度(70.7%)^[63]。延迟自由线索回忆(Free and Cued Selective Reminding Test)被认为在鉴别 MCI 时有更好的敏感度(76%)和特异度(81%),对 MCI 转化为 AD 也有较好的预测价值^[64]。需要注意的是,在 MCI 的诊断过程中,对于高文化程度的个体,纵向随访对比非常重要;如果受试者评估结果较之前有明显下降,即使检查结果在正常范围之内,也应视为异常。

3. 执行功能评估:执行功能指有效地启动并完成有目的活动的的能力,是一项复杂的认知过程,涉及计划、启动、顺序、运行、反馈、决策和判断,其核

心成分包括抽象思维、工作记忆、定势转移和反应抑制等。

连线测试 B、A 识别脑小血管病变所致 MCI 的敏感度和特异度分别为 88% 和 76%;改良后的连线测试在鉴别 MCI 与正常人时具有良好的敏感度(78%)和特异度(90%)^[65]。数字符号转换测验区分正常老人和血管源性 MCI 的敏感度是 72.5%,特异度是 90%^[66]。国内郭起浩和洪震^[67]研究发现,中学教育程度者,50~59、60~69、70~79 岁年龄组连线测试 A 的划界分分别为 85、90、120 分,大学教育程度者则分别为 70、80、85 分;连线测试 B 的划界分在中学教育程度者中,50~59、60~69、70~79 岁年龄组分别为 200、230、290 分,大学教育程度者则分别为 200、210、240 分。Stroop 色词测验 (Stroop's Color Word Test) 是经典的检测注意力和反应抑制的测试,在识别早期轻度 AD 具有良好的敏感度, MCI 患者常通过延长阅读时间来保证阅读准确性,而轻度 AD 患者则常通过牺牲阅读准确性来换取阅读速度。

4. 语言能力评估:语言是利用符号进行交流的能力,包括对符号的理解和运用,因脑部病变引起的语言能力受损或丧失称为“失语”。由于病变部位不同,失语可分为多种类型,表现多样,患者的表达、理解、复述、命名、阅读和书写能力都可能受损。常用的包括 Boston 命名测验、词语流畅性测验、汉语失语成套测验等。其中词语流畅性测验因其简单易行,在临床实际使用较多,具体操作时可选择语义流畅性(尽可能列举动物等)或音位流畅性测验,由于语义流畅性更多反映记忆功能,而音位流畅性更多反映执行功能,因此针对 AD 源性 MCI 更推荐语义流畅性测验的使用。此类评估可以用于区分额颞叶变性,因为额颞叶变性源性 MCI 早期会出现语言障碍,患者的表达命名和理解能力减退^[68]。

5. 视空间和结构能力评估:视空间结构能力包含两个方面,一是视感知觉,二是空间结构能力。视感知觉障碍可以导致空间结构能力异常。评价视空间结构能力的测验包括两大类,一类为图形的临摹或自画,另一类为三维图案的拼接。常用的视空间能力评估测验包括气球划销测验、钟划销测验、Benton 面孔再认测验、Rey-Osterich 复杂图形测验、画钟测验、积木测验等。其中画钟测验是一种操作非常简便的神经心理测验,该任务的完成除需要空间结构技巧外,尚需多种认知功能参与,可

检测视空间结构能力、语言记忆和执行功能等。画钟测验对早期认知功能障碍筛查的敏感度更高,也是一个可预测 MCI 转化为痴呆的有用指标^[69]。

(二) 日常和社会能力评估

日常生活能力的评估包括基本日常生活能力(basic activities of daily living)和工具性日常生活能力(instrumental activities of daily living)评估。前者指独立生活所必须的基本功能,如穿衣、吃饭、如厕等,后者包括复杂的日常或者社会活动能力,如出访、工作、家务等,需要更多的认知功能的参与。

MCI 患者复杂社会功能也存在一定程度的损害,而且患者完成相同日常活动所消耗的时间明显长于正常老年人^[70]。MCI 患者对自己日常生活能力的评价和照料者也可能存在不一致,应当根据本人和知情者的报告综合评价患者的日常生活能力。

常用的评价日常能力应用标准的量表包括阿尔茨海默病协作研究组 MCI 日常活动量表(Alzheimer Disease Cooperative Study Scale for Activities of Daily Living in MCI, ADCS-MCI-ADL)、Lawton 工具性日常活动力量表(Instrumental Activities of Daily Living Scale of Lawton)、社会功能问卷(Functional Activities Questionnaire, FAQ)等。ADCS-MCI-ADL 对诊断 MCI 的敏感度和特异度分别达 89% 和 97%^[71],提示复杂日常能力评估能够帮助识别和诊断 MCI 患者。日常活动能力评估还有助于预测 MCI 的转归。FAQ 和工具性日常活动力量表涉及复杂的社会能力和日常活动。研究结果表明 FAQ 分数升高及理财能力下降预示着 MCI 向 AD 转化^[72],尤其当知情者报告患者能力减退,而患者本人否认时这种预测作用更强。

(三) 精神行为症状评估

MCI 患者精神行为症状患病率介于老年人和痴呆者之间,社区和门诊 MCI 患者存在一种精神行为症状的比例为 36.7%~70.3%^[73],最常见的症状是淡漠、抑郁、焦虑和夜间睡眠行为异常。

情绪障碍可以造成认知障碍的假象,也可以加重认知障碍,还可以是 MCI 的共患症状。情绪障碍这一认知障碍的早期症状在临床诊断中经常被忽视或误诊。对于情绪障碍的患者要同时动态评价认知功能,动态观察二者以及时识别 MCI 或是单纯的情绪障碍。通常精神行为的评估包括情绪情感、脱抑制行为、活动过度类行为异常以及精神病样症状的评估。汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale)/汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression

Scale)、神经精神问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)可以作为参考用的评估量表。

以上测试可以通过计算机电子评估手段来实现,计算机管理的 MCI 筛查系统(Computer-Administered Neuropsychological Screen for MCI)是为初级保健医师设计的 MCI 筛查系统,在中学及以下文化程度受试者群体中的敏感度和特异度均为 100%;在受教育程度 13 年以上的群体中敏感度为 100%,特异度为 84.8%^[74]。目前国内研究者开发的计算机辅助测试软件也逐步趋于成熟,具有潜在的应用价值。

推荐意见:(1)AD 源性 MCI 神经心理学评估需要包括:认知功能、日常和社会能力、精神行为症状的全面评估(专家共识)。(2)AD 源性 MCI 神经认知功能评估,推荐 MoCA 和(或)改良版 ACE-III 作为筛查量表;主要认知功能领域的评估包括:记忆力、执行功能、语言、视空间和结构能力方面(专家共识)。(3)情景记忆障碍是 AD 源性 MCI 诊断和鉴别诊断的重要依据,可以选择 California 词语学习测验、汉化版 Hopkins 词语学习测验、延迟自由线索回忆。执行功能评估建议选择连线测试、数字符号转换测验;语言能力评估可以选择 Boston 命名测验、语义流畅性测验、汉语失语成套测验。视空间和结构能力评估可以选择 Rey-Osterich 复杂图形测验、画钟测试等。计算机认知功能评估可以作为 AD 源性 MCI 评估的一种选择(专家共识)。(4)对高文化程度个体进行 MCI 的诊断,建议通过定期神经心理学量表测试、纵向随访比较以发现其认知能力的下降以及向 AD 的转化过程(专家共识)。

四、体液检查

(一)血液检查

1. 一般血液指标的检测:认知障碍可能是由代谢、感染、中毒等因素导致,血液检查可以为病因诊断提供重要参考价值。建议对所有首诊患者进行以下血液学检测:红细胞沉降率、全血细胞计数、电解质、血钙、血糖、肝功能和甲状腺素水平(血清游离三碘甲腺原氨酸、血清游离甲状腺素、敏感性促甲状腺激素以及抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体等甲状腺相关抗体)、维生素 B₁₂、叶酸、梅毒血清学检测、艾滋病相关检测等。

2. AD 相关生物学标志物的检测:随着 AD 新型疾病修饰疗法的发展,无创性、成本更低的基于血液学的生物学标志物的检测是热门研究方向。基于单分子免疫阵列技术(single-molecule array)检测

的 β -淀粉样蛋白 42(amyloid β -protein 42, A β 42)、 β -淀粉样蛋白 40(amyloid β -protein 40, A β 40)、磷酸化 tau 蛋白(phosphorylated tau, P-tau)181 和神经丝轻链(neurofilament light chain, NFL)被证实与脑脊液及 PET 结果具有很好的相关性,有可能替代脑脊液和 PET 检查。目前这些指标都已被纳入 AD 研究标准 ATN 框架中。

