

· 共识 ·

阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗 中国专家共识 2024

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@fjmu.edu.cn

【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 源性轻度认知障碍(MCI)是 AD 最早有临床症状的阶段, 该阶段是 AD 早期诊断和防治最为重要的窗口期。基于近年全球在 AD 发病机制和诊治研究方面取得的重大进展, 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组在《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍中国专家共识 2021》的基础上进行更新和修订。通过深度查找 AD 源性 MCI 的相关文献, 包括荟萃分析、系统评价、随机对照试验、队列研究等, 采用改编版的证据质量和推荐分级的评估、制订与评价系统方法对证据级别及推荐等级进行分级, 从流行病学、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗、给医护人员的建议以及风险因素与预防 7 个方面对 AD 源性 MCI 的诊治提出了工作框架和专家推荐, 以期为 AD 的规范诊断、有效干预和精准治疗提供专家共识和指导方案。

【关键词】 认知障碍; 阿尔茨海默病; 诊断; 治疗; 早期预防; 专家共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2024

Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment

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

【Abstract】 As the global population ages, Alzheimer's disease (AD) emerges as a substantial challenge, imposing significant mental, psychological, and socioeconomic burdens on public health worldwide. Mild cognitive impairment (MCI) represents the initial clinical manifestation, eventually evolving into the distinctive features of AD (MCI due to AD). Consequently, MCI due to AD presents a pivotal opportunity for early detection, diagnosis, and prevention of AD. Building upon the advancements in AD's pathogenesis, diagnosis, and treatment in recent years, the Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment updated and revised the Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of MCI due to AD 2021. This revision involved a comprehensive review of pertinent literature on MCI due to AD, encompassing meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, and cohort studies. The expert panel established evidence and recommendation level standards for evidence-based medicine, employing adapted recommendation rating evaluation criteria. The resulting framework and expert recommendations for the diagnosis and treatment of MCI due to AD encompass 7 key aspects: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment strategies, guidance for medical professionals, risk factors and preventive measures. This initiative aims to furnish the expert consensus and guidance, facilitating early diagnosis, timely intervention, and precise treatment of AD, thereby addressing the escalating challenges posed by the aging population and the associated rise in AD prevalence.

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172

收稿日期 2024-03-20 本文编辑 郑晴

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 2024[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(7): 715-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172.



[Key words] Cognition disorders; Alzheimer disease; Diagnosis; Treatment; Prevention; Consensus

Conflicts of interest: None declared

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的认知障碍疾病类型,起病隐匿,早期诊断困难。该病以认知障碍、精神行为异常和社会活动及生活能力下降为主要临床表现,给患者家庭及社会带来沉重的负担。AD 源性轻度认知障碍(mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease)简称 AD 源性 MCI,是 AD 连续疾病谱的早期阶段。2020 年流行病学调查指出,中国 60 岁以上人群 MCI 约 3 877 万人,痴呆患者约 1 507 万,其中 AD 患者约 983 万人^[1]。

按照是否存在记忆受损,MCI 通常分为两大亚型:遗忘型 MCI(amnestic MCI, aMCI)和非遗忘型 MCI(non-amnestic MCI, naMCI)。aMCI 主要表现为明显的记忆功能损害,而 naMCI 主要表现为其他认知域的功能损害,如注意力、语言、视觉空间功能和执行功能损害。按照累及的认知域,MCI 可分为单认知域 MCI 和多认知域 MCI。MCI 的分型可能对疾病转归具有提示意义,aMCI 很可能会进展为典型的 AD,naMCI 可能会进展为血管性痴呆、额颞叶痴呆等其他类型痴呆^[2-3]。

为满足临床实践需求,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发布了《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021》(简称《2021 年专家共识》)^[4]。该共识的发布为 AD 源性 MCI 的早期诊断、早期干预和精准治疗提供了专家共识和指导方案。《2021 年专家共识》认为,对于不能通过病理和生物标志物确认的 MCI 患者,如符合 AD 神经心理认知损害临床特征(海马型遗忘障碍综合征)和头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结构影像损害特征,并排除其他类型的 MCI(如帕金森病、脑血管病、路易体病、自身免疫性脑炎等所致的 MCI),可以临床诊断为“很可能的 AD 源性 MCI”,以此满足更广大的临床工作者在筛查诊断 AD 源性 MCI 中的临床实践需求。

随着 AD 发病机制研究的不断深入和最新进展,美国阿尔茨海默病学会(Alzheimer's Association, AA)于 2023 年提供了新的 AD 临床诊断标准建议草案[简称 2023 AA 临床诊断标准(草案)],强调通过生物学概念定义 AD,通过特异性生

物标志物确诊疾病。该草案指出 AD 的定义应基于生物学与临床症状的结合;AD 是一个连续疾病谱系(Alzheimer's continuum),从出现脑内病理改变的无症状节点开始,经过病理负担持续增加的阶段,最终出现临床症状并不断进展;AD 应通过体内核心生物标志物的异常来诊断^[5]。对于符合 AD 核心病理并处于 MCI 阶段的患者,可诊断为“AD 源性 MCI”^[2]。

近年来 AD 的疾病修饰疗法(disease-modifying therapy, DMT)相关研发工作取得了重大进展。DMT 是指对导致疾病的潜在病理生理过程进行干预,以期达到改善疾病临床进展轨迹的治疗方法^[6]。靶向 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的 DMT 药物,如仑卡奈单抗(lecanevab)和 donanemab 相继在国内外获批上市或已经公布 III 期临床试验结果,标志着 AD 治疗药物的开发进入了新阶段。

基于近年 AD 诊治方面的重大进展,中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组在《2021 年专家共识》的基础上进行更新和修订,形成《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024》,以指导 AD 源性 MCI 的早期识别、精准诊断及规范治疗,也指导临床研究的科学开展。本共识分为流行病学、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、非药物和药物治疗、给医护人员的建议、风险因素与预防 7 个部分。本共识根据现有国内外证据作出工作框架和推荐,旨在为 AD 的规范诊断、有效干预和精准治疗提供指导方案。本共识仅代表中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组的专业意见,不代表任何官方立场。临床在使用本共识时,请根据患者的具体情况和需求进行适当的选择和调整。

本共识采用改编版的证据质量和推荐分级的评估、制订与评价(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统方法^[7-8]对证据级别及推荐等级进行分级。

MCI 的流行病学

受所调查人群的年龄、地区和诊断标准等因素影响,MCI 的发病率及患病率数据在不同研究间差异较大^[9]。2022 年荟萃分析研究数据显示,全球整

体 50 岁以上人群的 MCI 患病率为 15.56%，其中 aMCI 的患病率为 10.03%，患病率随年龄增加而升高，随受教育水平增高而降低^[10]。在不同年龄段中，Petersen 等^[11]基于荟萃分析估计 MCI 患病率在 60~64 岁为 6.7%，65~69 岁为 8.4%，70~74 岁为 10.1%，75~79 岁为 14.8%，80~84 岁为 25.2%。Gillis 等^[9]在老龄人群的荟萃分析中发现，每 1 000 人年的 MCI 发病率在 75~79 岁为 22.5 例，80~84 岁为 40.9 例，85 岁以上为 60.1 例。

根据 2020 年流行病学调查，估计中国 60 岁及以上人群的 MCI 患病率为 15.5%^[1]。在一项针对 55 岁以上中国人群的荟萃分析中，MCI 总患病率为 12.2%，aMCI 总患病率为 10.9%^[12]。女性、农村居民、独居及受教育程度较低人群的 MCI 患病率高于其他人群^[12]。患病率的差异也与所使用的诊断标准相关。基于精神疾病诊断与统计手册第四版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, DSM-IV)、Petersen 和美国国家衰老研究所 (National Institute of Aging, NIA)-AA 诊断标准，该研究的 MCI 患病率分别为 13.5%、12.9% 和 10.3%^[12]。根据 Petersen 标准定义，一项基于 60 岁以上中国农村老年人的研究发现，MCI、aMCI 和 naMCI 的总患病率分别为 26.48%、22.30% 和 4.18%^[13]。应用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 作为筛查工具，荟萃分析结果显示我国 MCI 患病率为 20.2%；而应用简易精神状态检查量表 (Mini Mental State Examination, MMSE) 的患病率为 14.8%^[14]。

推荐意见：(1) 中国 MCI 患病率与世界其他国家相似，但受调查人群年龄、地区、诊断标准等因素影响，MCI 的患病率及发病率具有差异性，建议开展更大规模、全国性、统一规范的 AD 源性 MCI 流行病学调查 (II a 级推荐, A 级证据)。(2) 在流行病学调查中，应重视统一诊断标准，使用权威量表、生物标志物等检查手段以提高诊断准确率 (专家共识)。

AD 源性 MCI 的发病机制

AD 是一个连续疾病谱，2023 AA 临床诊断标准 (草案) 将 AD 疾病谱的临床分期分为 7 个阶段，即 0 期：无症状，家族遗传性基因阳性；1 期：无症状，仅有生物标志物证据；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：早期影响功能的认知障碍；4 期：轻度功能障碍痴呆；5 期：中

度功能障碍痴呆；6 期：严重功能损害的痴呆。AD 源性 MCI 相当于临床分期的部分 2 期和 3 期^[5]。AD 主要病理学特征为 A β 沉积形成淀粉样斑块、tau 蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)、神经元死亡和神经突触的丢失、颗粒空泡变性以及胶质细胞增生等^[15]。在 AD 患者认知症状出现前 30 年，A β 斑块即开始形成^[16]。研究结果显示 A β 沉积从新皮质起始，逐渐传播至边缘系统及颞叶，最后到达脑干和小脑。在 AD 病理形成期间，tau 蛋白磷酸化加速并促进 tau 蛋白按照 Braak 分期沉积，伴相应脑区的低代谢、海马体积缩小和皮质萎缩，最终出现认知障碍^[17]。我国针对 AD 临床前期开展了长达 20 年的纵向追踪调查研究，发现在症状出现前脑脊液生物标志物，包括 A β 42、A β 42/40、磷酸化 tau 蛋白 (phosphorylated tau, p-tau) 181 和神经丝轻链 (neurofilament light chain, NFL)，呈现出随时间变化的特定模式^[18]。关注 AD 源性 MCI 的病因及病理机制、尽早发现并管理 AD 源性 MCI，将有助于维持患者现有认知功能，延缓疾病进展。

AD 发病机制的主要学说包括以下几种。

一、淀粉样蛋白异常沉积学说

该学说在 1991 年由 Hardy 和 Allsop^[19] 提出。淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 在 β 分泌酶和 γ 分泌酶的剪切下形成一系列 A β 单体^[20]，主要有 A β 42 和 A β 40 两种亚型。A β 42 是脑内淀粉样斑块沉积的主要形式，而 A β 40 更倾向沉积在软脑膜及皮质动脉和静脉^[21]。可溶性 A β 寡聚体和原纤维比不溶性的纤丝体和斑块更具毒性^[22]，可损害早期小胶质细胞的吞噬功能，导致对纤丝状 A β 的吞噬清除功能下降^[23]，诱发炎症级联毒性效应而损伤神经元等。这些证据形成了“A β 寡聚体致病理论”学说^[24]。靶向清除 A β 的单克隆抗体的研究结果进一步证实 A β 生成和清除失调可能是 AD 的始发因素^[25-27]。

