

· 特别报告 ·

中国阿尔茨海默病报告 2024

王 刚^{1*}, 齐金蕾^{2*}, 刘馨雅^{3*}, 任汝静^{4*}, 林绍慧⁵, 胡以松⁶, 李海霞⁴, 谢心怡⁴, 王金涛⁴,
李建平⁴, 朱怡康⁵, 高梦伊⁵, 杨俊杰⁵, 王怡然⁵, 井玉荣³, 耿介立¹, 支 楠¹, 曹雯炜¹,
徐 群¹, 余小萍⁴, 朱 圆⁴, 周 滢⁷, 王 琳⁷, 高 超⁴, 李彬寅⁴, 陈生弟⁴, 袁 芳⁸,
窦荣花⁹, 刘晓云¹⁰, 李雪娜¹¹, 尹雅芙¹², 常 燕¹³, 徐 刚¹⁴, 辛佳蔚¹⁵, 钟燕婷²,
李春波⁵, 王 颖³, 周脉耕², 陈晓春¹⁵, 代表中国阿尔茨海默病报告编写组

[1 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200120; 2 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 北京 100050; 3 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032; 4 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 5 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 6 中国人民大学中国调查与数据中心, 北京 100872; 7 上海交通大学医学院护理学院, 上海 200025; 8 山东大学附属齐鲁医院 (青岛院区), 山东 青岛 266071; 9 河北沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061001; 10 河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050023; 11 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110001; 12 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092; 13 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 14 上海交通大学医学院公共卫生学院, 上海 200025; 15 福建医科大学附属协和医院, 福建 福州 350001]

[摘要] 随着我国经济的持续增长和社会人口结构的显著变化, 老龄化社会所带来的老年性疾病问题愈发受到关注, 尤其是以阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 为代表的神经退行性疾病, 已成为严重影响老年人群健康和生活质量的重大挑战。近年来, 中国的 AD 发病率、患病率和死亡率均呈现上升趋势, 对患者家庭、社会乃至整个医疗保健系统构成了沉重的经济负担。为了积极应对这一挑战, 响应国家“健康中国行动”的号召, 推动医疗模式从疾病治疗向健康维护转变, 由上海交通大学医学院附属仁济医院牵头, 组织中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心、复旦大学公共卫生学院、上海市精神卫生中心、上海交通大学医学院附属瑞金医院、福建医科大学等多家权威机构的专家学者, 共同编撰了《中国阿尔茨海默病报告 2024》。该报告在 2021、2022、2023 年系列版本的基础上, 进一步更新了中国 AD 的流行病学数据, 深入分析了疾病经济负担的最新情况, 并全面评估了我国 AD 诊疗服务的现状和公共卫生资源的配置。《中国阿尔茨海默病报告 2024》的发布, 不仅体现了我国在 AD 研究和防控方面的进步和努力, 也彰显了全社会对老年健康问题的高度重视。本报告将为 AD 的预防、诊断和治疗提供科学的技术指导和有力的数据支持, 为政府和相关部门制定针对性的卫生政策和干预措施提供专业依据, 同时也为促进国内外在该领域的学术交流与合作搭建平台。期待通过这份报告的传播和应用, 不仅能为专业人员提供参考和借鉴, 也可以进一步提高公众对 AD 的认识, 促进社会各界共同推动我国老年健康事业的发展, 为实现“健康老龄化”而持续赋能。

关键词: 阿尔茨海默病; 流行病学; 诊断; 治疗; 公共卫生资源

中图分类号: R749.1⁶; R446.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-2870(2024)03-0219-38

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2024.03.001

China Alzheimer Report 2024

WANG Gang^{1*}, QI Jinlei^{2*}, LIU Xinya^{3*}, REN Rujing^{4*}, LIN Shaohui⁵, HU Yisong⁶, LI Haixia⁴, XIE Xinyi⁴, WANG Jintao⁴, LI Jianping⁴, ZHU Yikang⁵, GAO Mengyi⁵, YANG Junjie⁵, WANG Yiran⁵, JING Yurong³, GENG Jielin¹, ZHI Nan¹, CAO Wenwei¹,

基金项目: 科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大课题(2021 ZD0201804)资助; 上海交通大学期刊中心医工交叉项目

***, 并列第一作者。**

通信作者: 陈晓春 E-mail: chenxc998@163.com;

周脉耕 E-mail: maigengzhou@126.com;

李春波 E-mail: chunbo_li@163.com;

王 颖 E-mail: wangying1013@fudan.edu.cn;

王 刚 E-mail: wanggang@renji.com

XU Qun¹, YU Xiaoping⁴, ZHU Yuan⁴, ZHOU Ying⁷, WANG Lin⁷, GAO Chao⁴, LI Binyin⁴, CHEN Shengdi⁴, YUAN Fang⁸, DOU Ronghua⁹, LIU Xiaoyun¹⁰, LI Xuena¹¹, YIN Yafu¹², CHANG Yan¹³, XU Gang¹⁴, XIN Jiawei¹⁵, ZHONG Yanting, LI Chunbo⁵, WANG Ying³, ZHOU Maigeng², CHEN Xiaochun¹⁵, representing the China Alzheimer's Disease Report Writing Group
1. Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200120, China; 2. Chronic Non-communicable Disease Prevention and Control Center, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 3. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 5. Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 6. National Survey Research Center at Renmin University of China, Beijing 100872, China; 7. Nursing College, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 8. Qilu Hospital (Qingdao Branch), Shandong University, Qingdao Shandong 266071, China; 9. Hebei Province Cangzhou Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061001, China; 10. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050023, China; 11. The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China; 12. Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 13. Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; 14. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 15. Concord Hospital of the Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China.

[Abstract] With the sustained growth of economy and significant changes in social demographics, the issue of elderly-related diseases has increasingly drawn particular attention. Alzheimer's disease (AD), as a representative neurodegenerative diseases has become a major challenge, affecting the health and quality of life among the elderly population severely. In recent years, the incidence, prevalence, and mortality rate of AD have increased in China, imposing substantial economic burdens on families, society, and the entire healthcare system. To proactively address this challenge and respond to the national 'Healthy China Action' initiative, leading experts from Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, and Chinese Center for Disease Control and Prevention Chronic Non-communicable Disease Control Center, Fudan University School of Public Health, Shanghai Mental Health Center, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Fujian Medical University, and other authoritative institutions, have jointly authored the 'China Alzheimer Disease Report 2024'. Building upon previous editions of 2021, 2022, and 2023, this report updates epidemiological data on AD in China, thoroughly analyzes the latest economic burdens of the disease, and comprehensively evaluates the current status of AD diagnosis and treatment services, as well as the allocation of public health resources in our country. The release of the 'China Alzheimer Disease Report 2024' not only reflects China's progress and efforts in AD research and prevention, but also underscores the heightened social concern for elderly health issues. It aims to provide scientific and technical guidance and robust data support for the prevention, diagnosis, and treatment of AD, offering a professional basis for the government and relevant departments to formulate targeted health policies and intervention measures. Furthermore, it serves as a platform for promoting academic exchanges and cooperation in this field domestically and internationally. Through the dissemination and application of this report, we anticipate it will not only serve as a reference for professionals but also enhance public awareness of AD, promote active participation across various sectors of society, and jointly advance the development of elderly health care in China, empowering us towards achieving 'healthy aging'.