A β 是 AD 病理过程中的特征性标志物,外周血浆中 A β 42/A β 40 比值相较于 A β 42 或 A β 40,在预测正常人向 MCI 或者 AD 转化时更有价值(AUC = 0.77)^[75-76]。

tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 的另一典型病理表现。据最近阿尔茨海默病神经成像计划(ADNI)中大型前瞻性老年人队列的纵向数据估计,血浆 P-tau181 分别在脑脊液和 PET 发现 A β 异常前 6.5 年和 5.7 年达到异常水平^[77],提示血浆 P-tau181 可作为 AD 痴呆前阶段的新型诊断和筛查工具。血浆 P-tau181 还是一种可用于监测神经变性和认知功能减退的标志物,且对于 AD 具有特异性^[78]。NFL 是神经轴突损伤的标志。在认知功能减退等临床症状出现前 10 年,血浆 NFL 就已经发生改变^[79]。MCI 患者的血浆 NFL 水平快速增加,与海马萎缩更快、葡萄糖代谢率更低以及整体认知恶化更快有关^[80]。

血浆 P-tau217 是近年基于电化学发光平台开发的新指标。研究结果表明其可区分 AD 与其他神经变性疾病,准确率明显高于其他血浆和基于 MRI 的影像生物学标志物^[81]。P-tau217 的升高与认知功能的恶化和脑萎缩相关^[82]。因此,血浆 P-tau217 水平有望作为早期 AD 病理学的生物学标志物。

上述血液标志物的异常均提示 AD 病理进展,但目前尚无用于诊断 AD 源性 MCI 的统一临界值(cut-off)值,在临床应用这些指标时要注意对异常值的定义。

(二)脑脊液检查

1. 一般检查:对于 MCI 患者进行腰椎穿刺检查有助于鉴别 MCI 的病因。对血管炎、感染或脱髓鞘疾病疑似者须进行脑脊液细胞计数、蛋白质、葡萄糖和蛋白电泳分析检测。对疑似自身免疫性脑炎、副肿瘤综合征的患者应完善脑脊液自身免疫性脑炎抗体、副肿瘤抗体的检测。

2. AD 病理相关生物学标志物的检测:结果显示,脑脊液生物学标志物中 A β 42、P-tau、总 tau

蛋白(total tau, T-tau)三项核心标志物与 AD 源性 MCI 高度相关^[83]。

使用免疫分析仪电化学发光检测区分 AD 患者和认知正常人时 A β 42 临界值为 1 100 pg/ml,其敏感度和特异度分别为 91% 和 72%^[84]。在 MCI 患者中出现这些指标的异常,高度指向该患者为 AD 源性 MCI。研究证实,脑脊液 P-tau181 和 P-tau217 区分 AD 和其他类型的痴呆均有较高的准确性,与 A β -PET 均具有很强的相关性^[8-86]。研究结果显示, A β 42/A β 40、T-tau/A β 42、P-tau/A β 42 具有较好的诊断效能,与 A β -PET 也具有很强的相关性^[87];当 MCI 患者脑脊液中 A β 42 降低和 tau 升高同时出现,进展为 AD 的可能性极大^[87]。

脑脊液中的 NfL 是神经轴突损伤的一种敏感的生物标志物。NfL 是一个被证明可以直接从脑脊液转移到血浆的标志物^[88-89]。脑脊液 NfL 可作为预测 MCI 向 AD 转化的生物学标志物。

(三)基因检测

遗传因素在 AD 中扮演重要角色。目前已确认位于 14、1、21 号染色体上的 PS1 基因、PS2 基因、APP 基因为 AD 致病基因;其中 PS1 基因突变占 75%~80%,APP 基因突变占 15%~20%,PS2 基因突变不足 5%^[90];位于 19 号染色体上载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) ϵ 4 等位基因作为易患基因与晚发性散发型 AD 相关^[90-91]。ApoE ϵ 4 也是 AD 源性 MCI 的危险因素^[92]。

对 MCI 人群中不加选择地进行突变基因的筛查,其阳性率低、花费较高。而对具有明确家族史的病例、早发型病例及特殊临床表型的病例,根据临床表型对候选基因进行筛查有助于提高检出率。靶向捕获二代测序具有高通量、准确性好、阳性率高等特点,已在临床逐渐应用。候选基因检测阴性者可以根据情况考虑全基因或全外显子测序。

推荐意见: (1) 血浆 A β 42/A β 40、P-tau217、P-tau181 和 NfL 可用于 AD 源性 MCI 的早期诊断和疾病进展的评估(I 级推荐, A 级证据)。(2) 脑脊液 A β 42、A β 42/A β 40、P-tau181、P-tau217、T-tau、NfL 可用于 AD 源性 MCI 的早期诊断及疾病进展的评估(I 级推荐, A 级证据)。(3) 以下情况推荐脑脊液检测^[93]:存在主观认知能力下降的患者(根据客观测试认知能力未受损);持续、进展性和无法解释的 MCI;症状提示可能存在 AD 的患者;MCI 发病年龄较早(<65 岁)者;以行为改变为主要症状(如偏执妄想、不明原因的谵妄和抑郁症)且诊断考虑为 AD

的患者(I 级推荐, A 级证据)。(4) 有明确痴呆家族史的 MCI 患者应进行基因检测以帮助诊断(I 级推荐, A 级证据)。(5) 基因检测适用于有明确家族史,且有明显的常染色体显性遗传危险的个体(II b 级推荐, B 级证据)。(6) ApoE 基因型检测可用于 MCI 患者危险分层,预测其向 AD 转化的风险,并可应用于临床研究中的疗效分析^[94](II a 级推荐, B 级证据)。(7) 基因诊断应该在专业的、有资质的检测机构进行,以确保检测的准确性(专家共识)。

五、影像学检查

MRI 结构影像可以显示脑梗死、脑白质病变、脑肿瘤、脑积水、脑萎缩等不同病变,有助于 MCI 病因诊断和监测病情进展。

AD 源性 MCI 最常见的脑局部变化是海马和内嗅皮质的萎缩。应用自动 MRI 测量分析方法,内嗅皮质厚度、海马体积识别 MCI 的敏感度和特异度分别为 74%~90% 和 91%~94%^[57]。

AD 源性 MCI 患者的¹⁸F-FDG-PET 和 SPECT 主要表现为海马、颞顶叶和后扣带回的葡萄糖代谢和灌注降低。¹⁸F-FDG-PET 对早期诊断有用,可以作为 AD 源性 MCI 进展的有效影像学标志物^[95]。

C¹¹ 标记的匹兹堡 B 复合物可附着于脑内 A β , 通过 PET 成像,显示脑内 A β 沉淀的水平和部位,可以检测体内纤维状 A β 斑块,具有很高的敏感度和特异度^[96-98]。一项评估 A β -PET 预测 MCI 转化为 AD 的研究的荟萃分析结果显示,其敏感度为 93% (95%CI: 71.3%~99.9%),特异度为 56% (95%CI: 47.2%~64.8%)^[99]。欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局已批准 3 种含氟 A β -PET 示踪剂(¹⁸F-氟苯达彼、¹⁸F-氟苯达本和¹⁸F-氟苯达莫)用于临床^[100]。

使用 tau 蛋白示踪剂能显示脑内 tau 蛋白异常沉积情况。新一代的 tau-PET 示踪剂为¹⁸F 标记 THK 系列 喹 啉 衍 生 物 (¹⁸F-THK-523、¹⁸F-THK-5105 和¹⁸F-THK-5117),对 AD 中 tau 的选择性结合明显高于 A β ^[101]。¹⁸F-THK5105、¹⁸F-THK5117 与 tau 的亲和力约是 A β 的 25 倍^[99]。THK523 不能与皮质基底节变性、进行性核上性麻痹和额颞叶变性病等 tau 病理中的 tau 结合,可作为 AD 的特异性生物学标志物^[102]。THK-5117 是三者中最好的显示剂,可用于轻、中、重度 AD 的显像^[101]。因此,tau-PET 阳性也提示 AD 相关病理过程,对于 MCI 患者的病因筛查具有提示意义。

¹⁸F-FDG-PET 成像虽然可以作为神经元损伤的

标志物,但特异性低,不能帮助揭示 MCI 的病因。通常 A β 斑块和 tau 蛋白异常磷酸化形成的 NFTs 发生于脑结构和代谢变化之前几年。

依据 2011 年 NIA-AA、2014 年 IWG2,基于以上的标志物检出的组合,结果判别如下:(1)如果 A β 生物学标志物阳性,神经元损伤的生物学标志物也是阳性,那么受试者的 MCI 很可能是 AD 源性 MCI;(2)如果神经元损伤的生物学标志物没检测或无法检测,但 A β 生物学标志物为阳性,或者 A β 生物学标志物没检测或无法检测,但神经元损伤的生物学标志物阳性,那么受试者是 AD 源性 MCI 可能性处于中等水平;(3)如果 A β 和神经元损伤的生物学标志物均为阴性,那么不太可能是 AD 源性 MCI;(4)如果 A β 和神经元损伤的生物学标志物都没检测,或者检测结果不明确,那么就不能根据生物学标志物做出判断。

