



作者简介:李瑜霞,首都医科大学宣武医院博士后,神经内科副主任医师,华北理工大学硕士生导师。

北京认知神经科学学会理事;北京神经内科学会基础与转化医学专业委员会委员。从事认知障碍疾病相关研究,获得2017年河北省中医药学会科学技术奖二等奖,获得2018年河北医学科技奖二等奖。主持中国博士后科学基金一项,主持北京市博士后科学基金一项,参与国家自然科学基金一项。发表论文20余篇,其中第一作者发表SCI论文4篇。

阿尔茨海默病的预防:从风险因素到早期诊断

李瑜霞 郁金泰 赵明艳 王蓉

100053 首都医科大学宣武医院中心实验室(李瑜霞、王蓉),神经内科(李瑜霞、赵明艳);
200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科(郁金泰)

通信作者:王蓉,Email: wangrong@xwh.ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.001

【摘要】阿尔茨海默病(AD)是引起痴呆的主要原因,目前尚缺乏有效的治疗方案,关于AD治疗的新药研发也屡屡失败,因此,重视预防对AD意义深远。近些年随着AD诊断生物标记物的迅速发展,AD的早期诊断变得越来越准确。此外,越来越多的证据显示AD和其他慢性病一样,有许多可防可控的风险因素,对这些风险因素的早期干预有助于延缓或预防AD的发生。本文主要论述了AD的风险因素及其致病机制,从基于识别和降低风险因素的一级预防,到基于早期发现AD病理生理特征,在临床前阶段早期诊断、早期干预的二级预防,以提高对AD预防的认识和重视,促进科学防控。

【关键词】阿尔茨海默病; 认知障碍; 主观认知; 预防; 风险因素; 综述

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFA0108503);中国博士后科学基金(2018M641414);北京市博士后科研资助项目(ZZ2019-12)

Prevention of Alzheimer disease: from risk factors to early diagnosis Li Yuxia, Yu Jintai, Zhao Mingyan, Wang Rong

Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China (Li YX, Wang R);
Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China (Li YX, Zhao MY);
Department of Neurology, the Affiliated Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China (Yu JT)
Corresponding author: Wang Rong, Email: wangrong@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is the main cause of dementia. At present, there is no effective treatment plan. The development of new drugs for AD treatment has also been persistently unsuccessful. Therefore, it is of great significance to emphasize AD prevention. In recent years, with the rapid development of biomarkers for the diagnosis of AD, early diagnosis of AD has become increasingly accurate. In addition, there is growing evidence that AD, like other chronic diseases, has many preventable risk factors, and early intervention with these risk factors can help delay or prevent AD. This article mainly discusses the risk factors and pathogenic mechanism of AD, from primary prevention based on identifying and reducing risk factors, to secondary prevention based on early detection of AD pathophysiological characteristics, early diagnosis in the early preclinical stage, and early intervention. The aim of this article is to call for awareness and attention to AD prevention and promote scientific prevention and control.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognition disorders; Subjective cognition; Prevention; Risk factors; Review

Fund programs: National Key Research and Development Project (2018YFA0108503); China Postdoctoral Science Foundation(2018M641414); Beijing Post-doctoral Research Funding Project(ZZ2019-12)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的老年期痴呆,占全部痴呆的60%~80%^[1],主要表现为记忆力减退、语言表达能力下降及逻辑思维障碍等,最终发展为生活完全不能自理^[2]。AD是一种具有致残性、不可逆的神经系统退行性疾病,其治疗花费大,给社会和家庭带来沉重的负担^[3]。

我国65岁以上人群AD患病率为3.21%^[4],2030年85岁以上的老年人患病率将达到50%^[5-6],目前我国已有约800万人患AD^[3]。然而,目前关于AD的治疗,只是暂时的控制症状,并不能延缓或逆转疾病发展,更不能治愈,关于AD治疗的新药研发也屡屡失败,因此,积极控制风险因素,对于AD的防治至关重要。