二、tau 蛋白过度磷酸化学说

1988 年，Wischik 等^[28] 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 的重要病理改变。AD 患者大脑中 tau 蛋白过度磷酸化导致构型改变，使其与微管蛋白聚合能力丧失、功能受损^[29]。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)，最终形成 NFTs^[30]。NFTs 损伤突触，引起神经元功能障碍^[30]。可溶性



tau 蛋白可能比 NFTs 更具毒性,能促进病理性 tau 蛋白传播,也促进神经变性^[31]。近年研究发现,由 tau 微管结合区(microtubule binding region, MTBR)组成的不溶性 tau 蛋白聚集体与 AD 的症状高度相关。MTBR-tau 在 tau 蛋白病理传播中有重要作用,它的“种子活性”能传输并启动 tau 蛋白聚集^[32]。

三、神经炎症学说

AD 病理组织中炎性标志物水平升高。AD 患者脑内过度活化的小胶质细胞可产生高水平的细胞因子和趋化因子,引起氧化应激,导致神经元功能障碍^[33]。小胶质细胞表达的髓系细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)参与 AD 病理过程^[34]。调节性 T 细胞(regulatory T cells)可以通过调节小胶质细胞表型参与神经变性过程,是一个潜在的治疗靶点^[35]。血浆胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)水平升高表明星形胶质细胞的反应性增强,在 AD 患者 A β 诱导 tau 蛋白磷酸化过程中发挥重要作用,将星形胶质细胞的反应性纳入 AD 生物标志物建模和生物学定义中,可以为临床前 AD 提供更精细的早期分类^[36]。近年研究发现,肠道菌群失衡导致代谢紊乱,异常代谢物的产生引起外周炎症,从而促进了中枢神经系统的神经炎症,导致 AD 相关病理产物的增加^[37]。AD 患者在 MCI 阶段出现菌群失调^[38]提示“脑-肠轴”在 AD 早期发生和发展中可能的作用。

四、胆碱能神经异常学说

这是最早提出的关于 AD 的发病机理。胆碱能神经系统与认知的发生密切相关,在老年人及痴呆患者中均可发现胆碱能神经元丢失、乙酰胆碱水平下降和乙酰胆碱受体功能障碍等表现^[39]。海马、前额叶、杏仁核和基底节等与觉醒、注意力、学习和记忆等相关脑区的胆碱能神经元进行性丢失导致乙酰胆碱的存储和释放减少,从而引起记忆和其他认知功能障碍^[40]。胆碱能神经元的丢失也可见于其他类型痴呆。

五、基因遗传异常学说

与 AD 发病相关的基因包括致病基因和风险基因。致病基因主要包括:21 号染色体的 APP 基因;14 号染色体的早老蛋白 1(presenilin 1, PS1)基因;1 号染色体的早老蛋白 2(presenilin 2, PS2)基因,这些致病基因能增加 A β 的生成;约有不到 5% 的 AD 患者为 APP、PS1 或 PS2 基因阳性,属于早发型或家族性 AD。风险基因被认为与晚发型或散发性 AD 发病有关。全基因组关联分析数据显示与 AD 相关

的风险基因已达几十个,如载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)、ABCA7、TREM2、BIN1、CD2AP、SORL1 等。19 号染色体的 ApoE ϵ 4 等位基因是 AD 最主要和最明确的遗传危险因素,可使 AD 的发病风险增加、发病年龄提前。55%~75% 的 AD 患者携带 ApoE ϵ 4 基因^[22,41-42]。与纯合 ApoE ϵ 3 携带者相比, ApoE ϵ 2/4 携带者患 AD 风险升高 1.64 倍, ApoE ϵ 3/4 携带者患 AD 风险升高 2.63 倍,纯合 ApoE ϵ 4 携带者患 AD 风险升高近 14 倍^[43]。面向中国高龄人群的研究表明,无论是否携带 ApoE ϵ 4 基因,认知功能的维持都与健康生活方式密切相关^[44]。尽管 ApoE ϵ 2 基因型对于散发性 AD 的作用尚不明确,但其携带人群可能属于 AD 低风险^[45]或迟发类型^[46],它是存在种族分布差异的强保护基因角色^[47],但对东亚人群的保护作用仍有争议^[48]。ApoE ϵ 2 基因型在中国人群中 AD 的影响仍需进一步研究。

六、其他学说

与 AD 病理机制相关的学说还包括神经血管单元损伤学说、细胞内蛋白稳态失衡学说等。血管因素在 AD 的发病机制中也起重要作用^[49-51]。蛋白质构象改变和蛋白质错误折叠导致内质网应激是参与 AD 病理生理的关键事件^[52-53]。TDP-43(相对分子质量为 43 000 的 DNA 反应结合蛋白)和 α -突触核蛋白(α -synuclein)也与 AD 病变相关^[54-55]。

推荐意见:(1)AD 是涉及多种病理生理变化的慢性复杂疾病,发病机制学说多元化,需要重新审视 AD 的发病机制,以整体化、系统性地论证不同机制学说之间的关联,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 阶段生物标志物的主要特征,可用于观察 AD 源性 MCI 疾病修饰治疗过程中的病情演变(专家共识)。

AD 源性 MCI 的主要临床表现

AD 源性 MCI 的主要临床表现分为以下三部分。

一、认知功能减退

认知功能减退是 AD 源性 MCI 患者最常见的症状,主要表现为学习新知识能力下降、近期记忆力减退、遗忘事件频繁、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等^[56-57]。此外,还可出现其他认知域损害:言语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^[58];视空间功能障碍可表现为定向力

障碍、物体识别障碍等^[59]；执行功能障碍可表现为无法提前制定计划、对事情的理解和反应失当、重复动作等^[60]；注意障碍可表现为坐卧不安、注意力容易涣散等^[61]。

二、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活动能力 (activities of daily living, ADL) 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异常。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^[62]；在日常做饭, 使用电话、遥控器、手机或其他复杂家用电器^[63], 搭乘公共交通工具等行为上存在困难^[64]。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^[65-66]。

三、非认知性神经精神症状 (neuropsychiatric symptoms, NPS)

35%~85% 的 MCI 患者有 NPS 表现, 可在疾病早期出现, 甚至早于认知功能的损害；NPS 部分症状表现不明显, 易被患者本人、家属及接诊医生忽视^[67]。MCI 患者常见淡漠、抑郁、焦虑等 NPS 的症状发生相对较多。出现 NPS 是预测 MCI 向 AD 进展的重要指标；NPS 症状越多、程度越重, 进展为 AD 的风险越大, 速度也越快^[67]。

推荐意见：(1) 对所有 MCI 患者进行工具性 ADL 或社会功能检查 (I 级推荐, A 级证据)。(2) 重视 MCI 患者认知域损害的特征和向 AD 进展的特征 (专家共识)。(3) 应重视 MCI 患者 NPS 表现的评估, 以及时指导 AD 源性 MCI 的对症治疗 (I 级推荐, A 级证据)。

AD 源性 MCI 的诊断与鉴别诊断

2023 AA 临床诊断标准 (草案) 认为 AD 相关的临床综合征也可能出现于其他非 AD 疾病, 仅凭临床表现不能诊断 AD, 强调通过特异性生物标志物确诊疾病。在本次修订中, 在 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)] 诊断框架基础上增加了 IVS 三种新的生物标志物分类：I (inflammation) 用于描述炎症/免疫机制；V 即血管性脑损伤 (vascular brain injury)；S 指突触核蛋白病 (synucleinopathy)。该草案进一步细化 AD 生物标志物诊断分期 (表 1), 将 AD 临床和生物标志物紧密结合, 为 AD 精准诊疗提供了指导^[5]。

当脑内出现 Aβ 病理时, 脑脊液 p-tau181、p-tau217 和 p-tau231 水平明显升高, 提示其与 Aβ 病理相关；当脑内出现 tau 病理时, 脑脊液 MTBR-243 水平升高的幅度最大, 提示其与 tau 病理高度相关, 累及脑区包括内嗅皮质、颞叶和新皮质, 且与认知障碍进展的相关性最强, 因此, 研究建议在 AT(N) 框架中, 脑脊液 MTBR-243 可作为脑内 tau 病理的体液生物标志物, 用于评估 tau 病理变化, 在临床试验中用于追踪药物疗效^[68]。一项来自中国的 AD 诊断前标志物纵向队列研究发现, AD 组与认知正常组的脑脊液生物标志物在诊断前的不同时间点表现出显著差异。Aβ 的差异出现在诊断前 18 年, 随后是其他生物标志物, 如 Aβ42/40 (诊断前 14 年)、p-tau181 (诊断前 11 年)、t-tau (诊断前 10 年)^[18]。

目前我国 AD 源性 MCI 临床诊断参考 2011 年 NIA-AA 工作组发布的 AD 诊断指南^[69] 和《2021 年专家共识》^[4]。MCI 的诊断遵循以下流程^[70]：(1) 依据患者的认知功能和 ADL (经神经心理学测试证

表 1 阿尔茨海默病的生物标志物阶段分期^[5]

Table 1 Biomarker stage staging of Alzheimer's disease^[5]

生物阶段	初期	早期	中期	晚期
PET 影像生物标志物	淀粉样蛋白 PET	tau PET (内侧颞叶区域摄取)	tau PET (新皮质中度摄取)	tau PET (新皮质重度摄取)
	A+T ^{-a}	A+T _{MIL} ^{+b}	A+T _{MOD} ^{+c}	A+T _{HIGH} ^{+d}
体液生物标志物	脑脊液 Aβ42/40, p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42 和准确的血液生物标志物 ^a	p-tau205 (尚待验证)	MTBR-243 (尚待验证)	非磷酸化 tau 片段 (尚待验证)

注：PET：正电子发射断层摄影；Aβ：β 淀粉样蛋白；p-tau：磷酸化 tau 蛋白；t-tau：总 tau 蛋白；MTBR：微管结合区；^a血液生物标志物准确性：通过与尸检或已批准的替代指标 (Aβ-PET 或脑脊液生物标志物) 对比, 识别中、重度阿尔茨海默病病理变化的准确度至少为 90%。^b初期：异常淀粉样蛋白 PET 且没有 tau PET 摄取 (即 A+T⁻)；^c中期：异常淀粉样蛋白 PET 加上局限于内侧颞区的 tau PET 摄取 (即 A+T_{MIL}⁺)；^d晚期：在同一新皮质 ROI 中, 在高 SUVR 范围内异常的淀粉样蛋白 PET 加上 tau PET 摄取 (即 A+T_{HIGH}⁺)



实),根据 MCI 诊断标准作出是否罹患 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,作出 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 的诊断和鉴别诊断通过病史采集、体格检查、神经心理评估、实验室检查和影像学检查 5 个部分来完成。

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 ADL 和社会功能产生影响;是否伴有 NPS、NPS 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(梅毒或人类免疫缺陷病毒感染),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、原发性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(如高血压和糖尿病等)、抑郁和睡眠呼吸障碍等。

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(远近记忆力、理解力、定向力、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、共济运动、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