推荐意见:(1)AD 源性 MCI 的诊断标准推荐采用 NIA-AA 诊断标准(2011 年、2018 年)和 IWG-2 (2014 年),重视 AD 相关生物学标志物在诊断 AD 源性 MCI 的应用(I 级推荐,A 级证据)。(2)在无法开展病理、体液或分子影像(PET)标志物检测时,通过临床神经心理特征和影像资料等识别,排除其他类型来源的 MCI(帕金森病、血管性、路易体病、自身免疫性脑病等相关的 MCI),符合 AD 源性 MCI 神经心理认知损害特征(如海马型遗忘障碍综合征)和头颅 MRI 影像特征的 MCI 患者,可以从临床工作层面诊断“AD 源性 MCI”(专家共识)。

AD 源性 MCI 的非药物治疗和药物治疗

一、非药物治疗

1. 生活方式干预:相关临床试验结果显示,饮食(如地中海饮食、控制烟酒摄入)、改善睡眠质量等生活方式干预对 MCI 患者有益^[103]。地中海饮食可改善整体认知能力^[104]。世界卫生组织建议以地中海饮食降低认知功能下降或痴呆的风险^[105]。保证睡眠质量也可降低发生认知障碍的风险。MCI 患者可表现为入睡后易醒、总睡眠时间少、睡眠效率低、入睡潜伏期长、快速眼球运动睡眠潜伏期延长、第一期非快速眼球运动睡眠 N₁ 时间延长。保证睡眠质量有望成为减缓认知功能下降和预防痴呆的靶点^[106]。

2. 认知干预及多模式干预:荟萃分析结果提示,每周进行 5~6 次持续 1 h 的认知训练有助于改

善 MCI 患者整体认知功能^[107]。认知训练还能在一定程度上改善 MCI 患者的注意力、词汇学习、工作记忆等^[108]。多个随机对照试验(RCT)结果显示计算机辅助认知训练有助于改善认知功能^[109-110]。总体来看,将认知训练结合的多模式干预收益最大。(1)记忆训练:观看老照片并回忆过去的事件有助于帮助患者保持长期记忆。通过让患者回忆数字和日期、重复电话号码等可以改善短期记忆。(2)定向训练:定向训练可以与日常生活结合。选择患者感兴趣或者有情感依赖的记忆材料来进行训练,并强化事件的时间、地点和人物。(3)语言交流能力训练:让患者尝试训练图片卡上的事物命名和描述,先从简单的开始,再逐渐提高难度。在此过程中应给予患者积极的鼓励和赞赏。可以通过记录、听写、基于图片的写作或者写日记来增强写作技巧。阅读和唱歌也可尝试。(4)计算训练:简单的算术计算有利于患者计算能力的改善。计算训练的难度可以根据患者的情况渐进式提高。

3. 运动训练:荟萃分析发现,有氧运动可使 MCI 患者的整体认知功能得到改善^[111]。HUNT 研究针对 28 916 名 30~60 岁参与者进行 25 年随访,发现至少每周 1 次进行中至高强度的体力活动可降低痴呆的发病风险^[112]。定期有氧运动能显著提升 MCI 患者的认知功能,延缓脑萎缩速度^[113-114]。RCT 证实,太极可以改善 MCI 患者的认知功能^[115]。

4. 其他疗法:重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)以节律性和重复性形式提供系列脉冲,调节神经活动和皮质兴奋性。荟萃分析结果显示,rTMS 显著改善患者整体认知功能^[116],有效改善 MCI 患者的 MoCA 评分、情景记忆能力及词语流畅性^[117]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入、无创性的脑刺激方法,通过阳极和阴极在头皮上施加弱电流来改变皮质兴奋性,增加或减少神经元电活动^[118]。对于 MCI 患者,连续 5 周,每周 2 次 30 min 2 mA 的 tDCS 显著改善记忆、语言流畅性和执行功能^[119]。而高频 rTMS 在改善整体认知方面比 tDCS 更有效^[120]。此外,音乐^[121]也可不同程度地改善 MCI 患者认知功能。

基于芬兰 FINGER 研究模式建立的全球 FINGERS 网络项目(WW-FINGERS)^[103],纳入了全球各大洲 30 多个国家、1 260 名受试者,旨在评估一种多模式干预预防普通人群中高危老年人认知功能减退的效果。结果显示,饮食、运动、认知训练

和血管风险监测等多种干预2年后,干预组较对照组综合神经心理学测试评分高25%,认知功能如执行能力高83%、处理速度高150%^[103]。对于接受认知训练的老年MCI患者,联合tDCS治疗也能进一步改善患者工作记忆和注意力^[122]。

推荐意见:(1)推荐对AD源性MCI患者进行非药物干预,包括认知训练、中等强度的体育锻炼和合理饮食(如地中海饮食)(Ⅱa级推荐,B级证据)。(2)rTMS治疗有助于改善患者整体认知功能、情景记忆和语言功能(Ⅱb级推荐,B级证据)。(3)计算机辅助认知训练可以作为AD源性MCI干预的有益补充(Ⅰ级推荐,A级证据)。(4)以饮食、运动、认知训练等多种手段组成的多模式干预,可改善或维持人群中AD高危老年人的认知功能,有助于延缓MCI向AD转化(Ⅱa级推荐,A级证据)。

二、药物治疗

目前,尚无用于AD源性MCI治疗的药物获批。临床尝试使用AD治疗药物及以A β 抗体为主的免疫治疗、分泌酶抑制剂等方法干预AD源性MCI。

针对胆碱酯酶抑制剂的研究结果表明,多奈哌齐治疗6个月显著改善AD源性MCI患者的步态并降低跌倒的发生率^[123]。对于前驱性AD(包括AD源性MCI)的患者,多奈哌齐10 mg/d治疗1年降低患者海马萎缩率45%^[124],也降低皮质厚度变化率^[125]和基底前脑萎缩的进展^[126]。在AD源性MCI的治疗中,在前2.5年左右具有延缓效果,但其之后的认知障碍进展速度加快^[127]。另一项RCT结果提示多奈哌齐在用药第1年有延缓AD源性MCI向AD进展的作用,但第3年其效果与安慰剂无差别^[128]。

在一项纳入1 018例MCI患者、48个月的临床试验结果显示,利凡斯的明治疗未能表现出对MCI向AD进展的延缓;利凡斯的明组中17.3%进展为AD,安慰剂组为21.4%,两组间认知测试评分未见差异^[123]。

观察加兰他敏的两项临床研究分别纳入990例和1 058例MCI患者,在24个月的治疗中,第一项研究结果表现出对临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating scale, CDR)评分下降的改善,但第二项研究结果未见差异。值得注意的是,加兰他敏治疗组病死率略有增加(1.4%比0.3%)^[129]。

美金刚主要被批准用于中、重度AD治疗,其在MCI患者中应用的研究较少。一项小样本研究纳

入75名受试者,发现接受美金刚治疗的患者的语义记忆得到改善^[130]。另有研究结果显示,美金刚+加兰他敏的治疗对前驱性AD(包括AD源性MCI)患者的认知改善有一定益处,但因加兰他敏的安全性问题提前终止^[131]。美金刚用于AD源性MCI的治疗效果,仍需在更大的队列研究证实。

此外,研究发现一些植物提取物如银杏叶提取物EGb761对AD源性的MCI治疗很可能有效。荟萃分析结果显示EGb761对改善MCI患者的认知功能、日常生活活动和整体临床评估均具有潜在获益^[132]。

针对阻断或延缓AD源性MCI病理进展的策略,可以被归纳为MCI的疾病修饰疗法(disease modifying treatment, DMT)。在未观察到胆碱能神经元受损的情况下,能够在疾病早期阶段起效的药物很有可能用于AD源性MCI的药物干预^[133]。满足DMT定义的干预手段应满足以下两个条件之一^[134]:(1)在临床结果中表现出明显的药物-安慰剂差异,对AD病理学的一种或多种生物学标志物具有一致的影响;(2)设计延迟药物或停药临床试验表现出阳性结果,与临床过程长期变化趋势一致。

AD的DMT集中于对病理蛋白的清除,主要包括A β 和tau蛋白。针对A β 的全人源IgG1单抗aducanumab(BIIB037),可以靶向与A β 聚集体结合,促使小胶质细胞吞噬清除A β ,其两项Ⅲ期临床研究共纳入AD源性MCI患者2 661例,结果显示:EMERGE试验在78周后达到主要终点,高剂量组临床痴呆评定总量表(Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes)评分恶化较安慰剂减缓,患者认知能力、精神行为和工具性日常能力均得到改善;A β -PET和脑脊液tau结果证实,高剂量组生物学标志物水平呈剂量依赖性降低^[135]。此外,aducanumab的PRIME研究纳入了165例临床诊断为AD源性MCI或轻度AD患者,其中AD源性MCI患者68例,占比41%,治疗54周结果显示,aducanumab治疗(3、6、10 mg/kg)患者大脑A β 斑块显著减少,认知障碍恶化延缓,且呈剂量依赖性^[136]。