一、AD的危险因素

AD的一级预防主要是识别和降低风险因素,针对最早期无病理阶段进行超早期干预,以调节AD病理物质的正常代谢[如减少 β 淀粉样蛋白(A β)的产生,预防神经原纤维缠结(NFT)的形成]。AD的风险因素包括年龄、遗传因素、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟、肥胖或体重过低、抑郁、听力减退、低受教育程度、缺乏体育锻炼、低社会接触和不良饮食习惯等^[7]。除了年龄、遗传因素等这些不可干预的风险因素外,全球约三分之一AD病例都可以归因于可改变风险因素^[8],如通过增加受教育机会以提高认知储备能力,采取有效方法减少心脑血管危险因素(如高血压、高脂血症和糖尿病等)和改善生活方式(如体育锻炼、戒烟、饮食调节、社会活动等),可以有效降低AD发病率^[7]。

1. 糖尿病:AD与心脑血管疾病拥有共同的危险因素,而这些危险因素大多是可以控制的,提示改善可调控风险因素在AD预防方面具有极大的潜力。研究显示,AD是一种与胰岛素信号相关的神经内分泌疾病,AD同时具备胰岛素水平下降和胰岛素抵抗的特征,被称为是“第三类糖尿病”^[9]。糖尿病增加AD的患病风险,糖尿病可能通过直接影响大脑中的A β 沉积来增加AD的患病风险,因为高胰岛素血症通过竞争胰岛素降解酶破坏脑内A β 清除^[10]。即使是在糖尿病前期,空腹和餐后2h血糖水平与认知功能之间也存在线性关系^[11]。

2. 高血压:尽管高血压和AD风险之间的关联是复杂且与年龄相关的,但有证据表明,中年高血压可增加晚年AD及其他痴呆的风险约50%。升高的血压可能通过降低血脑屏障的血管完整性来增加AD的风险,导致蛋白质渗入脑组织,从而导致细胞

损伤、细胞凋亡和A β 沉积增加^[12]。此外,在老年人中,高血压通过损害神经血管耦合反应和促进脑微出血的发生,诱导毛细血管疏松,血脑屏障的破坏和相应的神经炎症来促进AD的发病和加剧认知功能减退^[13]。

3. 肥胖或体重过低:肥胖也是AD的一个重要可调控风险因素。肥胖证明可增加人类AD发病的风险,或加速啮齿类动物模型中AD相关病理发生^[14]。中年肥胖可能会使AD的风险增加60%,其潜在机制仍然未知,胰岛素抵抗和肥胖合并糖尿病可能对AD发挥着重要的作用^[15]。因肥胖及其相关疾病导致中国痴呆症增加19%^[16]。然而,不容忽视的是,体重过低也是AD的危险因素。观察性研究显示体重和认知表现之间存在“U”形关系:低体重和高体重都与AD认知障碍风险增加有关。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)受试者初始体重指数过低和随访时体重减轻,将明显增加其患痴呆的风险^[17]。

4. 抑郁:抑郁既是AD的危险因素,也是AD的前驱症状,有证据表明抑郁症是对AD认知衰退的反应^[18]。抑郁症可影响体内应激激素、神经生长因子和海马体积等,导致认知功能下降。研究显示,老年抑郁患者常常会出现情景记忆损害、语言功能损害、执行能力下降以及视空间能力受损等,并且这些认知功能的损害与抑郁的复发、药物依从性差相关^[19-21]。在MCI患者中存在抑郁症状可预示MCI向AD痴呆的进展转化^[22]。老年抑郁和MCI都有较高的近期进展为AD的风险,如果MCI合并新近出现的抑郁将是转化痴呆的高风险人群^[23],而积极治疗抑郁症可有效地降低MCI向AD的转化危险^[24]。