神经心理学评分通过对患者的认知功能、日常和社会活动能力和 NPS 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:MoCA 的内容包括注意力与集中、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 而设计的量表,对识别 MCI 具有较高的敏感度(80%~100%)和特异度(50%~76%)^[71]。MoCA 的划界值在不同研究中有所差异。一项基于中国老年人群的横断面调查结果显示,在 3 个年龄组(60~79 岁、80~89 岁和 90 岁以上)人群中,应用北京协和医院版蒙特利尔认知评估量表(Peking Union Medical College Hospital version of the MoCA, MoCA-P)识别 MCI 的最佳划界值分别为 ≤ 25 分、 ≤ 24 分和 ≤ 23 分,具有较高的敏感度和特异度,曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.937,优于 MMSE(AUC 为 0.848)^[71-72]。蒙特利尔认知评估基础版(MoCA-B)中文版适合低教育程度老人的认知评估^[73]。Addenbrooke 认知功能检查量表(Addenbrooke's Cognitive Examination-III, ACE-III)有 19 个项目,满分 100 分,识别 MCI 的划界值是:小学组 ≤ 72 分、中学组 ≤ 78 分、大学及以上组 ≤ 80 分^[74]。ACE-III 识别 MCI 的敏感度与特异度均在 80% 以上^[74]。由句子即刻回忆、延迟回忆、再认、动物流畅性和命名组成的简化版(mini-ACE)满分为 38 分,识别 MCI 的分界值是 ≤ 25 分,其识别 MCI 的效力与 ACE-III 全版没有明显差异^[75]。

2. 记忆力评估:对记忆(尤其是情景记忆)的检查主要通过学习和延迟回忆测验,评估过程中需要注意自由回忆和再认两个环节、选择合适的材料呈现方式、控制回忆延迟时长等。情景记忆评估量表包括韦氏记忆量表逻辑记忆分测验、加州听觉词语学习测验(California Verbal Learning Test, CVLT)、Hopkins 词语学习测验修订版(Hopkins Verbal Learning Test-Revised, HVLTR)、听觉词语学习测验(Auditory Verbal Learning Test, AVLT)等各种版本的听觉词语学习测验,以及简易视觉空间记忆测验修订版(Brief Visuospatial Memory Test-Revised, BVMT-R)。AVLT 鉴别 aMCI 和正常老年人的敏感度和特异度分别为 73% 和 71%^[76]。BVMT-R 作为评估视觉空间记忆的工具,在研究中显示出了其在区分不同认知障碍阶段方面的敏感性和有效性^[77]。HVLTR 在中国中老年人群中具有良好的信效度,



可用于区分健康和 AD 人群^[78]。延迟自由线索回忆 (Free and Cued Selective Reminding Test) 在鉴别 MCI 时具有更好的敏感度 (76%) 和特异度 (81%), 对 MCI 进展为 AD 也有较好的预测价值^[79]。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. 注意/执行功能评估: 主要包括符号数字模式测验 (Symbol Digit Modalities Test, SDMT)、连线测试和 Stroop 色词测验 (Stroop's Color Word Test, SCWT)。反映注意维持的 SDMT 最为常用^[80]。连线测试 A 也用于评估注意力。国内研究发现, 连线测试 A 的划界值在中学教育程度中, 50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁年龄组分别为 85、90、120 s, 在大学教育程度者则分别为 70、80、85 s; 连线测试 B 的划界值在中学教育程度者中, 50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁年龄组分别为 200、230、290 s, 在大学教育程度者中则分别为 200、210、240 s^[81]。连线测验 B^[82] 和交替流畅性测验 (Category Switching Test, CaST)^[83] 用于评估执行功能的基本成分定势转移。Stroop 色词测验用于评估执行功能的基本成分优势抑制, 是经典的检测注意力和反应抑制的测试, 对识别早期轻度 AD 方面具有良好的敏感度。

4. 语言能力评估: 常用的包括词语流畅性测验、汉语失语成套测验等。其中词语流畅性测验简单易行, 更多地反映记忆功能, 针对 AD 源性 MCI 更推荐使用语义流畅性测验 (尽可能列举动物等) 的使用。此类评估也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^[84]。此外, 近年还逐渐出现了计算机辅助语言软件测试, 更加快捷、方便, 但大规模的临床应用还需要进一步验证^[85]。

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消测验、钟划消测验、Benton 面孔再认测验、Rey-Osterrieth 复杂图形测验、画钟测验和积木测验等。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

也是一个可预测 MCI 进展为痴呆的有用指标^[86]。

(二) 日常和社会能力评估

ADL 的评估包括基本 ADL 和工具性 ADL 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生活活动能力, 如出访、工作、家务等, 需要更多认知功能的参与。

MCI 患者复杂社会功能存在一定程度的损害, 而且患者完成相同日常生活活动所消耗的时间明显长于正常老年人^[87]。MCI 患者对自己 ADL 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 ADL。

常用的评价 ADL 应用标准的量表包括 AD 协作研究组 MCI 日常活动量表 (Alzheimer Disease Cooperative Study Scale for Activities of Daily Living in Mild Cognitive Impairment, 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%^[88], 提示复杂 ADL 评估能够帮助识别和诊断 MCI 患者。ADL 评估还有助于预测 MCI 的转归。FAQ 和工具性 ADL 量表涉及复杂的社会能力和 ADL。研究结果表明 FAQ 分数升高及理财能力下降预示着 MCI 向 AD 进展^[89], 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) NPS 评估

MCI 患者 NPS 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 NPS 的比例为 36.7%~70.3%^[90], 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, 也可以是 MCI 的共患症状。对于情绪障碍的患者要同时动态评价认知功能。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。

在经典纸笔式量表评估的基础上, 逐渐发展出了计算机辅助的电子化测试以及借助人工智能 (artificial intelligence) 的测试。基于数字疗法的认知评估涵盖计算机化量表、任务式评估, 以及虚拟

现实、视觉、听觉等任务形式,可实现对患者整体认知功能和特定认知域、社会 and ADL 以及精神行为症状的评估^[91]。数字化认知评估不仅能够实现对评估内容的灵活组合和结果的快速输出,还可以满足大规模的认知功能快速筛查、医院环境下的临床辅助诊断和科学研究、社区保健等医疗环境下的各种使用需求^[92-94]。但目前其还无法完全取代传统纸笔式测试,以及还未能出现具有稳定常模的电子化成套量表用于 MCI 的筛查和诊断。

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、NPS 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、MoCA-B 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)记忆力评估主要通过学习和延迟回忆测验,其中情景记忆评估包括延迟自由回忆、线索回忆、再认等步骤,可选择 AVLT、BVMT-R;注意功能的常用评估推荐 SDMT 和连线测试 A;执行功能基本成分的评估推荐连线测试 B、SCWT、CaST;语言能力评估可以检测对符号的理解和运用;视空间和结构能力评估可以检测视知觉和空间结构能力(专家共识)。(4)对高文化程度的个体进行 MCI 的诊断,建议通过定期神经心理量表测试、纵向随访比较以发现其认知能力的下降以及向 AD 的进展过程(专家共识)。

四、实验室检查

(一)血液检查

1. 一般血液指标的检测:认知障碍可由代谢、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、血糖、肝功能和甲状腺素水平(血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素、超敏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、获得性免疫缺陷综合征相关检测等。

2. AD 相关生物标志物的检测:血液生物标志物在风险评估、早期识别、预测转归和治疗管理上均具有潜在应用价值^[95]。目前通常采用单分子阵列检测(single-molecule array)、电化学发光酶免疫测定法(electrochemiluminescence immunoassay)、免疫沉淀联合质谱分析检测(immunoprecipitation-mass spectrometry, IP-MS)和基于液相色谱串联高分辨率质谱技术等超敏检测技术对血液中浓度较

低的 A β 和 p-tau 进行定量检测。血液 A β 和 p-tau 是目前最具潜在应用价值的 AD 生物标志物。血液生物标志物的检测逐步被标准化,未来很可能被广泛应用于各级医疗保健机构,从认知正常或 MCI 患者中筛查出 AD 高风险的患者,有利于 AD 的早期诊断与干预治疗。

2023 AA 临床诊断标准(草案)将生物标志物分为三大类,分别为核心标志物、非特异性标志物和非 AD 共病标志物,其中核心标志物中基于 p-tau 又细分为核心 1(A+T₁)与核心 2(T₂)标志物。核心 1 生物标志物异常可用于 AD 的诊断,主要标志物为 A β -PET、脑脊液 A β 42/40、脑脊液 p-tau181/A β 42、脑脊液 t-tau/A β 42 或者与脑脊液准确度相当的血液标志物;核心 2 生物标志物不能单独用于诊断 AD,但可以与核心 1 结合进行疾病严重程度的生物学期分期,主要标志物为 tau-PET、p-T205、MTBR-423 和非磷酸化 tau^[5]。

A β 是 AD 病理过程中的特征性标志物。血浆中 A β 42/40 相较于 A β 42 或 A β 40 的单个指标,在预测正常人向 MCI 或者 AD 进展时更有价值(AUC 为 0.770)^[96-97]。BioFinder 队列在认知正常人群中比较了 A β 42/40 的不同检测技术,结果显示 IP-MS 的准确性更高^[97]。另一项研究显示,血浆 A β 42/40 能较准确地预测 PET 显像中脑内的 A β 状态^[98],具有较高的敏感度和特异度(AUC 为 0.868~0.941)。

tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 的另一典型病理特征。据阿尔茨海默病神经成像计划(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)的纵向数据估计,血浆 p-tau181 的异常升高分别出现在脑脊液和 PET 中出现 A β 病理改变后的 6.5 年和 5.7 年,同时血浆 p-tau181 水平与脑脊液 p-tau181 的动态变化相似,且与晚期局部 tau 蛋白沉积相关^[99],这提示血浆 p-tau181 可作为 AD 临床前阶段的筛查和诊断指标^[100]。此外,研究表明血浆 p-tau217 可鉴别 AD 与其他神经变性病,准确率高于其他血浆生物标志物和 MRI 影像学标志物^[101]。p-tau217 的升高与认知功能的恶化和脑萎缩相关^[102]。基于瑞典 BioFINDER-2 队列和美国 Knight ADRC 队列研究发现,血浆 p-tau217 与非磷酸化 tau 比值的诊断性能等效或优于临床脑脊液检测^[103],提高了 AD 准确诊断的可及性。

NfL 是神经轴突损伤的生物标志物。在认知功能减退等临床症状出现前 10 年,血浆 NfL 即已发



生改变^[104]。MCI 患者的血浆 NfL 水平的快速升高与海马萎缩、脑葡萄糖代谢率降低以及整体认知恶化有关^[105]。然而,血浆 NfL 的升高主要见于相对后期的痴呆阶段,且与年龄增长高度相关,在一定程度上限制了其临床应用。

GFAP 广泛表达于脑组织星形胶质细胞中。研究结果证实 AD 患者脑内可出现 GFAP 高表达。研究结果提示,相较于脑脊液 GFAP,血浆 GFAP 与 A β 病理的相关性更强,其血浆浓度可间接反映大脑中早期 A β 的沉积情况,但与脑内 tau 病理相关性不显著^[106]。

目前尚无被广泛认可的用于诊断 AD 源性 MCI 的划界值。在 DMT 药物 III 期临床研究中,参与者接受了血液生物标志物的连续检测,包括 A β 42/40、p-tau181、GFAP 和 NfL,用于试验药物的疗效监测。结果表明 DMT 可影响多种血液中的 AD 生物标志物,有效延缓疾病进展^[107]。血液生物标志物的检测简便无创,可用于辅助评估 AD 的进展和监测 DMT 疗效。