另一个靶向可溶性A β 原纤维的人源化IgG1抗体lecanemab(BAN2401),2b期临床试验结果表现出良好的安全性和耐受性^[137],针对AD源性MCI人群的18个月分析结果显示,高剂量组患者脑内A β 显著减少,认知功能下降得到改善。其他针对A β 的抗体如gantenerumab等Ⅲ期研究也在进行中。

针对 tau 蛋白的在研新药分为小分子抑制剂、tau 蛋白单克隆抗体、疫苗等。LMTM(Trx0237)是一种小分子 tau 蛋白聚集抑制剂,可防止 tau 蛋白聚集^[138]。该研究针对全因痴呆和 AD 的两项临床研究结果均为阴性^[139]。其他进入 II 期临床阶段的 tau 蛋白药物,包括单克隆抗体 semorinemab、zaganemab (LY3303560)。tau 蛋白疫苗 AADvac1 在 II 期临床研究中有效减少了轻度 AD 患者的 P-tau 产生^[140]。

AD 源性 MCI 的治疗还有很多靶点具有开发潜力,如 A β 生成机制上游的 β -分泌酶(BACE)的小分子药物,包括 elenbecestat (E2609) 和 verubecestat (MK8931)。但 BACE 为靶点的新药普遍未能在临床研究中表现出足够的疗效。 γ -分泌酶调节剂(CHF-5074 等)也是研究热点。从现有获批药物中寻找有潜力的抗 AD 药物成为有潜力的研究方向。例如发现抗惊厥药左乙拉西坦的低剂量缓释剂(AGB101),具有改善认知能力;目前对经 PET 确诊的 AD 源性 MCI 患者正在进行该药的 III 期临床试验。DMT 研发方向较多,值得期待的新药主要集中在 A β 单抗 aducanumab、lecanemab 和 donanemab^[141]。目前 aducanumab 获 FDA 批准适用于 AD 源性 MCI 治疗,lecanemab 和 donanemab 已获得 FDA 的突破性疗法的认定。

近年研究发现了“脑-肠轴”在 AD 病理生理发生中的重要作用。在两个纳入 AD 源性 MCI 患者的小规模队列研究中,观察到了苯丙氨酸和异亮氨酸浓度的升高以及血液中 Th₁ 细胞的增加。甘露特钠可能通过重塑肠道菌群平衡,降低外周相关代谢产物苯丙氨酸/异亮氨酸的积聚,减轻脑内神经炎症并逆转认知功能损伤^[142]。甘露特钠在中国开展的 III 期临床试验中,被证明可以改善轻-中度 AD 患者的认知功能^[143]。另外其在国外的 III 期临床试验以及中国 IV 期临床研究也在进行中,有望进一步证实其有效性及安全性。

对于 MCI 患者,NPS 的治疗也值得关注。NPS 在 MCI 患者中普遍存在,35%~85% 的 MCI 患者表现出至少 1 种 NPS,其中最常见的是抑郁、易怒、冷漠、焦虑、激动和睡眠障碍^[56]。研究发现,焦虑和冷漠等显著增加患者从 aMCI 转变为痴呆的风险并可预测更快的进展速度;出现 NPS 种类越多,进展为 AD 的风险越高。对于高风险患者,有必要及早进行干预,以降低患者从 MCI 转变为痴呆的风险。目前尚无数据表明用抗精神病药物进行早期治疗能

延缓认知功能下降。且抗精神病药物的使用的不良反应可能会增加患者认知功能下降的风险^[144]。使用抗精神病药物时,必须注意权衡对症状的改善和给认知功能下降带来的风险。

部分促认知药物在改善 MCI 患者认知障碍的同时,还能通过改善患者的 NPS,以延缓 MCI 向 AD 进展。研究证实多奈哌齐可延缓伴有抑郁的 AD 源性 MCI 向 AD 的进展^[145]。小样本研究发现^[129],加兰他敏治疗 6 个月可显著降低患者 NPI 评分;但因其与过高的病死率有关,整体上不推荐在 MCI 中使用加兰他敏。目前尚无大型研究证实利凡斯的明和美金刚在 MCI 患者 NPS 方面的获益。

推荐意见:(1)胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐可在早期延缓 AD 源性 MCI 向 AD 的进展,但其长期的效果仍需更多的大样本临床试验进行研究(II a 级推荐,B 级证据)。(2)针对 A β 的单克隆抗体(如 aducanumab)的 DMT 很可能成为 AD 源性 MCI 的有效治疗方法(II a 级推荐,B 级证据)。(3)重塑肠道菌群平衡药物(如甘露特钠),能降低外周相关氨基酸代谢产物、减轻脑神经炎症,改善认知功能,对 AD 源性 MCI 可能具有改善作用(II b 级推荐,B 级证据)。(4)银杏叶提取物 EGb761 改善 AD 的认知功能,但在 AD 源性 MCI 的作用仍需大样本临床试验进行研究(II b 级推荐,B 级证据)。(5)对 AD 源性 MCI 患者需要关注情绪障碍(焦虑、抑郁状态等)并及时处理,在降低 MCI 向 AD 转化风险方面可能获益。多奈哌齐可延缓伴有抑郁的 AD 源性 MCI 向 AD 的进展(II a 级推荐,B 级证据)。(6)对于步态异常且有跌倒风险的 AD 源性 MCI 患者使用多奈哌齐可能获益(II a 级推荐,B 级证据)。(7)使用抗精神病药物治疗 AD 源性 MCI 的 NPS 时,必须权衡其可导致认知功能下降的风险(专家共识)。

给医护人员和照护者的建议

一、给医护人员的建议

1. 评估:医生应该在患者初次就诊时建立全面而详细的记忆档案,这将是患者后续干预的基线状态。同时评估可引起认知障碍加重的可逆性风险因素以便采取相应的干预措施。在后续随访中,应每 6 个月进行 1 次认知功能评估。评估过程中,患者应该由家人或朋友陪伴^[146]。

2. 告知:医生应该告知患者和家人 MCI 早期诊断和干预的重要性。目前国内虽然尚无治疗 MCI

的药物的正式获批,但是联合干预措施,包括对危险因素的综合管理、认知训练、运动疗法和家庭护理、社交互动以及抑郁症的治疗,对于预防或延缓痴呆是有益的^[147]。

3. 随访:患者的随访管理本着自愿原则,并应从保护患者利益的角度出发。随访的目的是实现患者的连续管理,建立有效、严格、实用、顺畅的沟通机制,提供持续的综合医疗服务^[147]。

4. 健康教育:建议照护者和患者定期接受健康教育,包括早期识别认知障碍的方法、如何进行探访和随访、纠正不良健康生活习惯和控制危险因素的方法以及如何改善自我护理^[147]。

5. 维护 MCI 患者的个人权益:在确诊 MCI 之后,患者及其家属应该着手讨论关于生活各方面的长期规划。比如确立生前遗嘱,能否继续安全驾驶,进行财务和财产规划,指定有关医疗和研究参与的决策者,以及委托特定个人代表其合法权益(财务和医疗事务)^[146, 148]。上述内容对于维护 MCI 患者的人身权利非常重要。

二、给照护者的建议

照护者对 MCI 患者进行适当的认知训练和生活照顾,有助于患者认知能力和生活质量的改善。

1. 日常生活照护:照护方面应遵循“帮助而不包办”原则。在购物方面,应鼓励患者用购物清单去购物;如有必要,照护者可以帮助患者付款^[149]。在财务管理方面,照护者应了解患者的财务管理能力,提醒或协助他们支付水、电费以及煤气费和电话费等账单。在出行和交通方面,如果患者的驾驶能力基本正常,可以在照护者的陪伴下开车。当患者乘坐公共交通工具出行时,照护者应该陪同,并帮助找到站台和路线。在家务方面,照护者应该鼓励并辅助患者尽可能多地进行家务工作,比如洗碗、洗衣服、整理床铺或者扫地。在社交沟通方面,应该鼓励和帮助患者独立打电话,多参与交流。在服药管理方面,照护者应指导并监督患者服用药物,观察不良反应,并防止过量使用或漏服药物。如果患者拒绝服药,看护者应分析原因并在必要时寻求专业帮助。

2. 创造安全的生活环境:随着认知功能的下降,患者往往表现出定向和环境适应能力的下降,更容易跌倒或迷路;不熟悉和不适当的环境会增加患者的不安全感,可能会引起躁动^[150]。因此,应根据以下原则为认知障碍患者建立友好的生活环境:(1)确保环境安全,防止意外伤害、迷路或摔倒;如果有频繁迷路病史的患者,建议佩戴具有定位功能

的电子设备。(2)保持环境的稳定性和熟悉性,避免突然变化。(3)设计时间和方向的提示标识,帮助患者识别时间和方向;提供复杂生活工具的使用步骤,帮助患者顺利使用。(4)提供适当的刺激,比如明亮温暖的颜色、患者喜欢的音乐等。