5. 吸烟:关于生活方式相关因素,大多数观察性研究显示当前吸烟与AD和其他痴呆的认知能力下降风险增加之间存在关联,约14%的AD病例可归因于吸烟^[25]。吸烟可通过氧化应激和炎症反应来促进AD的病理,增加AD风险^[26]。尸检研究报告,吸烟者较不吸烟者有明显的A β 沉积和tau蛋白病理改变^[26]。此外,即使目前已经戒烟的吸烟者,仍然会表现出AD相关的神经病理改变和AD风险的增加。因此,呼吁青少年避免接触烟草,降低AD风险。

6. 保护性因素及预防措施:体育锻炼是一项对大脑有益的活动,可以激活大脑可塑性、促进脑血管侧支循环建立、刺激神经发育、降低炎症水平等,甚至可以通过降低淀粉样斑块形成率来降低AD风险^[27]。此外,运动还可以通过促进脑源性神经营养

因子的释放,降低皮质醇,降低血管风险,从而被认为具有神经保护作用,因此,中年多进行体育锻炼可以降低患痴呆症的风险^[28]。地中海饮食也可以预防认知障碍、AD和其他原因的痴呆^[29]。研究表明,更高的地中海饮食依从性与认知能力下降速度减慢、AD进展延缓和认知功能改善有关。具体而言,坚持地中海饮食可以对记忆、执行功能和视觉结构有益^[30]。芬兰多模式干预预防认知障碍的多中心随机对照试验(FINGER试验, The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability)研究显示在干预期间开始饮食变化可使受试者2年内执行功能得到改善,长期健康饮食对整体认知能力的影响更大^[31]。此外,低教育水平被认为会导致认知能力下降,因为它会导致较少的认知储备^[32],因此,可以通过提高受教育年限,积极参与智力活动,增加职业成就等来增加脑认知储备能力,避免因低教育程度带来的AD风险。

预防AD的大多数药物(如非甾体类抗感染药、口服降血糖药物罗格列酮、雌激素替代疗法、维生素和银杏叶提取物)干预试验都无效,但抗高血压药物除外^[33-34]。纳入8项随机对照试验和52项前瞻性研究的荟萃分析显示,抗高血压治疗与随机对照试验中痴呆风险的显著降低相关,与前瞻性研究中AD风险降低相关^[35]。他汀类药物是否能降低痴呆的发生仍存在争议。来自两项阴性试验的证据显示,有血管疾病危险因素的26 340名(年龄40~82岁)受试者和11 610名(年龄70岁以上)受试者,应用他汀类药物不能预防或增加认知障碍或痴呆风险^[36]。然而纳入了31项研究的荟萃分析显示,他汀类药物的使用与痴呆风险减少有关,他汀类药物的效力和累积持续时间起着关键作用。应用抗抑郁药被认为可以降低AD痴呆的发病率,动物实验数据表明,包括西酞普兰在内的一些抗抑郁药物会减少A β 的产生^[37]。然而,抗抑郁药物治疗痴呆合并抑郁症的临床疗效尚不肯定,有研究显示抗抑郁药物治疗痴呆期抑郁症状并不优于安慰剂^[38]。

由于AD的风险因素众多,病因复杂,单一干预进行AD预防的试验往往以失败告终,这使得多模式预防策略得到发展。芬兰FINGER试验显示^[39],包括饮食、运动、认知训练和血管风险管理在内的多域干预可以改善或维持60~77岁老年人的认知功能,其中加强运动锻炼和强化降压治疗更加受到关注^[40]。2017年《柳叶刀》杂志一篇关于预防痴呆的文章建议,积极治疗中年(45~65岁)和老年(>65岁)

无痴呆者的高血压,以减少痴呆症的发病率;对其他风险因素的干预,包括更高的教育、体育锻炼保持社会参与减少吸烟、听力损失、抑郁、糖尿病和肥胖的管理将延迟或预防三分之一的痴呆病例^[8]。越来越多的研究集中在确定可以“调控”的AD风险因素上,即在无症状的临床前期阶段可以有效治疗或改变以减少其患病,这将显著降低AD的发病率^[41]。