针对血液生物标志物异常离群值,建议联合临床表现和实验室质控结果进行综合判断。结合临床及风险因素的血液生物标志物整合模型可以有效识别并预测 AD 源性认知下降。淀粉样斑块概率评分 (amyloid plaques probability score, APS) 是一个纳入血浆 A β 42/40、ApoE 基因型及年龄的整合模型。在早期 AD 患者中,APS 与淀粉样蛋白 PET 状态高度一致,具有较高的准确性和敏感性^[108]。中国衰老与神经退行性疾病队列研究 (China Aging and Neurodegenerative Initiative) 用于早期诊断中国汉族人群中的 AD,采用一个纳入血浆 p-tau181、ApoE ϵ 4 基因型和 MRI 脑结构测量的整合模型,提高了预测 PET 脑淀粉样蛋白状态的准确性^[109]。越来越多的研究结果证实基于血液生物标志物构建的整合模型可以高度预测脑淀粉样蛋白病理,优化 AD 生物标志物诊断流程,有很好的临床应用前景^[109-110]。

尽管如此,外周血生物标志物的浓度总体较低且变化幅度相对小,对检测精度要求高,同时受到外周代谢及系统性疾病影响^[111]。梅奥衰老队列研究发现,在老年肾功能不全的社区人群中,血浆 p-tau181 等水平显著升高,可达到与 AD 患者相当的水平^[112]。因此,血液生物标志物的大规模应用,还需要更多真实世界的临床研究进行验证,并确定统一的划界值^[112]。

(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、葡萄糖和寡克隆区带分析等检测。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 病理相关生物标志物的检测:脑脊液生物标志物中 A β 42、p-tau、t-tau 三项核心生物标志物与 AD 源性 MCI 高度相关^[113]。FDA 已批准用于早期诊断淀粉样蛋白斑块的两种体外诊断试剂上市:lumpulse 可以测量脑脊液 A β 42/40,elecys 可以测量脑脊液 p-tau181/A β 42、t-tau/A β 42,帮助确定患者的认知障碍是否由 AD 引起。

脑脊液 p-tau181、p-tau217 和 p-tau231 在 AD 个体中显著增加,并与 AD 病理吻合。此外,p-tau217 在疾病的有症状阶段变化幅度最大,而 p-tau231 更好地反映了临床前阶段的早期 A β 相关变化^[114]。A β 42/40、t-tau/A β 42、p-tau/A β 42 等复合指标具有较好的诊断效能,与 A β -PET 具有较强的相关性^[115];当 MCI 患者脑脊液中同时出现 A β 42 降低和 p-tau 升高,其进展为 AD 的可能性极大^[109,115]。此外,p-tau/A β 42、t-tau/A β 42 等能有效鉴别 AD 与额颞叶变性^[116];在 AD 伴脑小血管病患者中,其鉴别效能不受影响^[117]。

脑脊液 A β 的下降与影响其代谢的 ApoE ϵ 4 和脑血流量密切相关,而 A β -PET 与略晚出现的脑脊液 t-tau、p-tau、认知评分相关性更强,表明脑脊液 A β 能识别 AD 的更早期阶段^[111]。脑脊液 NfL 是神经轴突损伤的敏感生物标志物,可作为预测 MCI 向 AD 进展的标志物。

需要注意的是,部分脑脊液生物标志物易受实验室检测预处理的影响,例如:A β 42、A β 42/40;相对而言,t-tau 和 p-tau 一般不会受预处理因素影响。A β 42/tau 相对更稳定^[118]。临床亟需制定脑脊液标准化检测流程,最大限度减少不同检测中心间的差异。

(三) 基因检测

研究报告结果显示 60 岁以下的 AD 患者占 21.3%,其中大部分为家族遗传性 AD^[119]。目前已确认分别位于 14、1、21 号染色体上的 PS1 基因、PS2 基因、APP 基因为 AD 致病基因;在家族遗传性 AD 患者中,PS1 基因阳性者占 75%~80%,APP 基因阳性占 15%~20%,PS2 基因阳性不足 5%^[120];位于



19号染色体上的 *ApoEε4* 等位基因作为风险基因与晚发型散发性 AD 相关^[120-121]。

在 MCI 人群中不加选择地进行突变基因的筛查,则阳性率低、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,则有助于提高检出率。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 Aβ_{42/40}、p-tau₂₁₇、p-tau₁₈₁、NfL 和 GFAP 以及血液生物标志物整合模型,可用于 AD 源性 MCI 的早期筛查、协助诊断和疾病进展的评估,并可作为 DMT 的随访指标(II b 级推荐, B 级证据)。(2) 脑脊液 Aβ₄₂、Aβ_{42/40}、p-tau₁₈₁/Aβ₄₂、t-tau/Aβ₄₂、p-tau₂₁₇ 和 NfL 可用于 AD 源性 MCI 的早期诊断及疾病进展的评估,作为启动 DMT 的检测指标(I 级推荐, A 级证据)。(3) 任何疑诊 AD 的患者都可以考虑做腰椎穿刺行脑脊液检测,如有记忆问题或存在 AD 危险因素的患者,持续存在记忆问题、症状不断恶化且未找到确切病因的患者,出现行为改变疑似不典型 AD 的患者,65 岁前出现 MCI 或痴呆的患者^[122](I 级推荐, A 级证据)。(4) 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,有明确痴呆家族史的 MCI 患者可考虑进行基因检测以协助诊断(I 级推荐, A 级证据)。(5) *ApoEε4* 基因型检测可用于 MCI 患者危险分层,预测其向 AD 进展的风险,并可应用于临床研究中的疗效分析^[123](II a 级推荐, B 级证据)。

五、影像学检查

根据 2023 AA 临床诊断标准(草案),AD 源性 MCI 的影像学生物标志物可分为三大类:反映 AD 核心病理特征淀粉样蛋白的 Aβ-PET 与 tau 蛋白的 tau-PET、反映神经变性的氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)-PET 和结构 MRI,以及反映血管性脑损伤等 AD 潜在共病理特征的结构 MRI 及磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)/T₂^{*} 梯度回波(T₂^{*}-weighted gradient-echo, T₂^{*}GRE)。

淀粉样蛋白 PET 显像可显示大脑中纤维状或不溶性 Aβ 斑块的水平和沉积部位。^[124]标记的匹兹堡 B 复合物(Pittsburgh compound-B, PIB)虽是最早使用的淀粉样蛋白显像剂^[124],但由于放射性核素^[124]的物理半衰期仅为 20.3 min,导致^[124]PIB 显像只能在拥有加速器的单位开展,限制了其临床

广泛应用。^[124]标记的显像剂,其半衰期为 109.8 min,便于商业生产及区域内配送,在国际上^[124] florbetapir (AV-45, Amyvid[®], 2012 年)、^[124] flutemetamol (Vizamyl[™], 2013 年)和^[124] florbetaben (AV-1, Neuraceq[®], 氟^[124]贝他苯注射液, 2014 年)已获批用于临床^[125],其中氟^[124]贝他苯注射液亦是国内首个获批用于 AD 诊断的淀粉样蛋白 PET 显像剂。MCI 患者中淀粉样蛋白 PET 的阳性率为 27%~71%,且随年龄增长而增高,*ApoEε4* 携带者可表现出更高的淀粉样蛋白阳性率^[126]。

tau-PET 可显示脑内 tau NFTs 沉积的位置和程度,典型的 NFTs 沉积的特点与 Braak 分期一致,可提示 AD 相关病理过程,辅助评估病情的严重程度^[127-128],有助于 MCI 患者病因筛查,预测 MCI 疾病进展^[129-131]。通过 tau-PET 可将 AD 患者脑内 tau 蛋白沉积分为边缘叶优势型、顶叶优势-内侧颞叶保留型、后枕颞叶优势型、左侧偏侧优势的颞顶叶型等 4 种沉积模式,且不同的沉积模式在人口学特征、认知损害特征以及疾病进展速度等方面存在差异^[132]。tau-PET 可视化显示的脑内异常 tau 蛋白沉积水平和部位,与神经变性和临床症状的严重程度及认知损害特征密切相关^[133-135]。然而,第一代 tau 蛋白显像剂存在选择性不足的问题,尤其是与基底节的 B 型单胺氧化酶(monoamine oxidase B, MAO-B)^[127, 136-138]及 TDP-43^[139]、α-突触核蛋白^[140]等其他蛋白沉积物结合造成脱靶效应。新一代 tau 蛋白显像剂如^[124] MK-6240、^[124] florzolotau (也称^[124] APN-1607 或^[124] PM-PBB3)、^[124] PI-2620、^[124] RO-948 等相继研发并在多个国家和地区开展临床试验^[141]。^[124] florzolotau 已在中国完成 III 期临床试验,^[124] MK-6240 在中国、美国同步研发并开展 III 期临床试验。新一代显像剂对 NFTs 具有更高的亲和力和特异性,可用于 AD 源性 MCI 的辅助诊断,并可鉴别 AD 与其他 tau 蛋白病^[142-146]。此外,^[124] FDG PET 显像可作为神经元损伤的定性和定量检查方法,AD 源性 MCI 患者在该显像中主要表现为海马、颞顶叶和后扣带回的葡萄糖代谢降低。

结构 MRI 可反映 AD 源性 MCI 神经变性特征,最常见的局部脑结构变化是海马和内嗅皮质的萎缩。结构 MRI 也可显示潜在的 AD 共病理改变,例如血管性脑损伤可表现为皮质及皮质下梗死和腔隙^[147-148]、扩张的血管周围间隙^[149]及白质高信号^[150]等。脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)也需要与 AD 鉴别,CAA 严重者会出现复发



性脑叶出血。此外, $A\beta$ 在软脑膜及大脑皮质小血管的中膜和外膜异常沉积, 可累及小静脉, 导致血管脆性增加^[21], 引发血管内容物自发渗漏至脑实质或脑沟间隙, 在 MRI 中表现为脑表面含铁血黄素沉积或脑微出血。脑微出血通常呈脑叶、皮质或皮质-皮质下分布, 与慢性高血压相关的皮质下、基底节及脑干区域微出血相鉴别^[151]。随着靶向 $A\beta$ 单克隆抗体药物的获批上市, 需重视药物相关的不良反应——淀粉样蛋白相关影像学异常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)。ARIA 可以表现为血管源性水肿和微出血^[26-27], 应关注 SWI/T₂*GRE 在 MCI 诊断及治疗过程中的应用。

由于 AD 病理变化的先后顺序是 $A\beta$ 斑块和 tau 蛋白异常磷酸化形成的 NFTs 先于脑结构和代谢变化。因此, 根据疾病的临床表现、发展阶段和临床诊疗需求, 合理选择淀粉样蛋白 PET、tau-PET 和 FDG-PET 等多种显像方式联合是未来的趋势。

推荐意见: (1) AD 源性 MCI 的诊断参考 2011 NIA-AA 临床诊断指南和 2023 AA 临床诊断标准(草案), 重视 AD 核心生物标志物在诊断 AD 源性 MCI 的应用, MCI 患者若存在 AD 核心生物标志物异常可诊断为 AD 源性 MCI (I 级推荐, A 级证据)。(2) 淀粉样蛋白 PET 可用于 AD 源性 MCI 的诊断和痴呆进展预测, 用于 $A\beta$ 单克隆抗体治疗启动和疗效监测评估; tau-PET 可以用于辅助评估病情的严重程度, 有助于预测 MCI 疾病进展 (I 级推荐, A 级证据)。(3) 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、脑血管病、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为“AD 源性 MCI” (专家共识)。

AD 源性 MCI 的治疗

一、非药物治疗

1. 生活方式干预: 临床试验结果显示, 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^[152]。植物食品和富含蛋白质的补充剂、一些氨基酸和矿物质、多酚及其组合以及其他类型的膳食补充剂对于改善记忆、语言、注意力、执行功能、精神运动速度等有积极作用^[153]。荟萃分析结果显示补充 B 族维生素可以减缓认知下