3. 照护者关怀:照护者是焦虑抑郁甚至痴呆的高危人群,关怀照护者是保证照护质量的重要措施。照护者应定期轮休。频繁出现焦虑、情绪失控的照护者应暂时脱离照护岗位。建立社区或医院为基础的照护者联谊/支持小组将有助于改善照护者的心理状态,提高照护效率。

推荐意见:(1)医护人员应告知患者:联合干预措施,包括对危险因素的综合管理、认知训练、运动疗法和家庭护理、社交互动治疗,对于预防或延缓认知障碍是有益的(专家共识)。(2)合理的日常生活照护及环境改造、关怀照护者等措施对提高患者生活质量,延缓认知障碍进程是有益的(专家共识)。

预后与转归

一、AD 源性 MCI 的转归及向 AD 的转化

MCI 是一种异质性较强、病因复杂的综合征。符合临床核心标准的 aMCI 是 AD 源性 MCI 的主要表现,转化为 AD 的风险明显增高,但其他类型的 MCI 也可能转化为 AD。不同国家和地区对 aMCI 转化为 AD 的随访研究得出的转化率差异较大^[151]。一项 aMCI 队列研究结果显示,其 AD 年转化率是 28%,47% 的患者经平均 18.8 个月随访仍稳定在 MCI 状态,2% 的患者恢复正常^[152]。另一项随访研究经过 30 个月的观察,aMCI 人群有 48.7% 转化为 AD^[153]。认知功能恢复正常的部分患者有可能为非 AD 源性 MCI。有研究发现,认知功能恢复正常的 MCI 患者在遗传学、脑脊液、影像和神经心理学生物学标志物方面与 AD 源性 MCI 患者存在明显差异^[154]。应用 2011 年 NIA-AA 标准(纳入生物学标志物)能更准确地判断 MCI 患者转化至 AD 的预后^[155],以此标准诊断的 AD 源性 MCI 年均向轻度 AD 转化的比例为 22%,且风险随 MCI 患者年龄上升而增加^[156]。

二、MCI 转化为痴呆的高危因素

研究结果显示,多种因素是 MCI 转化为痴呆的高危因素,比如年龄大、低教育年限、心血管病的危险因素、糖尿病、携带 ApoEε4 等位基因等^[157-158]。此外,MCI 阶段的精神情绪症状也与转化为痴呆的

高风险有关^[157]。一项研究结果显示白质高信号增多、内嗅皮质体积减小等影像学标志物与 MCI 认知功能快速下降有关^[159]。一项结合脑脊液生物学标志物的研究发现,内侧颞叶萎缩严重(内侧颞叶萎缩评定量表评分高)、MMSE 评分低、脑脊液 T-tau 和 P-tau 增高均与 MCI 更快转化为痴呆相关^[160]。

三、MCI 是患者病死率的独立预测因子

MCI 患者的寿命往往较认知功能正常的普通人缩短,MCI 是预测患者死亡风险的独立因子。梅奥诊所衰老研究^[161]数据显示,MCI 患者在中位时间 5.8 年的随访期内病死率为 38.4%,死亡风险较认知功能正常人群高($HR = 2.03$);其中 naMCI 患者死亡风险高于 aMCI($HR, 2.47$ 比 1.89)。

四、认知功能恢复正常的 aMCI 患者仍残留风险

虽然部分 MCI 患者的认知功能可能自行恢复正常,但仍可能残留较高的再发 MCI 或转化至 AD 风险。美国学者研究结果显示 1 年的随访后 aMCI 患者 18% 进展为痴呆,17% 恢复成正常或接近正常;但恢复正常的 MCI 患者在 3 年随访期内再发 MCI 或进展至痴呆的风险,仍较无 MCI 病史的普通人高($HR = 5.22$)。初次就诊时较低的 MMSE 或 CDR 量表评分、携带 ApoE ϵ 4 等位基因,均与患者再发 MCI 或进展至痴呆的风险上升有关^[154]。

推荐意见: (1) AD 源性 MCI 患者转化为 AD 的风险明显升高,应重视其早期诊断(I 级推荐, A 级证据)。(2) 认知功能恢复正常的 aMCI 患者仍具有转化为 AD 的风险,需定期随访和评估(建议每 3~6 个月随访评估 1 次)(I 级推荐, B 级证据)。(3) 应用生物学标志物(包括体液、影像学)能够更准确地评估 AD 源性 MCI 患者转化为 AD 的风险(专家共识)。

AD 源性 MCI 的预防

AD 源性 MCI 的预防分为一级预防和二级预防。一级预防是确定 AD 源性 MCI 的可控危险因素,降低风险以防止 MCI 的发生或 AD 源性 MCI 的病理生理进展;二级预防是通过早期发现病理学标志物并对 AD 的临床前阶段进行干预^[162]以及防止 MCI 向 AD 的转化。

一、一级预防

AD 源性 MCI 的风险因素和 AD 相同,其中最显著的风险因素包括高龄、携带 ApoE ϵ 4 等位基因以及

AD 家族史,以上均为不可控的危险因素;可控的危险因素包括饮食、生活方式、教育程度和心脑血管病危险因素(糖尿病、肥胖、吸烟及高血压等)^[163-166]。

一级预防旨在降低 AD 源性 MCI 的可控风险,策略包括生活方式干预、共病治疗、膳食补充和多领域干预等。对现有的研究证据进行系统回顾和荟萃分析结果显示,保持健康体重、多进行体育锻炼和脑力活动、戒烟、保证良好睡眠、控制高血压、防治共患病(糖尿病、脑血管疾病、心房颤动等)是一级预防的有效措施^[166]。研究结果显示,加强成年后继续教育学习、提高智力水平,可降低 AD 源性 MCI 发生的风险^[167]。

延迟神经退变的地中海-得舒饮食(mediterranean-DASH for neurodegenerative delay, MIND)方案建议多食用绿叶蔬菜、坚果、豆类、全谷类、鱼类和禽类食品,用橄榄油烹饪食品,并限制食用红肉、黄油、奶酪、油炸食品、快餐等食品。研究结果表明严格遵循 MIND 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 AD 发生的风险^[168]。国内部分地区的饮食结构接近地中海饮食,其预防的有效性尚需进一步的研究证实。

联合应用多个基于循证的临床建议可能是预防 AD 源性 MCI 的最佳选择。未来应开展真实世界大样本研究,致力于探寻 I 级推荐 A 级证据的多项建议的最优化组合,着重关注尚未发病但具有痴呆高风险的人群(如 ApoE ϵ 4 携带者、多基因评分较高者、有痴呆家族史者等),尽快建立全方位和个体化的最优 AD 源性 MCI 预防策略。

二、二级预防

二级预防是启动基于机制的干预,旨在阻断潜在的病理生理变化,以防止认知障碍症状的出现和发展。二级预防通过使用临床症状出现前生物学标志物(即脑内 A β 和 tau 沉积)的改变识别高危个体,这些个体是参与二级预防试验的理想人选。

自 2011 年起全球开始合作进行二级预防试验。其中有六项大型试验,包括:显性遗传性阿尔茨海默病网络(DIAN)-试验单元(DIAN-TU)(NCT01760005)、阿尔茨海默病预防计划(API)常染色体显性 AD(API-ADAD)(NCT01998841)、无症状阿尔茨海默病的抗淀粉样蛋白治疗(A4)试验(NCT02008357)、TOMMORROW 试验(NCT01931566)、Generation S1 试验(NCT02565511)、EARLY 试验(NCT02569398)。以上临床试验均未获得成功或仍处研究阶段。

推荐意见:(1)合理饮食、规律进行体力和脑力锻炼、良好睡眠、控制血压、防治糖尿病、脑血管疾病、心房颤动等对 AD 源性 MCI 预防有一定的帮助。(I 级推荐, B 级证据)。(2)目前 AD 源性 MCI 尚无有效的二级预防措施(II a 级推荐, B 级证据)。

本共识结合现有国内外证据从流行病学、病因及病理机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、药物和非药物干预、给医护人员和照护者的建议、预后与转归、预防 8 个方面对 AD 源性 MCI 的诊治提出了工作框架和专家推荐。临床实践中, AD 源性 MCI 患者病情常较为复杂和隐匿, 诊治需权衡患者的认知损害、精神行为症状等综合进行, 在本共识的基础上对患者进行合理的个体化诊治。

执笔 潘晓东(福建医科大学附属协和医院神经内科)、王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、毛晨晖(中国医学科学院北京协和医院神经内科、疑难重症及罕见病国家重点实验室)、孙莉(吉林大学第一医院神经内科)、辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院神经内科)、余尔涵(福建医科大学附属协和医院神经内科)

主审专家 陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科)、高晶(中国医学科学院北京协和医院神经内科、疑难重症及罕见病国家重点实验室)、张杰文(郑州大学人民医院神经内科)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院神经内科)、施炯(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)