Key words: Alzheimer's disease; Epidemiology; Diagnosis; treatment; Public health resources

据《2022年度国家老龄事业发展公报》，截至2022年年末，我国目前60岁及以上人口为28 004万人，占全国总人口的19.8%，其中65岁以上人口为20 978万人，占14.9%，正式进入深度人口老龄化阶段，而与深度老龄化相关疾病的发病率、患病率及死亡率也均随之显著增高，给社会带来沉重压力^[1]。其中，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）的发病人数持续增加，社会经济负担日益明显，已成为严重危害我国城乡居民的重大疾病和社会

问题^[2-5]。2019年，中国AD及其他痴呆患病人数为13 143 950例，约占全球数量的25.5%，我国年龄标化AD患病率为788.3/10万。因AD及其他痴呆导致的死亡人数，我国死亡人数为320 715例，占全球的19.8%。2019年，全球AD及其他痴呆的疾病负担为25 276 989人年，其中23.6%的负担来源于中国^[3]。

然而，与此相对的是，目前中国AD仍然存在诊断率和治疗率偏低的现况，专科医生少，公众认知低。因此，加强政府领导下的AD防治工作刻不

容缓^[6]。为了贯彻落实《健康中国行动(2019—2030 年)》^[7]有关要求,采取有效措施,预防和减缓老年痴呆的发生,降低家庭与社会负担,同时响应 WHO: 痴呆(失智症)公共卫生应对策略全球行动计划(2017—2025),在《中国阿尔茨海默病报告 2021》《China Alzheimer Report 2022》《China Alzheimer facts and figures 2023》^[2-3,8]系列报告的基础上,由上海交通大学医学院附属仁济医院牵头,组织中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心、复旦大学公共卫生学院、上海市精神卫生中心、上海交通大学医学院附属瑞金医院、福建医科大学等单位专家联合编撰了《中国阿尔茨海默病报告 2024》。本报告将保持既往特色,动态跟踪报道中国 AD 的流行趋势,综合评价中国 AD 的疾病经济负担,全面揭示中国 AD 的诊疗现状以及现有的社会卫生资源,旨在为 AD 的防治提供技术指导和支撑,为政府制定相关卫生政策提供专业支持数据,为开展国际交流合作提供信息平台。同时,本报告将努力与国际接轨,呈现中国特色,也恳请各位同道批评指正,以期再版时修订完善。

1 数据来源及分析方法

1.1 疾病负担

本研究使用数据均来源于全球疾病负担研究及疾病负担研究中国分省部分(未包括我国台湾省)。该研究利用多方可靠的数据来源,利用统一、可比的方法,全面分析 1990 年至 2024 年多个国家的疾病负担^[9]。死亡数据主要来源于中国疾病监测系统死因监测、中国疾病预防控制中心死因登记报告信息系统等,患病数据来自于对我国历年监测、大型调查和已发表文献的系统回顾^[10]。重要的数据源包括中国慢性病及其危险因素监测、中国居民营养与健康状况调查、国家卫生服务调查等。具体数据源可在全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)全球健康数据交换索引(<http://ghdx.healthdata.org>)中查询。采用《疾病和有关健康问题的国际统计分类(ICD-10)》进行疾病分类和编码,AD 及其他痴呆编码范围为 ICD-10(F00-F03.91, G30-G31.9)。既往文献显示,AD 占痴呆患者的 63%~70%^[11-12]。

疾病负担测算方法较为复杂,详细测算步骤可见相关已发表的全球疾病负担文献。相关指标及 95% 置信区间[95% confidence interval(95%CI)]估

算,简单概括如下。①死因别死亡的测算:对死因数据垃圾编码进行再分配后,利用死因集成模型(cause of death ensemble model)估计全死因和死因别死亡率。②患病及发病的测算:利用贝叶斯荟萃回归(Bayesian meta-regression)估计患病率及相关后遗症分布;利用交叉对应模型(cross walk model)对非标准疾病定义的数据进行调整,使之映射到 GBD 疾病的标准定义^[13];标化发病率采用最近一次全国人口普查数据进行计算。③伤残损失寿命年(years lived with disability, YLD)的测算:疾病别 YLD 由该病或其后遗症的患病人数乘以对应的 GBD 伤残权重(disability weight)获得。④早死亡损失寿命年(years of life lost, YLL)的测算:YLL 由年龄别死亡数乘以该年龄所对应的 GBD 基准期望寿命获得。⑤伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALY)的测算:DALY 为伤残损失寿命年与过早死亡损失寿命年的加和。

为全面描述 2021 年中国及分省级行政区的 AD 及其他痴呆造成的疾病负担的分布规律,本研究采用 DALY、YLL、YLD 作为 AD 及其他痴呆造成的疾病负担指标;利用年龄别死亡率、患病率、YLL 率、YLD 率和 DALY 率描述 AD 及其他痴呆的年龄别分布的特点。由于 40 岁以下人群中无 AD 及其他痴呆死亡及患病者,因此在计算年龄别患病率及死亡率等指标时共划分为 9 组(40~44 岁、45~50 岁、50~54 岁、55~59 岁、60~64 岁、65~69 岁、70~74 岁、75~79 岁、≥80 岁组)。本研究采用 GBD2019 世界标准人口对死亡率、患病率、DALY 率、YLL 率和 YLD 率分别进行标化。表格及对应图汇总了 2021 年各省级行政区 AD 及其他痴呆的疾病负担的空间分布。

1.2 相关研究数据

为更新自《中国阿尔茨海默病报告 2021》发布以来 AD 药物及非药物临床治疗新进展,作者根据循证 PICOS(participant, intervention, comparison, outcome, study design)问题系统检索了自 2021 年 8 月至 2024 年 1 月在中国开展的 AD 治疗相关研究。纳入标准为符合以下所有条件:①西药、中药及非药物干预,包括上市药物、临床试验药物(国内外多中心试验)、临床试验药物(国内);②国内外临床注册的单中心或多中心试验(在 www.chictr.org.cn 或 <https://clinicaltrials.gov> 注册);③AD 患者(包括中国人群);④发表时间为 2021 年 8 月 1 日至 2024 年 1 月 31 日。排除标准为无干预对照组试验。检索过

程及结果如图1所示。最终纳入新注册并在更新进展的AD治疗临床试验共64项,其中靶向A β 蛋白治疗有12项,神经调控治疗17项,中医药治疗13项,及其他靶点药物22项(见图2)。

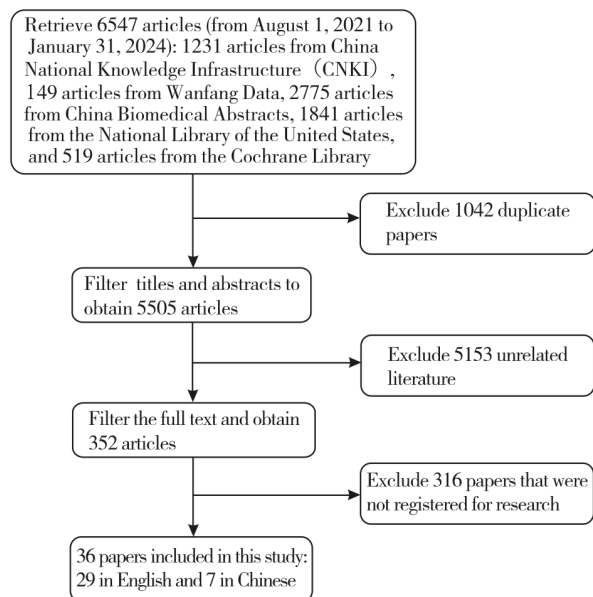


图1 AD的药物及非药物治疗检索策略

Figure 1 Retrieval strategies of drug and non-drug treatment for AD

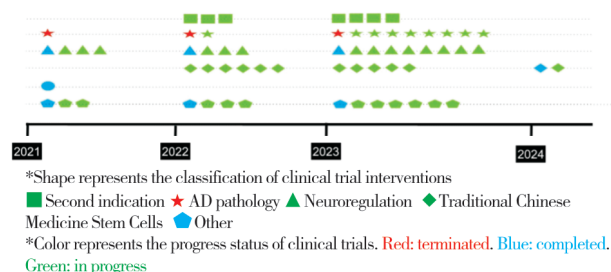


图2 AD治疗临床试验新注册项目

Figure 2 New registration project for clinical trials of AD treatment

2 AD的流行病学及疾病负担

研究提示,痴呆患者中63%~70%为AD患者。2021年我国现存的AD及其他痴呆患病人数达16 990 827例;全国各省及直辖市(各省市)的AD及其他痴呆发病率为(90.8~326.4)/10万,各省市的年龄标化发病率为(137.0~158.8)/10万。2021年,我国AD及其他痴呆的患病率为1194.2/10万,年龄标化患病率为900.8/10万;死亡率为34.6/10万,年龄标化死亡率为30.9/10万。我国AD及其他痴呆的患病率、死亡率等相关数据随着年龄增加不断上升,且女性的相关数据高于男性,其中女性的患病