二、AD的早期诊断

二级预防又称“三早”预防,即早发现、早诊断、早治疗,旨在症状出现之前检测和治理现有疾病或损伤,包括进行筛查测试以在其早期阶段检测疾病并治疗疾病或损伤,以防止进一步发展。AD的疾病过程漫长,存在长达15~20年的临床前期,该期患者脑内已经出现特异性病理改变,但无临床症状,随着疾病进展最终出现认知功能损害等临床表现^[42]。然而,这一临床前期正是我们需要抓住的关键治疗时间窗。积极预防及早发现、早诊断、早治疗才是防治AD的有效出路。并且值得注意的是,AD相关药物试验的不成功,往往是因为治疗的开始时间点已经超过了治疗的最佳时间^[43],AD临床前阶段可能为成功治疗提供最佳时间窗^[44]。

早在2011年美国国立老化研究院与阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging-Alzheimer Association, NIA-AA)就明确地提出AD是一个连续的病理生理过程,在AD前有MCI和轻微认知下降阶段^[45]。同时提出了AD可以通过相关的生物标记物证据在临床前期被诊断出来,这为早期开展治疗提供了依据。AD相关的生物标记物包括脑脊液中A β_{42} 减少,总tau蛋白和磷酸化tau蛋白增多,尿AD相关神经丝蛋白水平升高^[46],血浆神经源性外泌体改变^[47],结构磁共振显示海马萎缩,¹⁸F-脱氧葡萄糖PET(¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET, FDG-PET)显示颞顶叶局部葡萄糖代谢减低,AV-45 PET显示相应脑区A β 的沉积等。这些生物标记物的引入,提高了临床上对AD前期临床诊断的可操作性。

AD临床前期是指临床检查无认知功能下降而脑内已经存在大量A β 沉积的疾病阶段^[48]。在纵向随访观察中发现,具有异常AD生物标志物的认知正常受试者会逐渐出现认知功能下降,进展为痴呆的风险明显增加^[49]。AD临床前期的最后阶段有可能出现主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD),这是我们需要抓住的最佳治疗时间节点。然而,NIA-AA只是定性地提出了AD临床前期的研究诊断标准,并无适用于临床诊断的标准,还有很多

悬而未决的关键问题需要进一步研究^[50]。

2014年Jessen等^[51]第一次明确了AD临床前期SCD的概念和诊断标准,为临床识别SCD提供了依据。SCD是指患者自身感觉认知水平较前下降,但是客观检查却没有达到MCI或痴呆的程度,这种认知下降是持续的,与急性事件无关,并排除其他疾病导致的。其特征包括:(1)主观记忆而非其他认知域下降;(2)在5年内起病;(3)发病年龄 ≥ 60 岁;(4)与SCD相关的担心(担忧);(5)感觉较同年龄组其他人表现差;(6)在相关研究中获得知情者的证实或ApoE4基因型、AD生物标记物证据。此后首都医科大学宣武医院韩璠教授及其团队在进行了大量关于SCD的前瞻性队列研究后,依托国家老年疾病临床医学研究中心—中国AD临床前期联盟,发起专家团队制定了中国AD临床前期主观认知下降诊治的专家共识^[52]。该共识从AD临床前期SCD的概念、流行病学、神经心理量表检查、影像学检查及非药物干预等方面全面的对SCD进行分析,提高了我国医务工作者对SCD的认识,其临床可操作性强,实用性强,改变了我国在AD临床前期SCD诊断中无标准可依的尴尬局面。