共识撰写小组专家委员会成员(按姓氏笔画排序) 为中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组专家共识撰写组成员: 王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、王瑾(西安交通大学第一附属医院神经内科)、毛晨晖(中国医学科学院北京协和医院神经内科、疑难重症及罕见病国家重点实验室)、文国强(海南省人民医院神经内科)、石胜良(广西医科大学第二附属医院神经内科)、田仰华(安徽医科大学第一附属医院神经内科)、吕继辉(北京老年医院精神心理二科)、朱晓蕾(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科)、任庆国(东南大学附属中大医院神经内科)、汤芸冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、孙永安(北京大学第一医院神经内科)、孙莉(吉林大学第一医院神经内科)、纪勇(天津市痴呆研究所/天津市环湖医院神经内科)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院神经内科)、李淑华(北京医院神经内科)、佘剑非(中国医科大学附属盛京医院神经内科)、张伟(首都医科大学附属北京友谊医院神经内科)、张杰文(郑州大学人民医院神经内科)、张昆南(江西省人民医院神经内科)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心认知障碍性疾病科)、张巍(空军军医大学唐都医院神经内科)、辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院神经内科)、陈芹(四川大学华西医院神经内

科)、陈国俊(重庆医科大学附属第一医院神经内科)、陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科)、郑坤木(厦门大学附属第一医院神经内科)、赵倩华(复旦大学附属华山医院神经内科)、侯德仁(中南大学湘雅三医院神经内科)、施炯(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)、姚秀卿(重庆医科大学附属第二医院康复医学科)、贺电(贵州医科大学附属医院神经内科)、钱海蓉(解放军总医院第一医学中心神经内科医学部)、高晶(中国医学科学院北京协和医院神经内科、疑难重症及罕见病国家重点实验室)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、唐牟尼(广州医科大学附属脑科医院老年科)、唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科)、曹云鹏(中国医科大学附属第一医院神经内科)、梁芙茹(内蒙古包头市中心医院神经内科)、彭国平(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、谭兰(青岛市市立医院神经内科)、黎钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、潘晓东(福建医科大学附属协和医院神经内科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/s2468-2667(20)30185-7.
- [2] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- [3] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [4] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- [5] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
- [6] Xue J, Li J, Liang J, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in China: a systematic review[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(4): 706-715. DOI: 10.14336/ad.2017.0928.
- [7] Knopman DS, Gottesman RE, Sharrett AR, et al. Mild cognitive impairment and dementia prevalence: the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016, 2: 1-11. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.12.002.
- [8] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese

- [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(4): 439-447. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.09.008.
- [9] Mecca AP, Dyck CH. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(2): 316-317. DOI: 10.1002/alz.12190.
- [10] Uddin MS, Kabir MT, Rahman MS, et al. Revisiting the amyloid cascade hypothesis: from anti-A β therapeutics to auspicious new ways for Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5858. DOI: 10.3390/ijms21165858.
- [11] Vermunt L, Sikkes SAM, Hout A, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(7): 888-898. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.04.001.
- [12] Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KRA, et al. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden[J]. *Brain*, 2011, 134(6): 1635-1646. DOI: 10.1093/brain/awr066.
- [13] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12(10): 383-388. DOI: 10.1016/0165-6147(91)90609-v.
- [14] Lustbader JW. ABAD directly links A to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2004, 304(5669): 448-452. DOI: 10.1126/science.1091230.
- [15] Hunt DL, Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2012, 22(3): 496-508. DOI: 10.1016/j.conb.2012.01.007.
- [16] Rasool S, Martinez-Coria H, Wu JW, et al. Systemic vaccination with anti-oligomeric monoclonal antibodies improves cognitive function by reducing A β deposition and tau pathology in 3xTg-AD mice[J]. *J Neurochem*, 2013, 126(4): 473-482. DOI: 10.1111/jnc.12305.
- [17] Pan X, Zhu Y, Lin N, et al. Microglial phagocytosis induced by fibrillar β -amyloid is attenuated by oligomeric β -amyloid: implications for Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(1): 45. DOI: 10.1186/1750-1326-6-45.
- [18] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 157-172. DOI: 10.1038/s41582-020-00435-y.
- [19] Vermunt L, Sikkes SAM, Hout A, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(7): 888-898. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.04.001.
- [20] Liu C, Zhao N, Fu Y, et al. ApoE4 accelerates early seeding of amyloid pathology[J]. *Neuron*, 2017, 96(5): 1024-1032. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.11.013.
- [21] Lin Y, Seo J, Gao F, et al. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types[J]. *Neuron*, 2018, 98(6): 1141-1154. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.05.008.
- [22] Wischik CM, Novak M, Edwards PC, et al. Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85(13): 4884-4888. DOI: 10.1073/pnas.85.13.4884.
- [23] Jara C, Aránguiz A, Cerpa W, et al. Genetic ablation of tau improves mitochondrial function and cognitive abilities in the hippocampus[J]. *Redox Biol*, 2018, 18: 279-294. DOI: 10.1016/j.redox.2018.07.010.
- [24] Callahan LM, Vaules WA, Coleman PD. Quantitative decrease in synaptophysin message expression and increase in cathepsin D message expression in Alzheimer disease neurons containing neurofibrillary tangles[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999, 58(3): 275-287. DOI: 10.1097/00005072-199903000-00007.
- [25] Shafiei SS, Guerrero-Muñoz MJ, Castillo-Carranza DL. Tau oligomers: cytotoxicity, propagation, and mitochondrial damage[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 83. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00083.
- [26] Prusiner SB. A unifying role for prions in neurodegenerative diseases[J]. *Science*, 2012, 336(6088): 1511-1513. DOI: 10.1126/science.1222951.
- [27] Condello C, Stöhr J. A β propagation and strains: implications for the phenotypic diversity in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 109(Pt B): 191-200. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.03.014.
- [28] de Calignon A, Polydoro M, Suarez-Calvet M, et al. Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2012, 73(4): 685-697. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.11.033.
- [29] Guo Y, Wang L, Zhu M, et al. Detection of hyperphosphorylated tau protein and alpha-synuclein in spinal cord of patients with Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 445-452. DOI: 10.2147/NDT.S90735.
- [30] Stohr J, Condello C, Watts JC, et al. Distinct synthetic A prion strains producing different amyloid deposits in bigenic mice[J]. *Proceed Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(28): 10329-10334. DOI: 10.1073/pnas.1408968111.
- [31] Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study[J]. *Neurology*, 2001, 56(12): 1683-1689. DOI: 10.1212/WNL.56.12.1683.
- [32] Iadecola C. Cerebrovascular effects of amyloid-beta peptides: mechanisms and implications for Alzheimer's dementia[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2003, 23(4-5): 681-689. DOI: 10.1023/a:1025092617651.
- [33] Crawford JG. Alzheimer's disease risk factors as related to cerebral blood flow[J]. *Med Hypotheses*, 1996, 46(4): 367-377. DOI: 10.1016/S0306-9877(96)90189-9.
- [34] de la Torre JC, Mussivan T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? [J]. *Neurol Res*, 2016, 15(3): 146-153. DOI: 10.1080/01616412.1993.11740127.
- [35] Beishon L, Haunton VJ, Panerai RB, et al. Cerebral hemodynamics in mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(1): 369-385. DOI: 10.3233/JAD-170181.
- [36] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/s2468-2667(20)30185-7.
- [37] Saleem M, Herrmann N, Swardfager W, et al. Inflammatory markers in mild cognitive impairment: a meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(3): 669-679.

- DOI: 10.3233/JAD-150042.
- [38] Osorio C, Kanukuntla T, Diaz E, et al. The post-amyloid era in Alzheimer's disease: trust your gut feeling[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 143. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00143.
 - [39] Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(10): 1357-1366. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.07.002.
 - [40] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803. DOI: 10.1038/s41422-019-0216-x.
 - [41] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 240-246. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
 - [42] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
 - [43] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
 - [44] Kawagoe T, Matsushita M, Hashimoto M, et al. Face-specific memory deficits and changes in eye scanning patterns among patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14344. DOI: 10.1038/s41598-017-14585-5.
 - [45] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2551. DOI: 10.1001/jama.2014.13806.
 - [46] Taler V, Phillips NA. Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2008, 30(5): 501-556. DOI: 10.1080/13803390701550128.
 - [47] Vlček K, Laczó J. Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 89. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00089.
 - [48] Kirova A, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1-9. DOI: 10.1155/2015/748212.
 - [49] Alescio-Lautier B, Michel BF, Herrera C, et al. Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention[J]. *Neuropsychologia*, 2007, 45(8): 1948-1960. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.033.
 - [50] Triebel KL, Martin R, Griffith HR, et al. Declining financial capacity in mild cognitive impairment: a 1-year longitudinal study[J]. *Neurology*, 2009, 73(12): 928-934. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b87971.
 - [51] 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.
 - [52] Kim KR, Lee KS, Cheong H, 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.
 - [53] Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. MCI is associated with deficits in everyday functioning[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20(4): 217-223. DOI: 10.1097/01.wad.0000213849.51495.d9.
 - [54] Kotwal AA, Kim J, Waite L, et al. Social function and cognitive status: results from a US nationally representative survey of older adults[J]. *J Gen Intern Med*, 2016, 31(8): 854-862. DOI: 10.1007/s11606-016-3696-0.
 - [55] Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment[J]. *Can J Psychiatry*, 2017, 62(3): 161-169. DOI: 10.1177/0706743716648296.
 - [56] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
Writing Group of Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment, Professional Committee of Cognitive Disorders of Branch of Neurophysicians of Chinese Medical Doctor's Association. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment (V): diagnosis and treatment of mild cognitive impairment [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003
 - [57] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
 - [58] 温洪波, 张振馨, 牛富生, 等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(1): 36-39. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.01.012.
Wen HB, Zhang ZX, Niu FS, et al. Application of Montreal cognitive scale in Beijing[J]. *Chin J Intern Med*, 2008, 47(1): 36-39. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.01.012.
 - [59] Wang BR, Zheng HF, Xu C, et al. Comparative diagnostic accuracy of ACE-III and MoCA for detecting mild cognitive impairment[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 2647-2653. DOI: 10.2147/NDT.S212328.
 - [60] Fang R, Wang G, Huang Y, et al. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination-revised for screening mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 37(3-4): 223-231. DOI: 10.1159/000353541.
 - [61] Gavett BE, Poon SJ, Ozonoff A, et al. Diagnostic utility of the NAB List Learning test in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009, 15(1): 121-129. DOI: 10.1017/S1355617708090176.
 - [62] Silva D, Guerreiro M, Maroco J, et al. Comparison of four verbal memory tests for the diagnosis and predictive value of mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2012, 2(1): 120-131. DOI: 10.1159/000336224.