率(1558.9/10万)、死亡率(47.4/10万)高于男性的患病率(846.3/10万)、死亡率(22.5/10万)。

2.1 我国和全球的AD及其他痴呆的疾病负担比较

2.1.1 我国与全球的AD及其他痴呆的死亡情况比较

2021年,全球因AD及其他痴呆导致的死亡人数达1 955 864例(498 907~5 118 038例),其中我国因AD及其他痴呆导致的死亡人数为492 774例(125 051~1 371 493例),约占全球死亡人数的25.2%。全球AD及其他痴呆的年龄标化死亡率为25.2/10万[(6.4~65.6)/10万],我国为30.9/10万[(7.8~84.3)/10万],高于全球平均水平。

2.1.2 我国和全球的AD及其他痴呆的患病情况比较

2021年,全球现存的AD及其他痴呆患病人数达57 010 854例(49 508 597例~65 155 679例),其中我国现存的AD及其他痴呆的患病人数为16 990 827例(14 488 494~19 672 741例),约占全球患病人数的29.8%。全球AD及其他痴呆的年龄标化患病率为696.0/10万[(604.4~796.7)/10万],我国为900.8/10万[(770.9~1 043.2)/10万],高于全球平均水平。

2.1.3 我国和全球的AD及其他痴呆的DALY比较

2021年,全球AD及其他痴呆的疾病负担为36 357 131人年(17 253 011~77 446 245人年),其中27.7%的负担来源于我国[10 083 733人年(10 071 548~22 194 978人年)]。全球AD及其他痴呆的标化DALY率为451.3/10万[(213.2~957.5)/10万],我国为562.4/10万[(270.4~1227.8)/10万],高于全球平均水平。

2.2 2021年我国AD及其他痴呆的死亡情况

2.2.1 分性别的AD及其他痴呆的死亡情况

如表1所示,2021年我国因AD及其他痴呆导致的死亡者中,女性死亡人数远大于男性,男性死亡率为22.5/10万[(5.3~64.0)/10万],女性死亡率为47.4/10万[(11.9~126.2)/10万],女性死亡率是男性的2倍以上。年龄标化后,女性的标化死亡率仍高于男性(33.9/10万比25.9/10万)。

2.2.2 分年龄组的AD及其他痴呆的死亡情况

分年龄组分析,2021年,男性和女性的AD及其他痴呆死亡率和死亡数在≥40岁人群中均呈现随着年龄增加不断上升的趋势,并均在≥80岁年龄组中达到最高。在≥80岁年龄组中,男性的死亡数为102 135例,死亡率为780.5/10万;女性的死亡数为243 253例,死亡率为1228.4/10万。在各年龄组中,女性

的AD及其他痴呆的死亡率均高于男性(见图3)。

表1 2021年中国AD及其他痴呆的死亡情况

Table 1 Deaths from AD and other dementia in China in 2021

Gender	Death toll(n)	MR/(100 000)	ASMR/(100 000)
Male	163 535 (38 523 – 465 891)	22.5 (5.3 – 64.0)	25.9 (6.2 – 72.1)
Female	329 239 (82 440 – 876 441)	47.4 (11.9 – 126.2)	33.9 (8.5 – 89.6)
Total	492 774 (125 051 – 1 371 493)	34.6 (8.8 – 96.4)	30.9 (7.8 – 84.3)

ASMR: age standardized mortality rate; MR: mortality rate

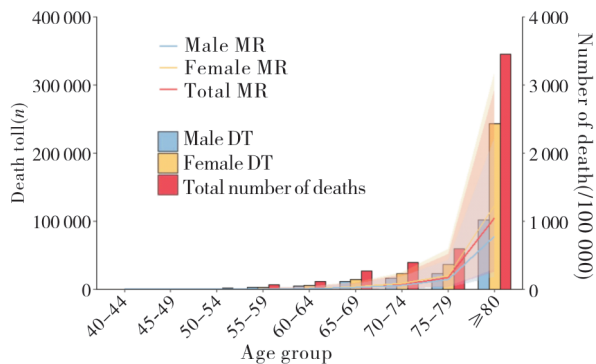


图3 2021年我国AD及其他痴呆的分年龄组死亡情况

Figure 3 Mortality of AD and other dementia by age group in China in 2021

2.2.3 分省市的AD及其他痴呆的死亡情况

2021年,我国AD及其他痴呆粗死亡率较高的省市(以下提及市,均为直辖市)主要包括上海(43.8/10万)、江苏(43.4/10万)、四川(41.4/10万)、重庆(41.0/10万);年龄标化后,标化死亡率排在前五位的省市分别是河北(38.1/10万)、河南(35.4/10万)、吉林(34.9/10万)、广东(33.4/10万)、浙江(33.3/10万),部分西部地区和部分华东地区的标化死亡率相对较低(见表2)。

2.2.4 1990年至2021年我国AD及其他痴呆的死亡率变化

1990至2021年,我国AD及其他痴呆的总的粗死亡率由10.2/10万增长至34.6/10万,增长239.2%。年龄标化后,我国AD及其他痴呆的标化死亡率总体呈现平稳趋势,总标化死亡率在29.5/10万~31.5/10万小范围内波动。分性别看,女性AD及其他痴呆的粗死亡率和标化死亡率始终高于男性(见图4)。

2.3 2021年我国AD及其他痴呆的发病情况

2.3.1 分性别的AD及其他痴呆的发病情况

如表3所示,2021年我国AD及其他痴呆的发病人数达2 914 112例(2 504 728~3 350 743例),其

中男性发病率为148.0/10万[(124.8~171.4)/10万],女性发病率为264.4/10万[(229.4~302.5)/10万],女性发病率明显高于男性,约为男性的1.8倍。年龄标化后,女性的标化发病率仍高于男性(171.8/10万比126.5/10万)。

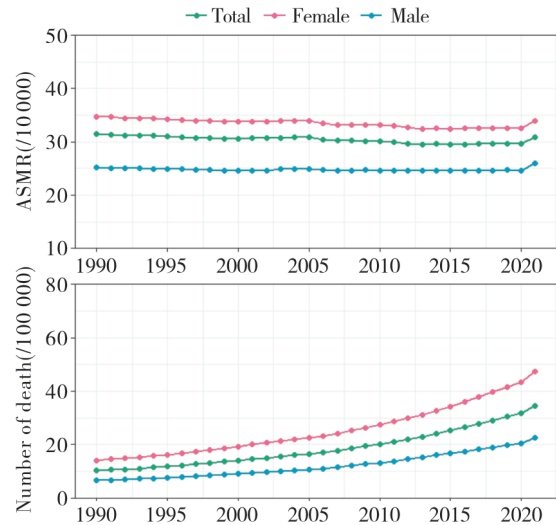


图4 1990年至2021年我国AD及其他痴呆的死亡率变化

Figure 4 Changes in mortality rates of AD and other dementia in China from 1990

2.3.2 分年龄组的AD及其他痴呆的发病情况

2021年,男性和女性的AD及其他痴呆的发病人数和发病率在≥40岁人群中均呈现随着年龄增加不断上升的趋势,发病率在70~74岁年龄组快速上升,并在≥80岁年龄组中达到最高。在≥80岁年龄组中,男性发病人数达376 535例,发病率为2 877.5/10万;女性发病人数为758 068例,发病率为3 828.0/10万。各年龄组中女性的发病人数和发病率均高于男性(见图5)。