SCD是AD的高危人群,是AD防治的重要关口,SCD转化为MCI的风险是主诉认知正常者的4倍^[53]。SCD患者中 $A\beta_{42}$ 升高可以作为预测其临床进展的脑脊液标记物^[54]。FDG-PET研究发现SCD患者的低代谢主要位于颞顶区^[55]。功能磁共振研究显示,SCD受试者与健康对照组相比,在双侧顶下小叶、右侧颞叶、枕回及小脑后叶的局部低频振幅增加,提示SCD受试者存在功能的代偿,同时其功能代偿增加与情景记忆测试分数存在一定相关性^[56]。除了脑功能受损外,SCD受试者同样存在结构的损害,一项研究显示SCD受试者大脑白质结构连接组的拓扑效率受到破坏^[57]。最新研究显示,SCD、MCI和AD患者表现出类似的外周区域连接破坏,外周区域连接的下降可能导致认知能力下降,并且此处的连接中断可被视为SCD的早期标志物;从外周然后分层传递到中心节点区域,中心节点组织的连接中断是AD发展的关键因素,可以动态反映AD的进展^[58]。SCD与MCI、AD具有相似的脑功能变化特征,因此,SCD是AD防治的重要关口期,在SCD期给予合理的干预可以延缓AD的发生。在SCD期尚不能给患者应用抗痴呆的药物,推荐包括认知训练、体育锻炼、加强营养、音乐治疗、正念训练等在内的非药物治疗进行干预^[27,59]。

此外,近期谭兰和郁金泰教授团队发表了一篇痴呆风险预测模型的研究文章,将目前已有的痴呆预测模型分为中年预测模型、老年预测模型、轻度认知功能障碍向痴呆转化预测模型以及针对糖尿病患者的痴呆预测模型4类^[60]。通过对各种风险因素、保护性因素、生物标记物以及神经心理测评结果等多种因素进行综合分析,从而预测未来发生AD的概率。该预测模型有利于针对性地早期干预以预防或延缓痴呆的发生,此外还有利于量化未来痴呆发生的概率。其研究团队还发现,MCI患者伴有ApoE $\epsilon 4$ 基因、脑脊液tau水平异常、海马和内侧颞叶萎缩、内嗅皮层萎缩、抑郁、糖尿病、高血压、高龄、女性、简易智力状态检查量表评分较低和AD评定量表认知分量表(ADAS-cog)评分较高,进展到AD痴呆的风险较高^[61]。

综上所述,AD的二级预防重在AD早期诊断及合理干预,这将有效地预防或延缓AD的发生。

三、结语

AD目前的防治重点应落到控制风险因素及早期诊断、早期干预上,在积极控制危险因素的基础上预防或延缓AD病理的发生。然而目前我国对于AD的预防还不完善,一方面老百姓对疾病认识不足,认为是自然现象,无需防治;另一方面除了综合性大医院开设有“记忆门诊”外,很多地区的医生对AD的整个病理生理过程及防治策略也知之甚少。因此,要加大宣传力度,加大培训力度,从医务人员到老百姓,将AD的预防理念深入人心,使AD终将成为“可防可治”的疾病。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献收集及论文撰写为李瑜霞、赵明艳,论文修订及审校为郁金泰、王蓉

参 考 文 献

- [1] Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias [J]. Rev Neurol, 2018, 66(11): 377-386.
- [2] Sabayan B, Sorond F. Reducing Risk of Dementia in Older Age [J]. JAMA, 2017, 317(19): 2028. DOI: 10.1001/jama.2017.2247.
- [3] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 483-491. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.12.006.
- [4] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.012.
- [5] McDade E, Bateman RJ. Stop Alzheimer's before it starts [J]. Nature, 2017, 547(7662): 153-155. DOI: 10.1038/547153a.
- [6] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's

- disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60221-4.
- [7] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 788-794. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- [8] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2673-2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- [9] Steen E, Terry BM, Rivera EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes[J]. *J Alzheimers Dis*, 2005, 7(1): 63-80. DOI: 10.3233/JAD-2005-7107.
- [10] Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 4162-4167. DOI: 10.1073/pnas.0230450100.
- [11] Dybjer E, Nilsson PM, Engström G, et al. Pre-diabetes and diabetes are independently associated with adverse cognitive test results: a cross-sectional, population-based study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1): 91. DOI: 10.1186/s12902-018-0318-3.
- [12] Deane R, Wu Z, Zlokovic BV. RAGE (yin) versus LRP (yang) balance regulates alzheimer amyloid beta-peptide clearance through transport across the blood-brain barrier[J]. *Stroke*, 2004, 35(11 Suppl 1): 2628-2631. DOI: 10.1161/01.STR.0000143452.85382.d1.
- [13] Schreiber S, Drukarch B, Garz C, et al. Interplay between age, cerebral small vessel disease, parenchymal amyloid- β , and tau pathology: longitudinal studies in hypertensive stroke-prone rats[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42 Suppl 3: S205-215. DOI: 10.3233/JAD-132618.
- [14] Moser VA, Pike CJ. Obesity Accelerates Alzheimer-Related Pathology in APOE4 but not APOE3 Mice[J]. *eNeuro*, 2017, 4(3). DOI: 10.1523/ENEURO.0077-17.2017.
- [15] Nameni G, Farhangi MA, Hajiluian G, et al. Insulin deficiency: A possible link between obesity and cognitive function[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017, 59: 15-20. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.02.008.
- [16] Loef M, Walach H. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(1): E51-55. DOI: 10.1002/oby.20037.
- [17] Sobów T, Fendler W, Magierski R. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(11): 1216-1219. DOI: 10.1038/ejcn.2014.167.
- [18] Quattropani MC, Lenzo V, Armieri V, et al. The origin of depression in Alzheimer disease: a systematic review[J]. *Riv Psichiatr*, 2018, 53(1): 18-30. DOI: 10.1708/2866.28920.
- [19] Koenig AM, Bhalla RK, Butters MA. Cognitive functioning and late-life depression[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2014, 20(5): 461-467. DOI: 10.1017/S1355617714000198.
- [20] Mackin RS, Nelson JC, Delucchi KL, et al. Association of age at depression onset with cognitive functioning in individuals with late-life depression and executive dysfunction[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(12): 1633-1641. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.02.006.
- [21] Pan X, Chen X. Treatment of Alzheimer's Disease: Where is the Way[J]. *Chin J Neurol*, 2017, 50(5): 323-325.
- [22] Van der Mussele S, Franssen E, Struyfs H, et al. Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(4): 1239-1250. DOI: 10.3233/JAD-140405.
- [23] Gallagher D, Kiss A, Lancot K, et al. Depression and Risk of Alzheimer Dementia: A Longitudinal Analysis to Determine Predictors of Increased Risk among Older Adults with Depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(8): 819-827. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.05.002.
- [24] Lauriola M, Mangiacotti A, D'Onofrio G, et al. Late-Life Depression versus Amnesic Mild Cognitive Impairment: Alzheimer's Disease Incidence in 4 Years of Follow-Up[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2018, 46(3/4): 140-153. DOI: 10.1159/000492489.
- [25] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 819-828. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
- [26] Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, et al. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(3 Suppl): S122-145. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.009.
- [27] Smart CM, Karr JE, Areshenkoff CN, et al. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations[J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(3): 245-257. DOI: 10.1007/s11065-017-9342-8.
- [28] Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(1): 62-66. DOI: 10.1093/gerona/63.1.62.
- [29] Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(5): 889-904. DOI: 10.3945/an.116.012138.
- [30] Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, et al. Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Effects on Cognition in Adults: A Qualitative Evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials[J]. *Front Nutr*, 2016, 3: 22. DOI: 10.3389/fnut.2016.00022.
- [31] Lehtisalo J, Levälähti E, Lindström J, et al. Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial-The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3): 410-417. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.001.
- [32] Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review [J]. *Psychol Med*, 2006, 36(4): 441-454. DOI: 10.1017/S0033291705006264.
- [33] ADAPT Research Group, Martin BK, Szekeley C, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(7): 896-905. DOI: 10.1001/archneur.2008.65.7.net70006.