- [63] Shi J, Tian J, Wei M, et al. The utility of the Hopkins Verbal Learning Test (Chinese version) for screening dementia and mild cognitive impairment in a Chinese population[J]. BMC Neurol, 2012, 12(1): 136. DOI: 10.1186/1471-2377-12-136.
- [64] Lemos R, Simões MR, Santiago B, et al. The free and cued selective reminding test: validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. J Neuropsychol, 2014, 9(2): 242-257. DOI: 10.1111/jnp.12048.
- [65] O'Sullivan M, Morris RG, Markus HS. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(8): 1140-1145. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045963.
- [66] Perrochon A, Kemoun G. The Walking Trail-Making Test is an early detection tool for mild cognitive impairment[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 111. DOI: 10.2147/CIA.S53645.
- [67] 郭起浩, 洪震. 神经心理评估(第2版)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015.
Guo QH, Hong Z. Neuropsychological evaluation (2nd edition) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology, 2015.
- [68] Yoshizawa H, Vonsattel JPG, Honig LS. Presenting neuropsychological testing profile of autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2013, 36(5-6): 279-289. DOI: 10.1159/000353860.
- [69] Nasset M, Kersten H, Ulstein ID. Brief tests such as the clock drawing test or cognistat can be useful predictors of conversion from MCI to dementia in the clinical assessment of outpatients[J]. Dement Geriatr Cogn Disord Extra, 2014, 4(2): 263-270. DOI: 10.1159/000363734.
- [70] Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, et al. Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing Study[J]. Psychol Med, 2013, 43(11): 2437-2445. DOI: 10.1017/S003329171200308X.
- [71] Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, et al. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people-The ADCS/MCI/ADL scale[J]. J Nutr Health Aging, 2010, 14(8): 703-709. DOI: 10.1007/s12603-010-0102-1.
- [72] Hsiao JJ, Lu PH, Grill JD, et al. Longitudinal declines in instrumental activities of daily living in stable and progressive mild cognitive impairment[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 39(1-2): 12-24. DOI: 10.1159/000365587.
- [73] Chan W, Lam LC, Tam CW, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Chinese older persons with mild cognitive impairment-a population-based study [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2010, 18(10): 948-954. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181d69467.
- [74] Gualtieri CT, Johnson LG. Neurocognitive testing supports a broader concept of mild cognitive impairment[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2005, 20(6): 359-366. DOI: 10.1177/153331750502000607.
- [75] Prins S, Zhuparris A, Groeneveld GJ. Usefulness of plasma amyloid as a prescreeener for the earliest Alzheimer pathological changes depends on the study population[J]. Ann Neurol, 2019, 87(1): 154-155. DOI: 10.1002/ana.25634.
- [76] Cullen NC, Leuzy A, Janelidze S, et al. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3555. DOI: 10.1038/s41467-021-23746-0.
- [77] Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, et al. Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum[J]. Brain, 2021, 144(1): 325-339. DOI: 10.1093/brain/awaa399.
- [78] Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, et al. Longitudinal associations of blood phosphorylated tau181 and neurofilament light chain with neurodegeneration in Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(4): 396. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4986.
- [79] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(3): 327-406. DOI: 10.1002/alz.12328.
- [80] Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, et al. Association between longitudinal plasma neurofilament light and neurodegeneration in patients with Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(7): 791. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0765.
- [81] Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. JAMA, 2020, 324(8): 772-781. DOI: 10.1001/jama.2020.12134.
- [82] Janelidze S, Berron D, Smith R, et al. Associations of plasma phospho-tau217 levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(2): 149. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4201.
- [83] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(7): 673-684. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.
- [84] Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid-beta PET and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(11): 1470-1481. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.01.010.
- [85] Janelidze S, Stomrud E, Smith R, et al. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1683. DOI: 10.1038/s41467-020-15436-0.
- [86] Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration[J]. Nat Med, 2020, 26(3): 387-397. DOI: 10.1038/s41591-020-0762-2.
- [87] Schindler SE, Gray JD, Gordon BA, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers measured by Elecsys assays compared to amyloid imaging[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(11): 1460-1469. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.01.013.
- [88] Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(1): 60. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3037.
- [89] Mielke MM, Przybelski SA, Lesnick TG, et al. Comparison of CSF neurofilament light chain, neurogranin, and tau to MRI markers[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(5): 801-812. DOI: 10.1002/alz.12239.

- [90] Chen R, Zhang J, Wu Y, et al. Monoacylglycerol lipase is a therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(5): 1329-1339. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.09.030.
- [91] Genin E, Hannequin D, Wallon D, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(9): 903-907. DOI: 10.1038/mp.2011.52.
- [92] Chen XR, Shao Y, Sadowski MJ. Segmented linear mixed model analysis reveals association of the APOE ϵ 4 allele with faster rate of Alzheimer's disease dementia progression[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(3): 921-937. DOI: 10.3233/JAD-210434.
- [93] Shaw LM, Arias J, Blennow K, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11): 1505-1521. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.220.
- [94] Minta K, Brinkmalm G, Janelidze S, et al. Quantification of total apolipoprotein E and its isoforms in cerebrospinal fluid from patients with neurodegenerative diseases[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 19. DOI: 10.1186/s13195-020-00585-7.
- [95] Morbelli S, Bauckneht M, Arnaldi D, et al. 18F-FDG PET diagnostic and prognostic patterns do not overlap in Alzheimer's disease (AD) patients at the mild cognitive impairment (MCI) stage[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(12): 2073-2083. DOI: 10.1007/s00259-017-3790-5.
- [96] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology[J]. *JAMA*, 2011, 305(3): 275-283. DOI: 10.1001/jama.2010.2008.
- [97] Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(8): 964-974. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.02.004.
- [98] Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, et al. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 1037-1053. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00093-9.
- [99] Zhang S, Han D, Tan X, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG and 11C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(2): 185-198. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02845.x.
- [100] Villemagne VL, Doré V, Bourgeat P, et al. A β -amyloid and tau imaging in dementia[J]. *Semin Nucl Med*, 2017, 47(1): 75-88. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.09.006.
- [101] Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1420-1427. DOI: 10.2967/jnumed.112.117341.
- [102] Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al. 18F-THK523: a novel *in vivo* tau imaging ligand for Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(4): 1089-1100. DOI: 10.1093/brain/awr038.
- [103] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2255-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
- [104] Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, et al. The impact of the mediterranean diet on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(4): 571-586. DOI: 10.3945/an.117.015495.
- [105] Risk reduction of cognitive decline and dementia-WHO guidelines[EB]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [106] D'Rozario AL, Chapman JL, Phillips CL, et al. Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 52: 101308. DOI: 10.1016/j.smr.2020.101308.
- [107] Sherman DS, Mauser J, Nuno M, et al. The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): a meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures[J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(4): 440-484. DOI: 10.1007/s11065-017-9363-3.
- [108] Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, et al. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(4): 329-340. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360.
- [109] Gomez-Soria I, Peralta-Marrupe P, Calatayud-Sanz E, et al. Efficacy of cognitive intervention programs in amnesic mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2021, 94: 104332. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104332.
- [110] Park J, Kim SE, Kim EJ, et al. Effect of 12-week home-based cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 1167-1175. DOI: 10.2147/CIA.S200269.
- [111] Song D, Yu DSF, Li PWC, et al. The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Nurs Stud*, 2018, 79: 155-164. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2018.01.002.
- [112] Zotcheva E, Bergh S, Selbæk G, et al. Midlife physical activity, psychological distress, and dementia risk: the HUNT Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(2): 825-833. DOI: 10.3233/JAD-180768.
- [113] Cammisuli DM, Innocenti A, Franzoni F, et al. Aerobic exercise effects upon cognition in mild cognitive impairment: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Arch Ital Biol*, 2017, 155(1-2): 54. DOI: 10.12871/000398292017126.
- [114] Huang P, Fang R, Li B, et al. Exercise-related changes of networks in aging and mild cognitive impairment brain [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 47. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00047.
- [115] Sungkarat S, Boripuntakul S, Kumfu S, et al. Tai Chi improves cognition and plasma BDNF in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(2): 142-149. DOI: 10.1177/1545968317753682.
- [116] Jiang L, Cui H, Zhang C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12: 593000. DOI: 10.3389/fnagi.2020.593000.