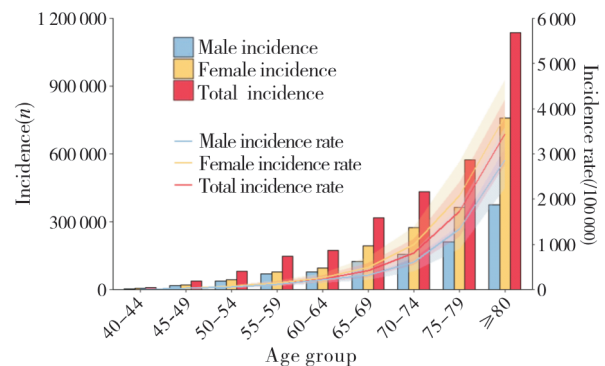


图5 2021年我国AD及其他痴呆的分年龄组发病情况

Figure 5 Incidence of AD and other dementia by age group in China in 2021

2.3.3 分省市的AD及其他痴呆的发病情况

2021年,我国AD及其他痴呆发病率较高的省

市主要集中在华东、西南和部分东北地区,包括四川(255.1/10万)、上海(252.3/10万)、辽宁(250.8/10万)、重庆(250.6/10万)、江苏(245.8/10万);年龄标化后,标化发病率排在前五位的省市分别是云南(158.8/10万)、吉林(158.4/10万)、河南(158.0/10万)、青海(157.9/10万)、河北(157.1/10万),部分华北地区和部分华东地区的标化发病率相对较低(见表2)。

表2 我国各省、自治区及直辖市AD及其他痴呆的疾病负担数据(/10万)

Table 2 Disease burden data of AD and other dementia in various provinces, autonomous regions, and municipalities directly under the central government in China (/100 000)

Region	MR	ASMR	Prevalence	ASP	IR	ASIR	YLL rate	as-YLL rate	YLD rate	as-YLD rate	DALY rate	as-DALY rate
Anhui	38.0	30.0	1314.5	898.9	225.8	151.1	501.9	367.0	268.4	185.6	769.4	551.9
Beijing	35.1	29.5	1178.4	858.7	200.8	145.1	461.5	358.1	241.4	177.3	701.9	534.7
Chongqing	41.0	30.4	1445.5	905.0	250.6	153.4	552.1	372.7	292.6	185.4	843.6	557.3
Fujian	30.3	30.3	1062.0	933.7	179.3	155.2	398.4	370.3	216.5	191.8	614.3	561.5
Gansu	27.0	30.0	1092.2	911.9	192.2	154.4	394.2	370.7	220.5	188.2	613.9	558.2
Guangdong	26.6	33.4	836.4	930.3	141.8	155.1	346.2	406.9	171.0	192.0	516.5	598.1
Guangxi	33.9	29.5	1140.1	902.2	193.1	150.8	441.0	363.5	232.5	185.4	672.7	548.2
Guizhou	26.0	29.5	968.3	874.9	171.3	150.0	357.6	358.2	195.5	179.6	552.4	537.2
Hainan	31.6	29.5	1036.9	914.4	174.2	153.0	398.3	360.1	212.5	188.0	609.9	547.4
Hebei	37.7	38.1	1225.6	965.8	205.3	157.1	525.2	461.6	248.8	199.3	773.0	660.0
Heilongjiang	34.7	29.3	1307.9	874.4	229.6	149.4	488.0	358.3	265.9	180.6	752.7	538.1
Henan	38.7	35.4	1244.8	975.6	207.3	158.0	517.0	432.6	254.9	202.0	770.8	633.7
Xianggang	80.3	26.9	1997.1	819.1	326.4	137.5	886.3	332.9	422.0	169.9	1307.3	502.4
Hubei	33.9	30.6	1249.8	900.6	217.1	152.4	470.9	374.3	254.1	186.0	724.0	559.4
Hunan	36.7	29.8	1317.7	909.5	226.7	153.3	492.9	364.6	268.0	187.2	760.0	551.1
Neimenggu	28.5	29.1	1123.9	885.4	196.8	150.5	406.2	355.8	228.1	183.0	633.5	538.2
Jiangsu	43.4	30.9	1453.8	900.4	245.8	149.9	565.8	374.3	296.0	185.0	860.7	558.6
Jiangxi	25.4	26.2	901.0	769.1	162.5	137.0	348.6	321.9	183.5	158.8	531.5	480.2
Jilin	38.0	34.9	1380.5	964.5	236.5	158.4	544.9	426.3	279.8	199.2	823.6	624.6
Liaoning	39.6	29.4	1460.3	879.2	250.8	148.1	543.8	357.4	297.5	181.6	840.1	538.3
Mocao	39.8	29.5	1218.1	944.7	197.0	154.7	484.4	364.5	253.1	195.4	736.7	559.3
Ningxia	20.4	30.1	807.3	879.8	142.4	149.3	298.0	368.9	162.9	181.4	460.3	549.7
Qinghai	19.4	30.6	785.9	923.9	140.6	157.9	285.0	378.1	158.7	191.1	443.1	568.5
Shanxi	29.8	29.9	1150.3	899.4	200.4	152.0	422.7	366.3	235.0	187.1	657.0	552.7
Shandong	38.1	30.0	1265.4	856.7	219.1	146.7	508.9	367.5	258.5	177.0	766.4	543.8
Shanghai	43.8	28.3	1528.5	929.0	252.3	153.6	544.6	340.9	314.3	191.4	857.9	531.7
Shanxi	27.1	27.5	997.3	796.2	176.8	138.9	377.4	334.1	202.4	164.4	578.9	497.8
Sicuan	41.4	29.7	1477.6	913.0	255.1	154.3	554.3	365.5	299.9	187.5	853.3	552.3
Tianjin	34.3	29.5	1253.4	888.7	214.7	149.7	466.0	359.3	255.2	183.2	720.3	541.8
Xizang	10.3	23.8	503.4	910.2	90.8	155.7	157.9	304.7	101.5	188.1	259.1	492.1
Xinjiang	17.3	28.4	663.4	853.0	118.8	147.0	248.3	352.5	133.5	175.4	381.1	526.9
Yunnan	26.8	30.8	1010.0	943.3	175.6	158.8	370.9	378.2	204.0	193.5	574.1	570.9
Zhejiang	38.6	33.3	1186.6	882.4	202.1	149.2	510.8	407.2	240.9	180.6	750.9	587.1

MR: Mortality rate; ASMR: age-standardized morbidity rate; ASP:age-standardized prevalence; IR: Incidence rate; ASIR: age-standardized incidence rate; as-YLL rate: age-standardized YLL rate; as-YLD rate: age standarddized YLD rate; as-DALY rate: age-standardized DALY rate

2.3.4 1990年至2021年我国AD及其他痴呆的发病率变化

1990至2021年,我国AD及其他痴呆的粗发病率由59.8/10万增长到204.8/10万,增长242.5%。年龄标化后,标化发病率总体呈现波动式缓慢上升的趋势,其中女性的标化发病率由135.4/10万增长到171.8/10万,增长26.9%;男性的标化发病率由100.2/10万增长到126.5/10万,增长26.2%。女性

表3 2021年中国AD及其他痴呆的发病情况

Table 3 Incidence of AD and other dementia in China in 2021

Gender	Incidence(<i>n</i>)	IR (/100 000)	ASIR(/100 000)
Male	1 077 297(908 448–1 248 194)	148.0(124.8–171.4)	126.5(107.8–145.6)
Female	1 836 815(1 593 651–2 101 343)	264.4(229.4–302.5)	171.8(150.1–195.9)
Total	2 914 112(2 504 728–3 350 743)	204.8(176.0–235.5)	151.5(131.2–173.2)

IR: incidence rate; ASIR: age-standardized incidence rate

AD及其他痴呆的发病率和标化发病率始终高于男性(见图6)。

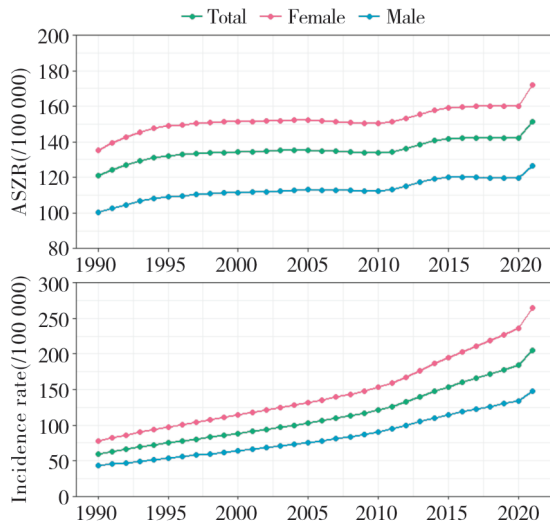


图6 1990年至2021年我国AD及其他痴呆的发病率变化
Figure 6 Changes in incidence rate of AD and other dementia in China from 1990 to 2021