降速度^[154]。保证睡眠质量可降低发生认知障碍的风险^[155]、减缓认知功能下降和预防痴呆^[156]。在社交沟通方面, 护理者应该鼓励和帮助患者多参与交流, 如打电话等, 以减缓认知功能下降和保留社会功能。

2. 认知干预: 认知训练是应用多种认知任务提升认知功能的干预方法。荟萃分析提示, 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^[157]。认知训练在一定程度上可改善 MCI 患者的注意力、词汇学习、工作记忆等^[158]。《认知训练中国指南 (2022 年版)》^[159] 系统检索和评价了 MCI 认知训练相关研究证据, 支持认知训练可以提升 MCI 患者的整体认知功能, 且建议采用涵盖多认知域的认知训练改善认知功能, 认知训练也可以与其他非药物干预联合改善认知功能。

认知训练包括多个方面, 在记忆训练方面, 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。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, 强化事件的时间、地点和人物。在语言交流能力训练方面, 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。在此过程应给予患者积极的鼓励和赞赏。此外, 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。计算机化认知训练 (computerised cognitive training) 被证明对 MCI 的患者有效^[160-162]。针对多认知域的计算机化认知训练可以提升 MCI 患者的注意、执行、语言功能和整体认知功能^[158]。此外, 游戏化内容与虚拟现实技术相结合的认知训练可改善 MCI 患者的注意力、记忆、信息加工速度和执行功能^[163]。

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^[164]。挪威北特伦德拉格郡健康研究 (Nord-Trøndelag Health Study, HUNT) 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^[165]。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^[166-167]。随机对照试验结果证实太极可以改善 MCI 患者的认知功能^[168]。多组分运动最有可能预防整体认知和执行功能下降, 而只有抗阻运动对 MCI 患者的记忆功能具有显著影响^[169]。

4. 神经调控技术: 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,显著改善患者整体认知功能^[170]。rTMS可以降低AD和AD源性MCI患者血液A β 水平^[171]。rTMS是一种很有希望改善住院AD源性MCI患者认知功能的非药物替代方法^[172]。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,通过头皮施加弱电流来改变皮质兴奋性,增加或减少神经元电活动。tDCS显著改善MCI患者记忆、语言流畅性和执行功能^[173]。经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)以正弦、双相交流电刺激皮质神经元,且可以刺激到颅内深部核团,包括海马、杏仁核等认知关键部位^[174]。 γ 频率tACS干预可显著改善AD源性MCI患者的记忆功能^[175-176],并恢复胆碱能神经传递的脑皮质内兴奋性^[176-177]。

5. 多种非药物治疗方式联合干预:上述非药物干预方式可联合治疗提升MCI患者的认知功能。基于芬兰FINGER研究模式建立的全球FINGERS网络项目(WW-FINGERS)纳入了全球各大洲30多个国家、1260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^[152]。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提高25%,认知功能亦有提高,如执行能力提高83%、处理速度提高150%^[152]。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^[178]。tACS联合认知训练可促进aMCI患者的认知控制能力,但需要在更大规模人群中验证其有效性^[179]。

推荐意见:(1)推荐对AD源性MCI患者进行多种非药物联合干预,包括认知训练、中等强度的体育锻炼、合理饮食和保持良好的睡眠(I级推荐,A级证据)。(2)rTMS治疗有助于改善AD源性MCI患者整体认知功能、情景记忆和语言功能(II a级推荐,B级证据)。(3)tDCS可以改善记忆、语言流畅性和执行功能(II b级推荐,B级证据)。(4) γ 频率tACS干预可显著改善AD源性MCI患者的记忆功能(II a级推荐,B级证据)。(5)多种模式的神经调控干预联合认知训练可提升AD源性MCI患者的认知功能(II b级推荐,B级证据)。

二、药物治疗

针对阻断或延缓AD源性MCI病理和临床进展的策略,被归纳为AD源性MCI的DMT。临床上符

合DMT定义的干预手段应满足:临床研究结果表现出明显的药物-安慰剂差异,并对一种或多种AD病理生物标志物有一致的影响^[6]。针对AD患者的DMT集中于对病理蛋白A β 和tau的清除,以延缓AD病程进展^[180-181]。

目前,靶向A β 的DMT药物取得重大突破,已有多个抗A β 单抗完成III期临床试验。其中仑卡奈单抗分别获得美国食品药品监督管理局、日本药品医疗器械综合管理机构和中国国家药品监督管理局上市批准,用于治疗MCI和轻度痴呆阶段的AD患者。此外,donanemab的III期临床研究数据展示了积极的结果。

仑卡奈单抗是人源化IgG1单克隆抗体,靶向可溶性A β 寡聚体和原纤维,可诱导小胶质细胞吞噬清除A β ,减少毒性A β 对神经的损伤,清除并防止斑块沉积^[182-183]。以及延缓tau的病理进展^[26,184]。仑卡奈单抗的全球多中心III期临床试验Clarity AD共纳入1795例早期AD患者,其中AD源性MCI占62%。经18个月仑卡奈单抗治疗后,PET测定患者脑内淀粉样斑块负担平均降低至阳性临界值以下,临床痴呆评定量表总分(Clinical Dementia Rating-sum of boxes, CDR-SB)评估的患者认知和功能衰退减缓27%^[26,181],延缓早期患者病程达2~3年^[180-181],显著减轻患者生活质量的下降和照料者负担^[185]。

donanemab是一种人源化单克隆抗体,靶向A β 斑块中存在的N3pG。其III期临床研究TRAILBLAZER-ALZ 2纳入1736例早期AD患者,其中AD源性MCI患者283例。结果显示,donanemab显著延缓早期AD患者综合阿尔茨海默病评定量表(Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale)评分衰退达22%,延缓CDR-SB评分衰退达29%,降低疾病进展的风险^[27,186]。

ARIA是抗A β 单抗使用时最需要关注的不良反应,包括淀粉样蛋白相关影像学异常伴水肿或渗出(ARIA-E)和淀粉样蛋白相关影像学异常伴含铁血黄素沉积(ARIA-H)。ApoE ϵ 4等位基因携带数量和治疗剂量是ARIA-E和ARIA-H的主要危险因素。基线MRI上出现任何微出血都会增加ARIA的风险^[187]。

针对tau蛋白的在研新药包括小分子抑制剂、tau蛋白单克隆抗体和疫苗等。靶向tau蛋白微管结合区的E2814已进入III期临床阶段^[32,188],靶向tau蛋白的反义寡核苷酸(MAPT_{rx})以抑制MAPT表达的BIIB080已完成安全性和药代动力学评



估^[188-189]。通过主动免疫接种 tau 疫苗可诱发高水平靶向 tau 蛋白的抗体反应,降低 AD 患者脑脊液 tau 蛋白水平,延缓 AD 生物标志物增加。

除 DMT 药物外,AD 源性 MCI 的临床诊疗可同时使用对症药物,以增强患者认知或减轻精神行为症状。尽管胆碱酯酶抑制剂是 AD 痴呆阶段的主要对症治疗方法,但其对 AD 源性 MCI 的疗效尚不确定^[190]。胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐治疗 6 个月可显著改善 MCI 患者的步态并降低跌倒的发生率^[191],治疗 1 年可降低患者海马萎缩率(45%)^[192],降低皮质厚度变化率^[193]和基底前脑萎缩的进展^[194]。一项小样本研究结果显示美金刚能够改善语义记忆^[195]。在抗 A β 单抗的多个 III 期研究中可以联合应用多奈哌齐和美金刚以维持最大认知功能保留。一项小样本随机对照试验研究结果显示银杏叶提取物可使 aMCI 认知和精神症状有所改善^[196]。甘露特钠通过调节肠道菌群,纠正代谢物紊乱,减少外周免疫细胞对大脑的浸润,可缓解神经炎症,并减少 A β 沉积和 tau 磷酸化^[197-198],在中国获批用于轻-中度 AD。临床研究发现甘露特钠可降低外周血相关代谢产物苯丙氨酸/异亮氨酸的积聚^[197],改善轻-中度 AD 患者的认知功能^[199]。

对于 MCI 患者合并 NPS 的治疗值得关注。NPS 最常见的是抑郁、易怒、冷漠、焦虑、激动和睡眠障碍^[67]。值得注意的是,在处理 NPS 症状过程中,抗精神病药物使用的不良反应可能会增加患者认知功能下降的风险^[200]。使用抗精神病药物时,须注意权衡对症状的改善和给认知下降带来的风险。部分促认知药物在改善 MCI 患者认知障碍的同时,通过改善 NPS 以延缓 MCI 向痴呆阶段进展。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^[201]。加兰他敏治疗 6 个月可显著降低患者 NPI 评分^[202]。

推荐意见:(1)针对 A β 的单克隆抗体(如仑卡奈单抗)的 DMT 可以有效清除 A β ,延缓 AD 源性 MCI 患者的病程进展,患者确诊后应尽早使用(I 级推荐,A 级证据)。(2)对症治疗药物能改善患者认知障碍和减轻 NPS 症状,可与 DMT 联合用于 AD 源性 MCI 治疗,但仍需大样本临床研究,如多奈哌齐早期延缓 AD 源性 MCI 向 AD 的进展(II a 级推荐,B 级证据);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 AD 源性 MCI 认知功能(II b 级推荐,B 级证据);银杏叶提取物 EGb761 可能改善

AD 源性 MCI 的认知和精神症状(II b 级推荐,B 级证据)。(3)使用抗精神病药物治疗 AD 源性 MCI 的 NPS 时,必须权衡其导致认知功能下降的风险(专家共识)。

给医护人员的建议

一、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,以采取相应的防治措施。在后续随访中,应每 3~6 个月进行 1 次认知功能评估。在评估过程中,患者应由家人或朋友陪伴^[11]。

二、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。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、社交互动以及抑郁的治疗,对于预防或延缓痴呆是有益的^[203]。

三、随访

要加强对患者的随访管理,并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^[203]。

四、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^[203]。医院应结合实际情况,联合社区医院、体检中心、社区健康宣传等机构,积极普及认知障碍的科普宣传,帮助识别早期症状和识别高危因素,强调早诊早治的重要性。

五、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等各方面的长期规划,包括确立生前预嘱、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)^[11,204]。上述内容对于维护 MCI 患者的人身权利非常重要。

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、家庭护理和参与社交互动等,对于预防或延缓 AD 源性 MCI 患者的认知功能障碍是有益的(专



家共识)。(2)医生应向AD源性MCI患者及照护者告知DMT药物使用后的定期随访和注意事项,包括评估A β 负荷、复查MRI以监测ARIA的发生等相关内容(专家共识)。

AD源性MCI的风险因素与预防

一、AD源性MCI进展为痴呆的风险因素

研究结果显示,多种因素是AD源性MCI进展为痴呆的风险因素,例如,高龄、低教育年限、心血管病的危险因素、糖尿病、携带ApoE ϵ 4等位基因等^[205-206]。此外,MCI阶段的精神情绪症状也与进展为痴呆的高风险有关^[205]。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患者认知功能快速下降有关^[207]。

尽早识别风险因素,定期随访和评估,对控制患者向痴呆阶段进展十分重要。2023 AA临床诊断标准(草案)强调AD是一个连续疾病谱,疾病初期大脑已发生病理改变但无症状,随着病理改变加重,最后引发临床症状出现和进展。患者主观认知功能下降与AD源性MCI的尽早识别相关。主观认知功能下降是指个体主观上认为自己较之前正常状态有记忆或认知功能下降,但客观的神经心理测验均在正常范围。常见的临床表现是主观记忆障碍(subjective memory complaints),只有少数主观认知功能下降患者报告了主观语言障碍^[208]。