- [34] Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 30(2): 131-146. DOI: 10.1159/000318845.
- [35] Larsson SC, Markus HS. Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2): 657-668. DOI: 10.3233/JAD-180288.
- [36] McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (1): CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
- [37] Sheline YI, West T, Yarasheski K, et al. An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(236): 236re4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008169.
- [38] Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD003944. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.
- [39] Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(6): 657-665. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.09.012.
- [40] 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.
- [41] van Norden AG, van Dijk EJ, de Laat KF, et al. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: from mutually exclusive to interaction [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(3): 340-349. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.07.003.
- [42] Visser PJ, Tijms B. Brain Amyloid Pathology and Cognitive Function: Alzheimer Disease Without Dementia[J]. *JAMA*, 2017, 317(22): 2285-2287. DOI: 10.1001/jama.2017.6895.
- [43] Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014 [J]. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 251-283. DOI: 10.1111/joim.12191.
- [44] Han Y. Interpretation of the impact of NIA-AA's new understanding on the secondary prevention concept of Alzheimer's disease [J]. *J Med Res*, 2014, 43(8): 1-3.
- [45] 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.
- [46] Ma L, Wang R, Han Y, et al. Development of a Novel Urine Alzheimer-Associated Neuronal Thread Protein ELISA Kit and Its Potential Use in the Diagnosis of Alzheimer's Disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(4): 308-314. DOI: 10.1002/jcla.21856.
- [47] 邵文, 黄亚平, 王磊, 等. 血浆神经源性外泌体中 β -淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中的作用 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(5): 385-387. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2018.05.011.
- [48] Jack CR Jr, 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.
- [49] Landau SM, Marks SM, Mormino EC, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(5): 623-629. DOI: 10.1001/archneurol.2011.2748.
- [50] 陈观群, 韩瓔. 阿尔茨海默病临床前期研究的兴起、挑战及思考 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(1): 75-78. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2018.01.017.
- [51] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [52] 韩瓔. 中国阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的诊治策略 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 29(8): 534-538. DOI: 10.12117/j.jccmi.2018.08.002.
- [53] Caselli RJ, Chen K, Locke DE, et al. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1): 93-98. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.003.
- [54] van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, et al. Cerebrospinal fluid A β 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(5): 481-487. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.08.004.
- [55] Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects [J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 4: 45-52. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.10.018.
- [56] Sun Y, Dai Z, Li Y, et al. Subjective Cognitive Decline: Mapping Functional and Structural Brain Changes-A Combined Resting-State Functional and Structural MR Imaging Study [J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 185-192. DOI: 10.1148/radiol.2016151771.
- [57] Shu N, Wang X, Bi Q, et al. Disrupted Topologic Efficiency of White Matter Structural Connectome in Individuals with Subjective Cognitive Decline [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 229-238. DOI: 10.1148/radiol.2017162696.
- [58] Yan T, Wang W, Yang L, et al. Rich club disturbances of the human connectome from subjective cognitive decline to Alzheimer's disease [J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3237-3255. DOI: 10.7150/thno.23772.
- [59] Berk L, Warmenhoven F, van Os J, et al. Mindfulness Training for People With Dementia and Their Caregivers: Rationale, Current Research, and Future Directions [J]. *Front Psychol*, 2018, 9: 982. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00982.
- [60] Hou XH, Feng L, Zhang C, et al. Models for predicting risk of dementia: a systematic review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(4): 373-379. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318212.
- [61] Li JQ, Tan L, Wang HF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(5): 476-784. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310095.

(收稿日期: 2019-04-23)

(本文编辑: 戚红丹)