2.4 2021年我国AD及其他痴呆的患病情况

2.4.1 分性别的AD及其他痴呆的患病情况

如表4所示,2021年我国现存的AD及其他痴呆的患病人数达16 990 827例(14 488 494~19 672 741例),其中男性患病率为846.3/10万[(706.3~980.9)/10万],女性患病率为1 558.9/10万[(1 341.1~1 801.8)/10万],女性患病率明显高于男性,约为男性的1.8倍。年龄标化后,女性的标化患病率仍显著高于男性(1 025.1/10万比731.2/10万)。

2.4.2 分年龄组的AD及其他痴呆的患病情况

2021年,男性和女性的AD及其他痴呆的患病数和患病率在≥40岁人群中均呈现随着年龄增加不断上升的趋势,在≥80岁年龄组中达到最高。在

80岁及以上年龄组中,男性患病数达2 161 446例,患病率为16 517.7/10万;女性患病数达5 055 154例,患病率为25 527.2/10万。各年龄组中女性的患病人数和患病率均高于男性(见图7)。

2.4.3 分省市的AD及其他痴呆的患病情况

2021年,我国AD及其他痴呆患病率较高的省市主要集中在华东、西南和部分东北地区,包括上海(1 528.5/10万)、四川(1 477.6/10万)、辽宁(1 460.3/10万)、江苏(1 453.8/10万)、重庆(1 445.5/10万);年龄标化后,标化患病率排在前五位的省市分别是河南(975.6/10万)、河北(965.8/10万)、吉林(964.5/10万)、云南(943.3/10万)、福建(933.7/10万)(见表2)。

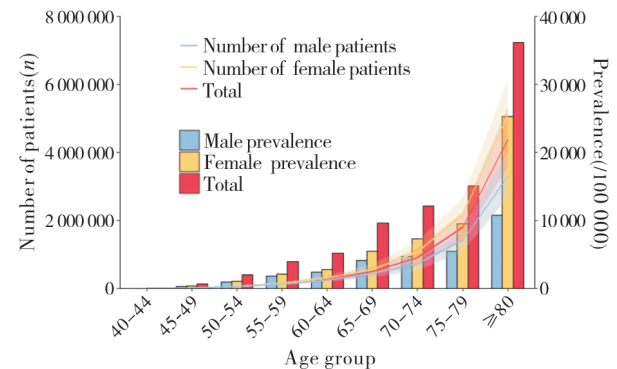


图7 2021年我国AD及其他痴呆的分年龄组患病情况
Figure 7 Prevalence of AD and other dementia by age in China in 2021

2.4.4 1990年至2021年我国AD及其他痴呆的患病率变化

1990至2021年,我国AD及其他痴呆的总患病率由342.1/10万增长到1 194.2/10万,增长249.1%。年龄标化后,标化患病率总体呈现波动式缓慢上升的趋势,其中女性的标化患病率由785.2/10万增长

表4 2021年中国AD及其他痴呆的患病情况

Table 4 Prevalence of AD and other dementia in China in 2021

Gender	Number of patients(<i>n</i>)	Prevalence (/100 000)	ASP(/100 000)
Male	6 162 198(5 142 286–7 141 800)	846.3(706.3–980.9)	731.2(618.5–851.6)
Female	10 828 629(9 315 735–12 515 957)	1 558.9(1 341.1–1 801.8)	1 025.1(879.0–1 186.8)
Total	16 990 827(14 488 494–19 672 741)	1 194.2(1 018.3–1 382.7)	900.8(770.9–1 043.2)

ASP: age-standardized prevalence

到 1 025.1/10 万,增长 30.6%;男性的标化患病率由 574.5/10 万增长到 731.2/10 万,增长 27.3%。女性 AD 及其他痴呆的患病率和标化患病率始终高于男性(见图 8)。

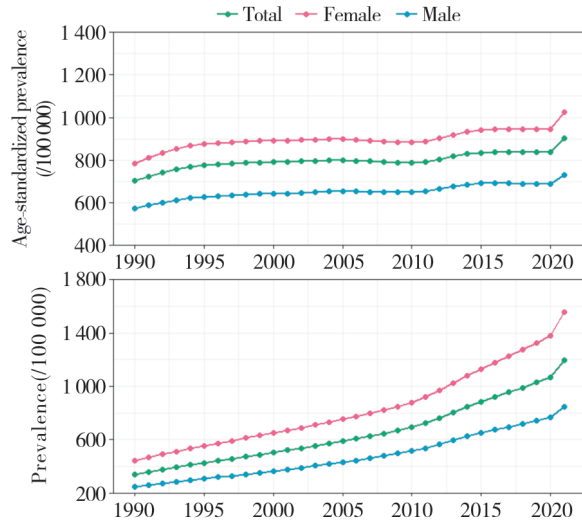


图 8 1990 年至 2021 年我国 AD 及其他痴呆的患病率变化
Figure 8 Changes in the prevalence of AD and other dementia in China from 1990 to 2021

2.5 2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLL

2.5.1 分性别的 AD 及其他痴呆的 YLL

如表 5 所示,2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLL 数达 6 623 417 人年(1 651 040~18 668 886 人年),其中女性的 YLL 数明显多于男性;男性的 YLL 率为 328.2/10 万[(76.2~942.2)/10 万],女性的 YLL 率为 609.5/10 万[(154.6~1643.4)/10 万],女性 YLL 率约为男性的 1.9 倍。年龄标化后,女性的标化 YLL 率仍高于男性(415.9/10 万比 320.3/10 万)。

2.5.2 分年龄组的 AD 及其他痴呆的 YLL

2021 年,男性和女性的 AD 及其他痴呆的 YLL

表 5 2021 年中国 AD 及其他痴呆的 YLL

Table 5 YLL of AD and other dementia in China in 2021

Gender	YLL(person-years)	YLL rate(/100 000)	As-YLL rate(/100 000)
Male	2 389 383(554 620~6 860 229)	328.2(76.2~942.2)	320.3(77.5~905.3)
Female	4 234 034(1 073 994~11 415 921)	609.5(154.6~1 643.4)	415.9(105.5~1 113.5)
Total	6 623 417(1 651 040~18 668 886)	465.5(116.0~1 312.2)	377.5(96.7~1 056.5)

As-YLL rate :age-standardized YLL rate

表 6 2021 年中国 AD 及其他痴呆的 YLD

Table 6 YLD of AD and other dementia in China in 2021

Gender	YLD(person-years)	YLD rate(/100 000)	As-YLD rate (/100 000)
Male	1 184 781(817 838~1 591 786)	162.7(112.3~218.6)	143.7(99.6~192.1)
Female	2 275 535(1 555 813~3 049 752)	327.6(224.0~439.0)	216.4(148.0~288.9)
Total	3 460 316(2 394 430~4 631 824)	243.2(168.3~325.6)	185.6(128.0~246.8)

As-YLD rate: age-standardized YLD rate

和 YLL 率在 40 岁以上人群中均呈现随着年龄增加不断上升的趋势,并均在 ≥ 80 岁组中达到最高。在 ≥ 80 岁人群中,男性的 YLL 数达 1 087 308 人年,YLL 率为 8 309.1/10 万;女性的 YLL 数达 2 474 608 人年,YLL 率为 12496.1/10 万。各年龄组中女性的 YLL 数和 YLL 率均高于男性(见图 9)。