神经心理学检查需要包括多个认知域(记忆、语言、执行和计划功能、注意力和定向力、视空间结构功能等)的认知评价及情绪状态包括焦虑和抑郁的评估。主观认知功能下降人群更易出现A β 阳性或者神经退行性病^[209],结合血液相关生物标志物检测(血浆A β 42/40、p-tau181、NfL阳性)有助于预测AD源性主观认知功能下降的人群。此外,携带ApoE ϵ 4等位基因与主观认知功能下降向AD进展的风险增加有关^[210]。临床医师应提高对主观认知功能下降的关注度,密切跟踪随访,发展针对主观认知功能下降的筛查、预后评估和干预措施,将AD的诊断与治疗关口进一步前移。未来研究可将数字化评估技术、生物标志物及风险基因的检测结合建立融合模型以满足大规模的认知功能快速筛查、促进主观认知功能下降的早筛早诊。

二、AD源性MCI的预防

AD源性MCI的预防主要在于确定AD源性MCI的可控风险因素,降低风险以防止MCI的发

生。高龄、携带ApoE ϵ 4等位基因以及AD家族史等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、受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)^[211-214]。预防策略包括生活方式干预、共病治疗、膳食补充和多认知域干预等。对现有的研究证据进行系统回顾和荟萃分析结果显示,保持正常的体重、多进行体育锻炼和脑力活动、戒烟、保证良好的睡眠、控制高血压、防治共患病(糖尿病、脑血管疾病、心房颤动等)是预防的有效措施^[214]。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^[215]。一项基于中国人群的前瞻性队列研究首次评估了不同生活方式、ApoE ϵ 4基因状态及其相互作用对纵向记忆轨迹的影响。研究结果表明,在10年随访期间,认知正常的老年人,包括携带ApoE ϵ 4等位基因的人群,保持健康的生活方式(如健康饮食、定期体育锻炼、积极的社交接触、积极的认知活动、从不吸烟或已戒烟、从不饮酒)可以减缓记忆力下降的速度^[216]。

推荐意见:(1)多种因素是AD源性MCI进展为痴呆的高危因素,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)。(2)AD源性MCI是AD的早期阶段,应重视其早期诊断(I级推荐,A级证据)。(3)主观认知功能下降与AD源性MCI的尽早识别相关,应进行详细的认知域评估并结合生物标志物进行识别(专家共识)。(4)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)。

执笔 潘晓东(福建医科大学附属协和医院)、陈芹(四川大学华西医院)、唐毅(首都医科大学北京宣武医院)、王刚(上海交通大学医学院附属仁济医院)、汤荟冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院)、毛晨晖(中国医学科学院北京协和医院 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)、赵倩华(复旦大学附属华山医院)、辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院)、左传涛(复旦大学附属华山医院)、徐浩(暨南大学附属第一医院)、缪蔚冰(福建医科大学附属第一医院)、谢芳(复旦大学附属华山医院)

主审专家 陈晓春(福建医科大学附属协和医院)、高晶(中国医学科学院北京协和医院 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)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院)、施炯(中国科学技术大学附属第一医院)、汪静(第四军医大学附属西京医院)、管一晖(复旦大学附属华山医院)、兰晓莉(华中科技大学同济医学院附属

协和医院)

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仁济医院)、王瑾(西安交通大学第一附属医院)、毛晨晖(中国医学科学院北京协和医院、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)、兰晓莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、石胜良(广西医科大学第二附属医院)、田仰华(安徽医科大学第一附属医院)、左传涛(复旦大学附属华山医院)、吕继辉(北京老年医院)、朱晓蕾(南京大学医学院附属鼓楼医院)、任庆国(东南大学附属中大医院)、汤荟冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、孙永安(北京大学第一医院)、孙莉(吉林大学第一医院)、纪勇(天津市痴呆研究所/天津市环湖医院)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院)、李淑华(北京医院)、佘剑非(中国医科大学附属盛京医院)、汪静(第四军医大学附属西京医院)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、张伟(首都医科大学附属北京友谊医院)、张杰文(郑州大学人民医院)、张昆南(江西省人民医院)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)、张巍(空军军医大学唐都医院)、辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院)、陈芹(四川大学华西医院)、陈国俊(重庆医科大学附属第一医院)、陈晓春(福建医科大学附属协和医院)、郑坤木(厦门大学附属第一医院)、赵倩华(复旦大学附属华山医院)、侯德仁(中南大学湘雅三医院)、施炯(中国科学技术大学附属第一医院)、姚秀卿(重庆医科大学附属第二医院)、贺电(贵州医科大学附属医院)、钱海蓉(解放军总医院第三医学中心)、高晶(中国医学科学院北京协和医院 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)、唐牟尼(广州医科大学附属脑科医院)、唐毅(首都医科大学宣武医院)、徐浩(暨南大学附属第一医院)、曹云鹏(中国医科大学附属第一医院)、梁芙茹(内蒙古包头市中心医院)、彭国平(浙江大学医学院附属第一医院)、谢芳(复旦大学附属华山医院)、管一晖(复旦大学附属华山医院)、缪蔚冰(福建医科大学附属第一医院)、谭兰(青岛市市立医院)、黎钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、潘晓东(福建医科大学附属协和医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 在本共识组织专家研讨的过程中,得到科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”计划重大项目(2022ZD0211603)和上海医学创新发展基金会的支持(负责支付参加讨论的专家的交通、住宿以及研讨会的场地等费用)

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] 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.
- [3] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 33. DOI: 10.1038/s41572-021-00269-y.
- [4] 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. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2021[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(5): 421-440. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211004-00679.
- [5] Alzheimer's Association International Conference. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[EB/OL]. [2023-10-25]. <https://aaic.alz.org/nia-aa.asp#workgroup>.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Magid DJ, Aziz K, Cheng A, et al. Part 2: evidence evaluation and guidelines development: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. *Circulation*, 2020, 142(16 Suppl 2): S358-S365. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000898.
- [9] Gillis C, Mirzaei F, Potashman M, et al. The incidence of mild cognitive impairment: a systematic review and data synthesis[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: 248-256. DOI: 10.1016/j.dadm.2019.01.004.
- [10] Bai W, Chen P, Cai H, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(8): afac173. DOI: 10.1093/ageing/afac173.
- [11] 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.0000000000004826.
- [12] Lu Y, Liu C, Yu D, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in community-dwelling Chinese populations aged over 55 years: a meta-analysis and systematic review [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 10. DOI: 10.1186/s12877-020-01948-3.
- [13] Cong L, Ren Y, Wang Y, et al. Mild cognitive impairment among rural-dwelling older adults in China: a community-based study[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(1): 56-66. DOI: 10.1002/alz.12629.
- [14] Deng Y, Zhao S, Cheng G, et al. The prevalence of mild cognitive impairment among Chinese people: a meta-analysis[J]. *Neuroepidemiology*, 2021, 55(2): 79-91. DOI: 10.1159/000512597.

- [15] 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 MolSci*, 2020, 21(16): 5858. DOI: 10.3390/ijms21165858.
- [16] Johnson ECB, Bian S, Haque RU, et al. Cerebrospinal fluid proteomics define the natural history of autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 1979-1988. DOI: 10.1038/s41591-023-02476-4.
- [17] Hampel H, Hardy J, Blennow K, et al. The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 5481-5503. DOI: 10.1038/s41380-021-01249-0.
- [18] Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 712-722. DOI: 10.1056/NEJMoa2310168.
- [19] 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.
- [20] Lee SJ, Nam E, Lee HJ, et al. Towards an understanding of amyloid- β oligomers: characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors[J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(2): 310-323. DOI: 10.1039/c6cs00731g.
- [21] Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease-one peptide, two pathways[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(1): 30-42. DOI: 10.1038/s41582-019-0281-2.
- [22] 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.
- [23] 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]. *MolNeurodegener*, 2011, 6(1): 45. DOI: 10.1186/1750-13266-45.
- [24] 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.
- [25] Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, et al. Amyloid β accelerates phosphorylation of tau and neurofibrillary tangle formation in an amyloid precursor protein and tau double-transgenic mouse model[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(16): 3547-3554. DOI: 10.1002/jnr.22516.
- [26] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
- [27] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(6): 512-527. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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]. *JNeuropathol Exp Neurol*, 1999, 58(3): 275-287. DOI: 10.1097/00005072-199903000-00007.
- [31] 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/fnag.2017.00083.
- [32] Roberts M, Sevastou I, Imaizumi Y, et al. Pre-clinical characterisation of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 13. DOI: 10.1186/s40478-020-0884-2.
- [33] Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117172. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117172.
- [34] Finze A, Biechele G, Rauchmann BS, et al. Individual regional associations between A β -, tau- and neurodegeneration (ATN) with microglial activation in patients with primary and secondary tauopathies[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(10): 4438-4450. DOI: 10.1038/s41380-023-02188-8.
- [35] Yang H, Park SY, Baek H, et al. Adoptive therapy with amyloid- β specific regulatory T cells alleviates Alzheimer's disease[J]. *Theranostics*, 2022, 12(18): 7668-7680. DOI: 10.7150/thno.75965.
- [36] Bellaver B, Povala G, Ferreira PCL, et al. Astrocyte reactivity influences amyloid- β effects on tau pathology in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(7): 1775-1781. DOI: 10.1038/s41591-023-02380-x.
- [37] Seo DO, O'Donnell D, Jain N, et al. ApoE isoform- and microbiota-dependent progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Science*, 2023, 379(6628): eadd1236. DOI: 10.1126/science.add1236.
- [38] 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): 13571366. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.07.002.
- [39] 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.
- [40] Schaeffer EL, Gattaz WF. Cholinergic and glutamatergic alterations beginning at the early stages of Alzheimer disease: participation of the phospholipase A2 enzyme[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 198(1): 1-27. DOI: 10.1007/s00213-008-1092-0.
- [41] 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.
- [42] Nelson MR, Liu P, Agrawal A, et al. The APOE-R136S mutation protects against APOE4-driven Tau pathology, neurodegeneration and neuroinflammation[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(12): 2104-2121. DOI: 10.1038/s41593-023-01480-8.
- [43] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(9): 501-518. DOI: 10.1038/s41582-019-0228-7.



- [44] Jin X, He W, Zhang Y, et al. Association of *APOE* ϵ 4 genotype and lifestyle with cognitive function among Chinese adults aged 80 years and older: a cross-sectional study[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(6): e1003597. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003597.
- [45] Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease[J]. *Nat Genet*, 1994, 7(2): 180-184. DOI: 10.1038/ng0694-180.
- [46] Vélez JI, Lopera F, Sepulveda-Falla D, et al. *APOE***E2* allele delays age of onset in *PSEN1* E280A Alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(7): 916-924. DOI: 10.1038/mp.2015.177.
- [47] Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in *APOE2* homozygotes from a 5, 000-person neuropathological study[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 667. DOI: 10.1038/s41467-019-14279-8.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Ajoalabady A, Lindholm D, Ren J, et al. ER stress and UPR in Alzheimer's disease: mechanisms, pathogenesis, treatments[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 706. DOI: 10.1038/s41419-022-05153-5.
- [53] Singh R, Kaur N, Dhingra N, et al. Protein misfolding, ER stress and chaperones: an approach to develop chaperone-based therapeutics for Alzheimer's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(7): 714-734. DOI: 10.1080/00207454.2021.1968859.
- [54] Meneses A, Koga S, O'Leary J, et al. TDP-43 pathology in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 84. DOI: 10.1186/s13024-021-00503-x.
- [55] Twohig D, Nielsen HM. α -synuclein in the pathophysiology of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 23. DOI: 10.1186/s13024-019-0320-x.
- [56] 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.
- [57] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2551. DOI: 10.1001/jama.2014.13806.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] Gallagher D, Fischer CE, Iacono A. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment[J]. *Can J Psychiatry*, 2017, 62(3): 161-169. DOI: 10.1177/0706743716648296.
- [68] Horie K, Salvadó G, Barthélemy NR, et al. CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 1954-1963. DOI: 10.1038/s41591-023-02443-z.
- [69] 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.
- [70] 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.