- [117] 周亮, 郭志伟, 蒋炳虎, 等. 重复经颅磁刺激治疗轻度认知障碍疗效的 Meta 分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(6): 562-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.06.020.
- Zhou L, Guo ZW, Jiang BH, et al. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment: a meta-analysis[J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2020, 42(6): 562-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.06.020.
- [118] 许飞飞, 陈新贵, 王璐, 等. 经颅直流电刺激对记忆功能的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(4): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.04.018.
- Xu FF, Chen XG, Wang L, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on memory function[J]. Chin J Behav Med Brain Sci, 2019, 28(4): 380-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.04.018.
- [119] Gomes MA, Akiba HT, Gomes JS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: a pilot study[J]. Dement Neuropsychol, 2019, 13(2): 187-195. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-020007.
- [120] Chu C, Li C, Brunoni AR, et al. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(2): 195-203. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323870.
- [121] Shimizu N, Umemura T, Matsunaga M, et al. Effects of movement music therapy with a percussion instrument on physical and frontal lobe function in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. Aging Ment Health, 2017, 22(12): 1614-1626. DOI: 10.1080/13607863.2017.1379048.
- [122] Gonzalez PC, Fong K, Brown T. Transcranial direct current stimulation as an adjunct to cognitive training for older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2021, 64(5): 101536. DOI: 10.1016/j.rehab.2021.101536.
- [123] Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(6): 501-512. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70109-6.
- [124] Dubois B, Chupin M, Hampel H, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(9): 1041-1049. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.10.003.
- [125] Cavedo E, Dubois B, Colliot O, et al. Reduced regional cortical thickness rate of change in donepezil-treated subjects with suspected prodromal Alzheimer's disease[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(12): e1631-e1638. DOI: 10.4088/JCP.15m10413.
- [126] Cavedo E, Grothe MJ, Colliot O, et al. Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized donepezil trial in prodromal Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11706. DOI: 10.1038/s41598-017-09780-3.
- [127] Han JY, Besser LM, Xiong C, et al. Cholinesterase inhibitors may not benefit mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease dementia[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2019, 33(2): 87-94. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000291.
- [128] Marder K. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2005, 5(5): 337-338. DOI: 10.1007/s11910-005-0056-6.
- [129] Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment[J]. Neurology, 2008, 70(22): 2024-2035. DOI: 10.1212/01.wnl.0000303815.69777.26.
- [130] İlhan Algin D, Dagli Atalay S, Ozkan S, et al. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: a single-photon emission computed tomography study[J]. J Int Med Res, 2017, 45(6): 2053-2064. DOI: 10.1177/0300060517715166.
- [131] Peters O, Lorenz D, Fesche A, et al. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI[J]. J Nutr Health Aging, 2012, 16(6): 544-548. DOI: 10.1007/s12603-012-0062-8.
- [132] Yang G, Wang Y, Sun J, et al. Ginkgo biloba for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Top Med Chem, 2015, 16(5): 520-528. DOI: 10.2174/1568026615666150813143520.
- [133] Bachurin SO, Gavrilova SI, Samsonova A, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention[J]. Pharmacol Res, 2018, 129: 216-226. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.021.
- [134] Cummings J, Fox N. Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2017, 4(2): 109-115. DOI: 10.14283/jpad.2017.12.
- [135] 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. DOI: 10.1016/j.trci.2016.06.002.
- [136] 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. DOI: 10.1038/nature19323.
- [137] 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.
- [138] Wischik CM, Edwards PC, Lai RY, et al. Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines[J]. Proceed Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(20): 11213-11218. DOI: 10.1073/pnas.93.20.11213.
- [139] Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial[J]. Lancet, 2016, 388(10062): 2873-2884. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31275-2.
- [140] Novak P, Zilka N, Zilkova M, et al. AADvac1, an active immunotherapy for Alzheimer's disease and non Alzheimer tauopathies: an overview of preclinical and clinical development[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2018, 6(1): 1-7. DOI: 10.14283/jpad.2018.45.
- [141] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. New Engl J Med, 2021, 384(18): 1691-1704. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.
- [142] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate

- therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803. DOI: 10.1038/s41422-019-0216-x.
- [143] Xiao S, Chan P, Wang T, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 62. DOI: 10.1186/s13195-021-00795-7.
- [144] Gallagher D, Herrmann N. Agitation and aggression in Alzheimer's disease: an update on pharmacological and psychosocial approaches to care[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2015, 5(1): 77-83. DOI: 10.2217/nmt.14.46.
- [145] Lu PH, Edland SD, Teng E, et al. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms[J]. *Neurology*, 2009, 72(24): 2115-2121. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aa52d3.
- [146] Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2018, 90(3): 126-135. DOI: 10.1212/wnl.00000000000004826.
- [147] Han Y, Jia J, Li X, et al. Expert consensus on the care and management of patients with cognitive impairment in China[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(3): 307-320. DOI: 10.1007/s12264-019-00444-y.
- [148] Burlá C, Rego G, Nunes R. Alzheimer, dementia and the living will: a proposal[J]. *Med Health Care Philos*, 2014, 17(3): 389-395. DOI: 10.1007/s11019-014-9559-8.
- [149] Bidzan L, Bidzan M, Pachalska M. The effects of intellectual, physical, and social activity on further prognosis in mild cognitive impairment[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2551-2560. DOI: 10.12659/msm.899004.
- [150] Soril LJ, Leggett LE, Lorenzetti DL, et al. Effective use of the built environment to manage behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115425. DOI: 10.1371/journal.pone.0115425.
- [151] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 119(4): 252-265. DOI: 10.1111/j. 1600-0447.2008.01326.x.
- [152] Schmidtke K, Hermeneit S. High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients [J]. *Int Psychogeriatr*, 2008, 20(1): 96-108. DOI: 10.1017/s1041610207005509.
- [153] Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia[J]. *Neurology*, 2007, 68(4): 288-291. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d.
- [154] Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis[J]. *Neurology*, 2012, 79(15): 1591-1598. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826e26b7.
- [155] Park MH, Han C. Is there an MCI reversion to cognitively normal? Analysis of Alzheimer's disease biomarkers profiles[J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(3): 429-437. DOI: 10.1017/s1041610214002129.
- [156] Vos SJB, Verhey F, Frölich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage[J]. *Brain*, 2015, 138(5): 1327-1338. DOI: 10.1093/brain/awv029.
- [157] Campbell NL, Unverzagt F, LaMantia MA, et al. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia[J]. *Clin Geriatr Med*, 2013, 29(4): 873-893. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.009.
- [158] Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IHGB, et al. Predictive value of APOE-4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(10): 1149-1156. DOI: 10.1136/jnnp.2010.231555.
- [159] Tosto G, Zimmerman ME, Carmichael OT, et al. Predicting aggressive decline in mild cognitive impairment[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(7): 872. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.667.
- [160] van Rossum IA, Visser PJ, Knol DL, et al. Injury markers but not amyloid markers are associated with rapid progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(2): 319-327. DOI: 10.3233/jad-2011-111694.
- [161] Vassilaki M, Cha RH, Aakre JA, et al. Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex, and lifestyle factors: the Mayo Clinic Study of Aging[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(4): 1237-1245. DOI: 10.3233/jad-143078.
- [162] Masters CL, Bateman R, Blennow K, et al. Alzheimer's disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1(1): 15056. DOI: 10.1038/nrdp.2015.56.
- [163] Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, et al. Change in risk of Alzheimer disease over time[J]. *Neurology*, 2010, 75(9): 786-791. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f0754f.
- [164] Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1993, 43(8): 1467-1472. DOI: 10.1212/wnl.43.8.1467.
- [165] Green RC. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease[J]. *JAMA*, 2002, 287(3): 329. DOI: 10.1001/jama.287.3.329.
- [166] Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6): 718-726. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
- [167] Anderson EL, Howe LD, Wade KH, et al. Education, intelligence and Alzheimer's disease: evidence from a multivariable two-sample Mendelian randomization study [J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49(4): 1163-1172. DOI: 10.1093/ije/dyz280.
- [168] Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9): 1007-1014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.009.