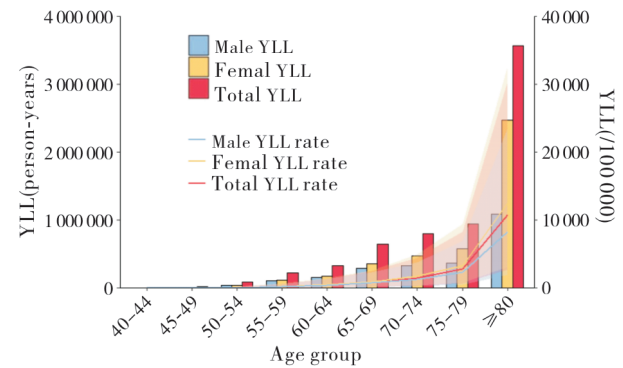


图 9 2021 年我国 AD 及其他痴呆的分年龄组的 YLL
Figure 9 YLL of AD and other dementia by age group in China in 2021

2.5.3 分省市的 AD 及其他痴呆的 YLL 率

2021 年,我国 AD 及其他痴呆 YLL 率较高的省市主要集中在华东、西南和部分东北地区,包括江苏(565.8/10 万)、四川(554.3/10 万)、重庆(552.1/10 万)、吉林(544.9/10 万)、上海(544.6/10 万)。年龄标化后,标化 YLL 率排在前五位的省市分别是河北(461.6/10 万)、河南(432.6/10 万)、吉林(426.3/10 万)、浙江(407.2/10 万)、广东(406.9/10 万),主要集中在中部、东部地区(见表 2)。

2.5.4 1990 年至 2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLL 率变化

1990 至 2021 年,我国 AD 及其他痴呆的粗 YLL 率由 161.4/10 万增长到 465.5/10 万,增长 188.4%;

其中男性粗 YLL 率由 1990 年的 113.2/10 万增长到 2021 年的 328.2/10 万, 增长 189.9%; 女性的粗 YLL 率由 1990 年的 212.7/10 万增长到 2021 年的 609.5/10 万, 增长 186.6%。年龄标化后, 标化 YLL 率总体呈现平稳趋势, 总标化 YLL 率在 (362.5/10 万)~(389.7/10 万) 范围内波动。女性 AD 及其他痴呆的粗 YLL 率和标化 YLL 率始终高于男性 (见图 10)。

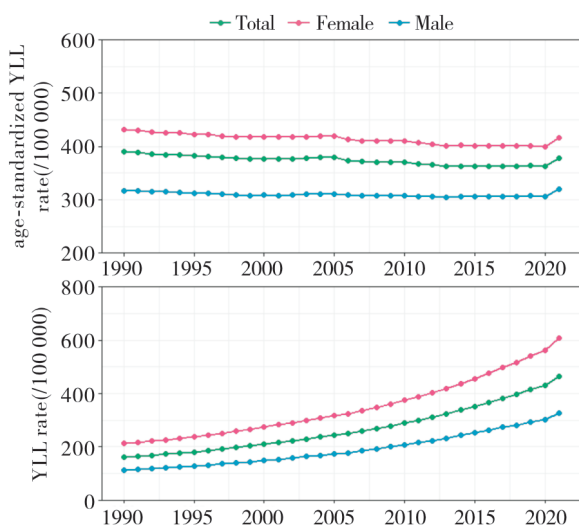


图 10 1990 年至 2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLL 率变化
Figure 10 Changes in YLL rates of AD and other dementia in China from 1990 to 2021

2.6 2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLD

2.6.1 分性别的 AD 及其他痴呆的 YLD

如表 6 所示, 2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLD 达 3 460 316 人年 (2 394 430~4 631 824 人年), 其中女性的 YLD 数明显多于男性。男性的 YLD 率为 162.7/10 万 [(112.3~218.6) 10 万], 女性的 YLD 率为 327.6/10 万 [(224.0~439.0) 10 万], 女性 YLD 率约为男性的 2 倍。年龄标化后, 女性的标化 YLD 率也高于男性 (216.4/10 万比 143.7/10 万)。

2.6.2 分年龄组的 AD 及其他痴呆的 YLD

2021 年, 男性和女性的 AD 及其他痴呆的 YLD 和 YLD 率在 ≥ 40 岁人群中均呈现随着年龄增加不断上升的趋势, YLD 率在 70~74 岁年龄组中快速上升, 在 ≥ 80 岁年龄组达到最高。在 ≥ 80 岁年龄组中, 男性 YLD 数达 437 732 人年, YLD 率为 3 345.1/10 万; 女性 YLD 数达 1 098 632 人年, YLD 率为 5 547.8/10 万。各年龄组中女性的 YLD 数和 YLD 率均高于男性 (见图 11)。

2.6.3 分省市的 AD 及其他痴呆的 YLD 率

2021 年我国 AD 及其他痴呆 YLD 率较高的省市主要集中在华东、西南和部分东北地区, 包括

上海 (314.3/10 万)、四川 (299.9/10 万)、辽宁 (297.5/10 万)、江苏 (296.0/10 万)、重庆 (292.6/10 万); 年龄标化后, 标化 YLD 率排在前五位的省市分别是河南 (202.0/10 万)、河北 (199.3/10 万)、吉林 (199.2/10 万)、云南 (193.5/10 万)、广东 (192.0/10 万) (见表 2)。

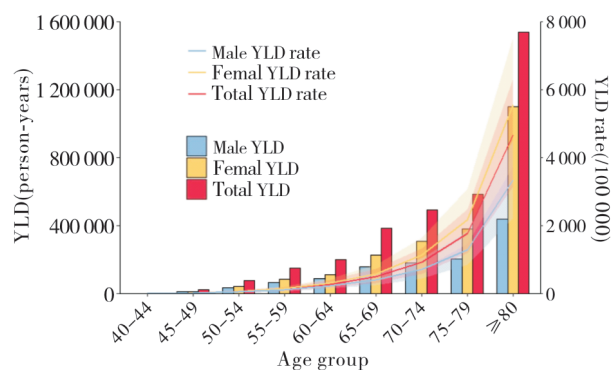


图 11 2021 年我国 AD 及其他痴呆的分年龄组的 YLD
Figure 11 YLD of AD and other dementia by age group in China in 2021

2.6.4 1990 年至 2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLD 率变化

1990 至 2021 年, 我国 AD 及其他痴呆的粗 YLD 率由 68.7/10 万增长到 243.2/10 万, 增长 254.0%。年龄标化后, 标化 YLD 率总体呈现波动式缓慢上升的趋势, 其中女性的标化 YLD 率由 166.6/10 万增长到 216.4/10 万, 增长 29.9%; 男性的标化 YLD 率由 113.2/10 万增长到 143.7/10 万, 增长 26.9%。女性 AD 及其他痴呆的粗 YLD 率和标化 YLD 率始终高于男性 (见图 12)。



图 12 1990 年至 2021 年我国 AD 及其他痴呆的 YLD 率变化
Figure 12 Changes in YLD rates of AD and other dementia in China from 1990 to 2021

表7 2021年中国AD及其他痴呆的DALY

Table 7 DALY of AD and other dementia in China in 2021

Gender	DALY(person-years)	DALY rate(/100 000)	As-DALY rate (/100 000)
Male	3 574 164(1 700 783–7 990 410)	490.2(233.6–1 097.4)	463.4(214.4–1 045.4)
Female	6 509 569(3 163 773–13 547 879)	936.0(455.5–1 950.3)	631.6(305.0–1 308.1)
Total	10 083 733(10 071 548–22 194 978)	707.9(347.7–1 560.0)	562.4(270.4–1 227.8)

As-DALY rate: age-standardized DALY rate

2.7 2021年我国AD及其他痴呆的DALY

2.7.1 分性别的AD及其他痴呆的DALY

如表7所示,2021年我国AD及其他痴呆的DALY数达10 083 733人年(10 071 548~22 194 978人年),其中34.3%是由伤残导致的疾病负担,65.7%是由过早死亡造成的疾病负担。男性的DALY率为490.2/10万[(233.6~1097.4)/10万],女性的DALY率为936.0/10万[(455.5~1 950.3)/10万],女性DALY率明显高于男性,约为男性的1.9倍。年龄标化后,女性的标化DALY率仍显著高于男性(631.6/10万比463.4/10万)。