- [71] 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.
- [72] Liu W, Yu L, Deng Q, et al. Toward digitally screening and profiling AD: a GAMLSS approach of MemTrax in China[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1): 399-409. DOI: 10.1002/alz.13430.
- [73] Chen KL, Xu Y, Chu AQ, et al. Validation of the Chinese version of montreal cognitive assessment basic for screening mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(12): e285-e290. DOI: 10.1111/jgs.14530.
- [74] Pan FF, Wang Y, Huang L, et al. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination III for detecting mild cognitive impairment[J]. *Aging Ment Health*, 2022, 26(2): 384-391. DOI: 10.1080/13607863.2021.1881757.
- [75] Pan FF, Cui L, Li QJ, et al. Validation of a modified Chinese version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination for detecting mild cognitive impairment[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(1): e2418. DOI: 10.1002/brb3.2418.
- [76] 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.
- [77] Hammers DB, Suhrie K, Dixon A, et al. Validation of HVLT-R, BVMT-R, and RBANS Learning Slope Scores along the Alzheimer's continuum[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2022, 37(1): 78-90. DOI: 10.1093/arclin/acab023.
- [78] Jiang L, Xu M, Xia S, et al. Reliability and validity of the electronic version of the Hopkins verbal learning test-revised in middle-aged and elderly Chinese people[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1124731. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1124731.
- [79] 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.
- [80] Galvin JE, Tolea MI, Moore C, et al. The Number Symbol Coding Task: a brief measure of executive function to detect dementia and cognitive impairment[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0242233. DOI: 10.1371/journal.pone.0242233.
- [81] 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.
- [82] Guo Y. A selective review of the ability for variants of the Trail Making Test to assess cognitive impairment[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2022, 29(6): 1634-1645. DOI: 10.1080/23279095.2021.1887870.
- [83] Cui L, Zhang Z, Guo Y, et al. Category Switching Test: a brief amyloid- β -sensitive assessment tool for mild cognitive impairment[J]. *Assessment*, 2024, 31(3): 543-556. DOI: 10.1177/10731911231167537.
- [84] 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.
- [85] Wang HL, Tang R, Ren RJ, et al. Speech silence character as a diagnostic biomarker of early cognitive decline and its functional mechanism: a multicenter cross-sectional cohort study[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 380. DOI: 10.1186/s12916-022-02584-x.
- [86] 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.
- [87] 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/S003329171200308.
- [88] 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/s12603-0100102-1.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 认知数字疗法中国专家共识写作组. 认知数字疗法中国专家共识(2023) [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(9): 640-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221121-02441.
- Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment, Consensus Panel on Digital Therapeutics for Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on digital therapeutics for cognitive impairment (2023 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103(9): 640-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221121-02441.
- [92] Chan J, Wong A, Yiu B, et al. Electronic cognitive screen technology for screening older adults with dementia and mild cognitive impairment in a community setting: development and validation study[J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(12): e17332. DOI: 10.2196/17332.
- [93] Sternin A, Burns A, Owen AM. Thirty-five years of computerized cognitive assessment of aging-where are we now? [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(3): 114. DOI: 10.3390/diagnostics9030114.
- [94] Yang Y, Lv C, Li H, et al. Community-based model for dementia risk screening: the Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative (BABRI) brain health system[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, 22(7): 1500-1506. e3. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.12.024.
- [95] Hampel H, Hu Y, Cummings J, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: current state and future use in a transformed global healthcare landscape [J]. *Neuron*, 2023, 111(18): 2781-2799. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.05.017.

- [96] Prins S, Zhuparris A, Groeneveld GJ. Usefulness of plasma amyloid as a prescreener for the earliest Alzheimer pathological changes depends on the study population[J]. *Ann Neurol*, 2019, 87(1): 154-155. DOI: 10.1002/ana.25634.
- [97] 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/s41467021-23746-0.
- [98] Yamashita K, Miura M, Watanabe S, et al. Fully automated and highly specific plasma β -amyloid immunoassays predict β -amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 86. DOI: 10.1186/s13195-022-01029-0.
- [99] 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.
- [100] Gao F, Dai L, Wang Q, et al. China Aging and Neurodegenerative Initiative (CANDI) Consortium. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter-based cross-sectional and longitudinal study in China[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(16): 1800-1808. DOI: 10.1016/j.scib.2023.07.009.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1085-1095. DOI: 10.1038/s41591-024-02869-z.
- [104] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327-406. DOI: 10.1002/alz.12328.
- [105] 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.
- [106] Pereira JB, Janelidze S, Smith R, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144(11): 3505-3516. DOI: 10.1093/brain/awab223.
- [107] Eisai Co., Ltd. Eisai presents latest analysis of lecanemab's effect on biomarker changes and subcutaneous dosing at the Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2023[EB/OL]. [2023-07-21]. <https://www.eisai.com/news/2023/news202352.html>.
- [108] Hu Y, Kirmess KM, Meyer MR, et al. Assessment of a plasma amyloid probability score to estimate amyloid positron emission tomography findings among adults with cognitive impairment[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(4): e228392. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8392.
- [109] Gao F, Lv X, Dai L, et al. A combination model of AD biomarkers revealed by machine learning precisely predicts Alzheimer's dementia: China Aging and Neurodegenerative Initiative (CANDI) study[J]. *Alzheimers Dement*, 2022[2022-06-06] (2023-12-26). <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12700>. DOI: 10.1002/alz.12700. [published online ahead of print].
- [110] Jiang Y, Uhm H, Ip FC, et al. A blood-based multi-pathway biomarker assay for early detection and staging of Alzheimer's disease across ethnic groups[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(3): 2000-2015. DOI: 10.1002/alz.13676.
- [111] Wang J, Chen M, Masters CL, et al. Translating blood biomarkers into clinical practice for Alzheimer's disease: challenges and perspectives[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(9): 4226-4236. DOI: 10.1002/alz.13116.
- [112] Mielke MM, Dage JL, Frank RD, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community[published correction appears in *Nat Med*, 2023, 29(11): 2954][J]. *Nat Med*, 2022, 28(7): 1398-1405. DOI: 10.1038/s41591-022-01822-2.
- [113] 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.
- [114] Ashton NJ, Benedet AL, Pascoal TA, et al. Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease[J]. *EbioMedicine*, 2022, 76: 103836. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103836.
- [115] 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.
- [116] Ortner M, Goldhardt O, Diehl-Schmid J, et al. Elecsys cerebrospinal fluid assays accurately distinguish Alzheimer's disease from frontotemporal lobar degeneration[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9(3): 491-498. DOI: 10.14283/jpad.2022.27.
- [117] Ortner M, Lanz K, Goldhardt O, et al. Elecsys cerebrospinal fluid immunoassays accurately detect Alzheimer's disease regardless of concomitant small vessel disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 93(4): 1537-1549. DOI: 10.3233/JAD-221187.
- [118] Leuzy A, Mattsson-Carlsson N, Cullen NC, et al. Robustness of CSF A β 42/40 and A β 42/P-tau181 measured using fully automated immunoassays to detect AD-related outcomes[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(7): 2994-3004. DOI: 10.1002/alz.12897.
- [119] Xiao J, Li J, Wang J, et al. 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures[J]. *Human Brain*, 2023, 2(3): 1-13. DOI: 10.37819/hb.3.1771.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] Hampel H, Shaw LM, Aisen P, et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2022,

- 18(1): 159-177. DOI: 10.1002/alz.12372.
- [123] 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.
- [124] Ni R, Gillberg PG, Bergfors A, et al. Amyloid tracers detect multiple binding sites in Alzheimer's disease brain tissue [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 7): 2217-2227. DOI: 10.1093/brain/awt142.
- [125] 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.
- [126] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1924-1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
- [127] Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(8): 1112-1134. DOI: 10.1038/s41380-018-0342-8.
- [128] Pascoal TA, Benedet AL, Tudorascu DL, et al. Longitudinal 18F-MK-6240 tau tangles accumulation follows Braak stages[J]. *Brain*, 2021, 144(11): 3517-3528. DOI: 10.1093/brain/awab248.
- [129] Lu M, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, et al. Aggregated tau measured by visual interpretation of flortaucipir positron emission tomography and the associated risk of clinical progression of mild cognitive impairment and Alzheimer disease: results from 2 phase III clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(4): 445-453. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.5505.
- [130] Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlsson N, et al. Accuracy of tau positron emission tomography as a prognostic marker in preclinical and prodromal Alzheimer disease: a head-to-head comparison against amyloid positron emission tomography and magnetic resonance imaging[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(8): 961-971. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1858.
- [131] Shcherbinin S, Morris A, Higgins IA, et al. Tau as a diagnostic instrument in clinical trials to predict amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2023, 9(3): e12415. DOI: 10.1002/trc2.12415.
- [132] Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2021, 27(5): 871-881. DOI: 10.1038/s41591-021-01309-6.
- [133] Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 5): 1551-1567. DOI: 10.1093/brain/aww027.
- [134] Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(338): 338ra66. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf2362.
- [135] Gordon BA, Blazey TM, Christensen J, et al. Tau PET in autosomal dominant Alzheimer's disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers[J]. *Brain*, 2019, 142(4): 1063-1076. DOI: 10.1093/brain/awz019.
- [136] Ishiki A, Harada R, Kai H, et al. Neuroimaging-pathological correlations of [18F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 53. DOI: 10.1186/s40478-018-0556-7.
- [137] Harada R, Ishiki A, Kai H, et al. Correlations of 18F-THK5351 PET with postmortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(4): 671-674. DOI: 10.2967/jnumed.117.197426.
- [138] Vermeiren C, Motte P, Viot D, et al. The tau positron-emission tomography tracer AV-1451 binds with similar affinities to tau fibrils and monoamine oxidases[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(2): 273-281. DOI: 10.1002/mds.27271.
- [139] Bevan-Jones WR, Cope TE, Jones PS, et al. [18F]AV-1451 binding *in vivo* mirrors the expected distribution of TDP-43 pathology in the semantic variant of primary progressive aphasia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(10): 1032-1037. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316402.
- [140] Perez-Soriano A, Arena JE, Dinelle K, et al. PBB3 imaging in Parkinsonian disorders: Evidence for binding to tau and other proteins[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(7): 1016-1024. DOI: 10.1002/mds.27029.
- [141] Cassinelli Petersen G, Roytman M, Chiang GC, et al. Overview of tau PET molecular imaging[J]. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35(2): 230-239. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001035.
- [142] Hostetler ED, Walji AM, Zeng Z, et al. Preclinical characterization of 18F-MK-6240, a promising PET tracer for *in vivo* quantification of human neurofibrillary tangles [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1599-1606. DOI: 10.2967/jnumed.115.171678.
- [143] Pascoal TA, Therriault J, Benedet AL, et al. 18F-MK-6240 PET for early and late detection of neurofibrillary tangles [J]. *Brain*, 2020, 143(9): 2818-2830. DOI: 10.1093/brain/awaa180.
- [144] Agüero C, Dhaynaut M, Normandin MD, et al. Autoradiography validation of novel tau PET tracer [F-18]-MK-6240 on human postmortem brain tissue[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 37. DOI: 10.1186/s40478-019-0686-6.
- [145] Lu J, Ma X, Zhang H, et al. Head-to-head comparison of plasma and PET imaging ATN markers in subjects with cognitive complaints[J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 34. DOI: 10.1186/s40035-023-00365-x.
- [146] Liu FT, Lu JY, Li XY, et al. 18 F-florbetapir positron emission tomography imaging of tau pathology in the living brains of patients with corticobasal syndrome[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(4): 579-588. DOI: 10.1002/mds.29338.
- [147] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [148] van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(9): 730-740. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5.
- [149] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3): 137-153. DOI: 10.1038/s41582-020-0312-z.