2.7.2 分年龄组的AD及其他痴呆的DALY

2021年,我国男性和女性的AD及其他痴呆的DALY数和DALY率均呈现随着年龄增加不断上升的趋势,在70~74岁年龄组快速上升,在≥80岁年龄组达到最高。在≥80岁年龄组中,男性DALY数达1 523 336人年,DALY率为11 636.3/10万;女性DALY数达3 566 628人年,DALY率为18 020.1/10万。各年龄组的女性DALY数和DALY率均高于男性(见图13)。

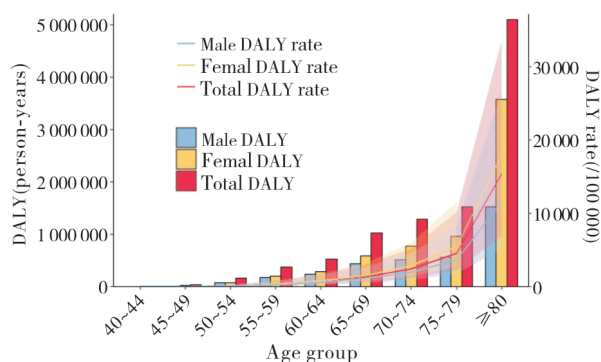


图13 2021年我国AD及其他痴呆的分年龄组的DALY
Figure 13 DALY of AD and other dementia by age group in China in 2021

2.7.3 分省市的AD及其他痴呆的DALY率

2021年,我国AD及其他痴呆DALY率较高的省市主要集中在华东、西南和部分东北地区,包括江苏(860.7/10万)、上海(857.9/10万)、四川(853.3/10万)、重庆(843.6/10万)、辽宁(840.1/10万);

年龄标化后,标化DALY率较高的省市主要集中在中部、东部地区,排在前五位的分别是河北(660.0/10万)、河南(633.7/10万)、吉林(624.6/10万)、广东(598.1/10万)、浙江(587.1/10万),部分华东、西部地区的标化DALY率相对较低(见表2)。

2.7.4 1990年至2021年我国AD及其他痴呆的DALY率变化

1990至2021年,我国AD及其他痴呆的粗DALY率由229.7/10万增长到707.9/10万,增长208.2%;其中男性粗DALY率由1990年的160.2/10万增长到2021年的490.2/10万,增长206.0%;女性的粗DALY率由1990年的303.9/10万增长到2021年的936.1/10万,增长208.0%。年龄标化后,标化DALY率总体呈现平稳趋势,总标化DALY率在(530.7/10万)~(562.4/10万)小范围内波动。女性AD及其他痴呆的粗DALY率和标化DALY率始终高于男性(见图14)。

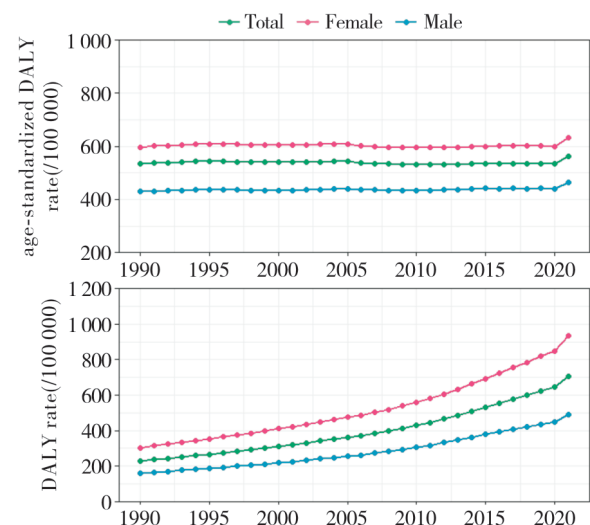


图14 1990年至2021年我国AD及其他痴呆的DALY率变化

Figure 14 From 1990 to 2021, the prevalence of AD and other dementia in China DALY rate change

3 AD的临床诊断

3.1 神经影像学检查

3.1.1 临床常用的影像检查方法

临床上主要采用磁共振扫描(magnetic resonance imaging, MRI)和电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查。其中, MRI 因其对于脑组织更为清晰的成像效果而作为首选, 常用序列包括 T1 加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)、T2WI、液体衰减反转恢复序列成像(水平位+海马冠状位)、扩散加权成像等^[14]。对于疑似 AD 患者, 推荐加做斜冠状位 T1WI 序列, 进行海马内侧颞叶萎缩(medial temporal lobe atrophy, MTA)评分^[15]。海马 MTA 被认为是 AD 的早期特异性标志。从认知正常人群中鉴别出 AD 的 MTA 临界值分别为, 50 ~ 64 岁 ≥ 1.0 (灵敏度和特异度分别为 92.3% 和 68.4%), 65 ~ 74 岁 ≥ 1.5 (灵敏度和特异度分别为 90.4% 和 85.2%), 75 ~ 84 岁 ≥ 2.0 (灵敏度和特异度分别为 70.8% 和 82.3%)。需要注意的是, MTA 评分在区分遗忘型轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)与认知正常人群中, 显示出相对较低的诊断价值^[16]。另外, MTA 鉴别早发型 AD 与额颞叶痴呆的准确率较低[受试者操作特征曲线下面积(the area under the curve, AUC)为 0.53 ~ 0.35]^[17]。1.5T MRI 与 3.0T MRI 在海马萎缩诊断中的效能无差异, 但 3T MRI 拥有更好的信噪比和效应量。对于因体内金属异物、幽闭恐惧症等原因无法行颅脑 MRI 检查者, 则推荐用多层 CT 薄层扫描代替^[18]。

静息态及任务态功能 MRI 检查能够显示脑网络拓扑结构在不同痴呆类型中的差异性, 故成为了潜在的 AD 早期筛查、诊断方法。典型 AD 患者的默认模式网络和额顶控制网络的整合程度降低, logopenic 型 AD 有较典型 AD 更为突出的左侧颞叶语言网络功能连接降低表现, 而行为变异性额颞叶痴呆患者则表现为突显网络的整合性受损^[19-22]。多项研究利用大尺度脑网络的功能连接、图论指标(如节点度、小世界属性)来构建机器学习模型, 从而达到疾病分类、预测的效果。其中, 大部分研究显示的 AD 与健康对照分类的准确率可达 90% 以上, 但不同研究对 MCI 与健康对照分类的准确率差异较大, 尚无公认的模式^[23-25]。但由于, ①不同 MRI 机器、扫描参数所得的图像异质性大; ②尚无统一的数据预处理、标准化、分析流程; ③机器学习模型在外部数据中泛化能力不佳^[25], 限制了功能 MRI 的临床应用。目前静息态及任务态功能 MRI 仅用于 AD 脑网络机制的临床研究, 还无法真正用于临床诊断。近年来, SWI 序列的发明人美国韦恩州立大

学 Haacke 等^[26]与国内多家单位合作, 探究一种新的梯度回波成像技术在 AD、帕金森病等神经疾病中的应用, 该技术能在 5 min 扫描内获得 T1WI、质子密度成像、磁敏感等多种定性、定量图像, 在保证较高信噪比的同时, 极大地缩短了检查时间。