- [150] Vemuri P, Graff-Radford J, Lesnick TG, et al. White matter abnormalities are key components of cerebrovascular disease impacting cognitive decline[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab076. DOI: 10.1093/braincomms/fcab076.
- [151] Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: the Mayo Clinic Study of Aging[J]. *Neurology*, 2020, 94(2): e190-e199. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008735.
- [152] 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.
- [153] Gutierrez L, Folch A, Rojas M, et al. Effects of nutrition on cognitive function in adults with or without cognitive impairment: a systematic review of randomized controlled clinical trials[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3728. DOI: 10.3390/nu13113728.
- [154] Wang Z, Zhu W, Xing Y, et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(4): 931-949. DOI: 10.1093/nutrit/nuab057.
- [155] World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia-WHO guidelines[EB/OL]. [2019-01-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>.
- [156] 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.smrv.2020.101308.
- [157] Sherman DS, Mauser J, Nuno M, et al. The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): a meta-analysis outcomes on neuropsychological measures[J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(4): 440-484. DOI: 10.1007/s11065-017-9363-3.
- [158] 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.
- [159] 中国医师协会神经内科医师分会, 认知训练中国指南写作组. 认知训练中国指南(2022年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(37): 2918-2925. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220606-01256.
Writing Group of the Chinese Guidelines on Cognitive Training, Neurology Physician Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Guidelines on Cognitive Training (2022 Edition) [J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(37): 2918-2925. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220606-01256.
- [160] Wu J, He Y, Liang S, et al. Computerized cognitive training enhances episodic memory by down-modulating posterior cingulate-precuneus connectivity in older persons with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2023, 31(10): 820-832. DOI: 10.1016/j.jagp.2023.04.008.
- [161] Contreras-Somoza LM, Irazoki E, Toribio-Guzmán JM, et al. Usability and user experience of cognitive intervention technologies for elderly people with MCI or dementia: a systematic review[J]. *Front Psychol*, 2021, 12: 636116. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.636116.
- [162] Senczyszyn A, Wallner R, Szczesniak DM, et al. The effectiveness of computerized cognitive training combined with whole body cryotherapy in improving cognitive functions in older adults. A case control study [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 649066. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.649066.
- [163] Nguyen L, Murphy K, Andrews G. A game a day keeps cognitive decline away? A systematic review and meta-analysis of commercially-available brain training programs in healthy and cognitively impaired older adults [J]. *Neuropsychol Rev*, 2022, 32(3): 601-630. DOI: 10.1007/s11065-021-09515-2.
- [164] 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.
- [165] Zotcheva E, Bergh S, Selbæk G, et al. Midlife physical activity, psychological distress, and dementia risk: the HUNT Study[J]. *J Alzheimer Dis*, 2018, 66(2): 825-833. DOI: 10.3233/JAD-180768.
- [166] 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.
- [167] 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.
- [168] 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.
- [169] Huang X, Zhao X, Li B, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Sport Health Sci*, 2022, 11(2): 212-223. DOI: 10.1016/j.jshs.2021.05.003.
- [170] 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.
- [171] Chu CS, Li CT, 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.
- [172] Huang P, Lin L, Zhang J, et al. Efficacy analysis of three brain stimulation techniques for Alzheimer's disease: a meta-analysis of repeated transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, and deep brain stimulation[J]. *Expert Rev Neurother*, 2024, 24(1): 117-127. DOI: 10.1080/14737175.2023.2293225.
- [173] 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.
- [174] Shan Y, Wang H, Yang Y, et al. Evidence of a large current of transcranial alternating current stimulation directly to deep brain regions[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 5402-5410. DOI: 10.1038/s41380-023-02150-8.
- [175] Manippa V, Palmisano A, Nitsche MA, et al. Cognitive and neuropathophysiological outcomes of gamma-tACS in dementia: a systematic review[J]. *Neuropsychol Rev*, 2024, 34(1): 338-361. DOI: 10.1007/s11065-023-09589-0.
- [176] Benussi A, Cantoni V, Cotelli MS, et al. Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3): 531-540. DOI: 10.1016/j.brs.2021.03.007.
- [177] Benussi A, Cantoni V, Grassi M, et al. Increasing brain gamma activity improves episodic memory and restores cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92(2): 322-334. DOI: 10.1002/ana.26411.
- [178] 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.
- [179] Jones KT, Ostrand AE, Gazzaley A, et al. Enhancing cognitive control in amnesic mild cognitive impairment via at-home non-invasive neuromodulation in a randomized trial[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7435. DOI: 10.1038/s41598-023-34582-1.
- [180] Tahami Monfared AA, Tafazzoli A, Ye W, et al. Long-term health outcomes of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling[J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(2): 863-880. DOI: 10.1007/s40120-022-00350-y.
- [181] Tahami Monfared AA, Ye W, Sardesai A, et al. A path to improved Alzheimer's care: simulating long-term health outcomes of lecanemab in early Alzheimer's disease from the CLARITY AD trial[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(3): 863-881. DOI: 10.1007/s40120-023-00473-w.
- [182] Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2): 575-588. DOI: 10.3233/JAD-140741.
- [183] Watanabe-Nakayama T, Tsuji M, Umeda K, et al. Structural dynamics of amyloid- β protofibrils and actions of anti-amyloid- β antibodies as observed by high-speed atomic force microscopy[J]. *Nano Lett*, 2023, 23(13): 6259-6268. DOI: 10.1021/acs.nanolett.3c00187.
- [184] Irizarry MC. Lecanemab: amyloid reduction and evidence of downstream biomarker modification[J]. *Alzheimer Dement*, 2023, 19(Suppl 15): e080907. DOI: 10.1002/alz.08090.
- [185] Cohen S, van Dyck CH, Gee M, et al. Lecanemab clarity AD: quality-of-life results from a randomized, double-blind phase 3 trial in early Alzheimer's disease[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2023, 10(4): 771-777. DOI: 10.14283/jpad.2023.123.
- [186] U.S. National Library of Medicine. A study of donanemab (LY3002813) in participants with early Alzheimer's disease (TRAILBLAZER-ALZ 2) [EB/OL]. [2023-08-29]. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511>.
- [187] Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics[J]. *Brain*, 2023, 146(11): 4414-4424. DOI: 10.1093/brain/awad188.
- [188] Cummings J, Zhou Y, Lee G, ET AL. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2023[published correction appears in *Alzheimers Dement* (N Y), 2023, 9(2): e12407] [J]. *Alzheimers Dement* (N Y), 2023, 9(2): e12385. DOI: 10.1002/trc2.12385.
- [189] Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial[published correction appears in *Nat Med*, 2024, 30(1): 304] [J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1437-1447. DOI: 10.1038/s41591-023-02326-3.
- [190] 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.
- [191] Montero-Odasso M, Speechley M, Chertkow H, et al. Donepezil for gait and falls in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(4): 651-659. DOI: 10.1111/ene.13872.
- [192] 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.
- [193] Cavado 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.
- [194] Cavado 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.
- [195] 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.
- [196] Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract Egb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(10): 1087-1095. DOI: 10.1002/gps.4103.
- [197] 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.
- [198] Bosch ME, Dodiya HB, Michalkiewicz J, et al. Sodium oligomannate alters gut microbiota, reduces cerebral amyloidosis and reactive microglia in a sex-specific manner[J]. *Mol Neurodegener*, 2024, 19(1): 18. DOI: 10.1186/s13024-023-00700-w.
- [199] 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.
- [200] 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.
- [201] 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.Ob013e3181aa52d3.
- [202] 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.
- [203] 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.
- [204] 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.
- [205] 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.
- [206] 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.
- [207] 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.
- [208] Si T, Xing G, Han Y. Subjective cognitive decline and related cognitive deficits[J]. Front Neurol, 2020, 11: 247. DOI: 10.3389/fneur.2020.00247.
- [209] Amariglio RE, Mormino EC, Pietras AC, et al. Subjective cognitive concerns, amyloid- β , and neurodegeneration in clinically normal elderly[J]. Neurology, 2015, 85(1): 56-62. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001712.
- [210] Mazzeo S, Padiglioni S, Bagnoli S, et al. Assessing the effectiveness of subjective cognitive decline plus criteria in predicting the progression to Alzheimer's disease: an 11-year follow-up study[J]. Eur J Neurol, 2020, 27(5): 894-899. DOI: 10.1111/ene.14167.
- [211] 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.
- [212] 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.
- [213] 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.
- [214] 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.
- [215] 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.
- [216] Jia J, Zhao T, Liu Z, et al. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study[J]. BMJ, 2023, 380: e072691. DOI: 10.1136/bmj-2022-072691.

·消息·

中华神经科杂志系列指南巡讲在北京市成功举行

由《中华医学杂志》社有限责任公司、中华医学会中华神经科杂志编辑委员会主办的中华神经科杂志系列指南巡讲于2024年4月27日在北京市成功举行。

中华神经科杂志总编蒲传强教授、中华医学会神经病学分会前任主委崔丽英教授、中华医学会杂志社刘冰副社长分别代表中华神经科杂志、中华医学会神经病学分会和中华医学会杂志社在开幕式致辞。

中国医学科学院北京协和医院彭斌教授、北京医院陈海波教授、中国医学科学院北京协和医院朱以诚教授、北京清华长庚医院武剑教授、解放军总医院第一医学中心黄德晖教授、中国医学科学院北京协和医院万新华教授、空军特色医学中心石进教授、首都医科大学附属北京天坛医院王永刚教授、首都医科大学附属北京同仁医院王佳伟教授分别就中国急性缺血性卒中诊治指南、中国帕金森病治疗指南(第四版)、中国伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病临床诊疗专家共识、中国缺

血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南、多发性硬化诊断与治疗中国指南、肌张力障碍治疗中国专家共识、中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南、中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版)、中国自身免疫性脑炎诊治专家共识做了精彩的报告。

蒲传强教授、北京大学第一医院王朝霞教授、崔丽英教授、解放军总医院第六医学中心戚晓昆教授、北京医院苏闻教授、解放军总医院田成林教授、首都医科大学附属北京朝阳医院胡文立教授、首都医科大学宣武医院武力勇教授主持了此次巡讲。

来自北京市及河北省、天津市、内蒙古自治区等周边地区的330余名代表参加了此次指南巡讲。参会代表针对授课内容与专家进行了良好的学术互动与交流,并将临床工作中遇到的疑难病例的诊治困惑与授课专家进行了探讨,获益匪浅。

中华神经科杂志编辑部