3.1.2 分子影像检查方法

2018 年美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会发布了 AD 研究框架, 即 A/T/N 框架^[27], 在 2023 年国际阿尔茨海默病协会国际会议上发布的一项最新的 AD 诊断指南草案^[28], 即将 A/T/N 框架修订为 ATNVIS 框架, 该诊断草案将生物标志物分为三大类。①AD 核心生物标志物: A, β 淀粉样蛋白(A β)病理标志物, 如脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF)和血浆 A β 42/A β 40 比值、A β -正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET); T, Tau 病理标志物, 如 CSF 和血浆 P-tau181、CSF 和血浆 P-tau217、Tau-PET。②AD 病理生理学中组织反应相关的非特异性生物标志物: N, 神经退变行性或损伤标志物, 如 CSF 和血浆神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)、结构性磁共振脑区萎缩、氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)-PET; I, 炎症及免疫生物标志物, 如 CSF 和血浆胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)。③非 AD 病理生物标志物: V, 血管脑损伤生物标志物, 如脑梗死、白质高信号、血管周围间隙扩大; S, α -突出核蛋白生物标志物, 如 CSF α -突触核蛋白种子扩增测定(α -synuclein seed amplification assay, α Syn-SAA)。A/T/N 框架和修订版 ATNVIS 诊断标准, 都明确了 PET 技术在 AD 临床前阶段到痴呆阶段全过程诊断中的重要作用。使用不同的分子探针进行 PET 显像, 如 A β -PET、Tau-PET 就可以对 A β 和病理性 tau 的生物标志物进行特异性显像, FDG-PET 低代谢可反映局部脑区的神经元损伤, 因此 PET 显像可以全面反映患者 ATN 的改变, 有助于 AD 的早期诊断和病程判断。

目前, 一方面考虑到 PET 费用昂贵且尚未纳入医保, 相应的分子探针仍然稀缺^[29], 另一方面鉴于我国正电子显像设备数量有限。根据“2020 年全国核医学现状普查结果简报”^[30], 全国共有 427 台, 其中 PET/MRI 23 台、PET/CT 404 台, 而其中配置于三级医疗机构的占 87.2%。各省、自治区和直辖市设备占有量由多到少排序为, 广东省(44 台), 江苏省(36 台), 北京市、上海市(各 35 台), 山东省(30 台), 浙江省(27 台), 辽宁省(20 台), 福建省、河北

省、湖北省(各18台),河南省(17台),安徽省(16台),吉林省(11台),湖南省、山西省、天津市(各10台),黑龙江省、陕西省(各9台),四川省(8台),江西省、新疆维吾尔自治区(各7台),海南省、内蒙古自治区(各6台),广西壮族自治区、重庆市(各5台),甘肃省、云南省(各3台),贵州省、宁夏回族自治区、青海省、西藏自治区(各1台)。在国内有限的PET配置条件下,具有 $A\beta$ /Tau-PET检查能力的医院更是为数不多,因此该项检查的临床应用在国内较为局限,能否广泛应用于临床亟需卫生经济学综合评估其成本及效益。

3.1.2.1 $A\beta$ -PET

因 $A\beta$ -PET可以实现AD关键的致病性病理蛋白 $A\beta$ 活体分子显像,提供可定量及可视化的生物信息,而显得尤为重要。最早成功应用的 $A\beta$ 分子探针是 ^{11}C -匹兹堡化合物B,第2代 $A\beta$ 分子探针主要包括 ^{18}F -florbetapir(又称 ^{18}F -AV-45,应用最为广泛)^[31]、 ^{18}F -florbetaben(AV-1)^[32]、 ^{18}F -flutemetamol(GE-067),这3种分子探针先后通过美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局的审批,特别是2023年9月15日,中国国家药品监督管理局批准了Sinotau公司开发的 ^{18}F -florbetaben(AV-1)作为新型 $A\beta$ -PET成像示踪剂。AV-1是国内第一个获批用于诊断AD的 $A\beta$ -PET成像示踪剂。第3代 $A\beta$ 分子探针 ^{18}F -AZD4694具有与 ^{11}C -匹兹堡化合物B类似的 $A\beta$ 结合力,具有皮质保留度高以及低的白质非特异性结合能力。研究显示, $A\beta$ -PET阳性预测非痴呆受试者进展为AD的灵敏度可达95%(特异度<60%)^[33],因此它对于识别临床前AD患者的意义远非其他检查所能比拟。 $A\beta$ -PET阴性结果则将排除痴呆患者的AD病因。相关研究显示 $A\beta$ -PET分子探针可与血管壁中的 $A\beta$ 沉积物结合^[34-35],故不推荐 $A\beta$ -PET显像用于路易体痴呆和脑淀粉样血管病与AD的鉴别诊断。

3.1.2.2 Tau-PET

Tau-PET针对的是病理性错误折叠的Tau蛋白,经典遗忘型AD的Tau蛋白分布遵循从内嗅皮质进展到新皮质的Braak模式,其常用的示踪剂 ^{18}F -Flortaucipir(AV-1451)于2020年获FDA批准上市。中国首个Tau蛋白示踪剂产品 ^{18}F -APN-1607^[36-37](苏州新旭医药)于2020年11月获得国家药品监督管理局的批准进行Ⅲ期临床试验,结果有待公布。研究表明,Tau-PET显像对认知功能的变化有较好的

预测作用,优于MRI皮质厚度变化和 $A\beta$ -PET^[38]。在AD的前驱期和临床前阶段,Tau-PET显像可能是预测个体认知功能变化的理想影像学标志物。AD患者Tau-PET显像显示Tau蛋白主要沉积在内侧颞叶、颞叶皮质或者广泛的大脑皮质。Tau-PET显像可反映AD患者的临床严重程度和分子病理学特征,对AD早期诊断、临床严重程度、认知功能变化评估及以异常Tau蛋白为靶点的AD治疗策略等具有重要意义。

3.1.2.3 FDG-PET

作为一种拥有PET仪器的医疗单位几乎都可以临床采用的检测手段,FDG-PET通过 ^{18}F -FDG反映脑内葡萄糖代谢水平。脑葡萄糖代谢异常减少或低代谢是神经退行性痴呆的一个标志。脑FDG-PET的低代谢代表了神经元和星形胶质细胞的代谢降低,提示脑突触功能障碍。因此,基于FDG-PET低代谢的痴呆诊断已广泛用于诊断神经退行性疾病。AD患者的FDG-PET特征改变多为后扣带回和颞顶叶代谢减退,并随病程进展逐渐累及额叶。相关PET研究显示,在认知功能正常的健康人群中,脑内 $A\beta$ 高水平者发展成为AD的概率要显著高于 $A\beta$ 低水平者,若配合内嗅皮层FDG代谢水平降低的特征,则可以更好地发现处于AD临床前阶段的人群^[39],为疾病的早期干预提供可能,但缺少特异性。国内一项针对认知障碍患者代谢特征的多中心临床研究提示,认知障碍患者的FDG-PET显像中特定的低代谢模式与其神经精神症状相关,FDG-PET显像可用于认知障碍患者神经精神症状的早期识别和管理^[40]。目前倾向于推荐AD的鉴别诊断(与额颞叶痴呆)及非典型AD(后皮层萎缩综合征、额叶变异型AD)的诊断以及BPSD症状的早期识别。

3.1.2.4 分子影像技术与其他技术的融合

国内基于A/T/N框架的多探针PET/MRI显像研究提示,与迟发性AD相比,早发性AD的tau负荷和神经元损伤更为严重,多探针PET/MRI可能有助于评估早发性AD的病理特征^[41]。随着人工智能的发展,其与分子影像学技术的结合也大大提高了分子影像学技术诊断的准确率、灵敏度和特异度。近期一项基于ADNI数据库的研究将一种基于BLS(broad learning system)的机器学习模型,用于FDG-PET显像分析,可以识别不同阶段的AD患者,具有较高的准确率、灵敏度和特异度,在基于FDG-PET显像预测AD方面优于专业医生的视觉判断^[42]。分

子影像学技术在 AD 中的应用除了经典的 A β -PET、Tau-PET、FDG-PET, 神经炎症和突触密度分子探针的研发, 以及各种神经受体、其他病理蛋白分子探针的研发应用都将为 AD 的机制研究、临床诊断及鉴别诊断、病情评估、疗效评价以及治疗药物的研发提供有价值的可视化生物信息。

3.2 神经心理测评

神经心理测评是认知障碍疾病诊断、疗效评估、预后判断中的重要一环, 通常由具有一定资质的神经心理评估师或相关专业人员按照主治医师的要求对患者进行测试, 内容主要包含认知评估以及非认知评估两方面。近年来, 随着数字技术的进步和普及, 一些计算机辅助的神经心理测评方法涌现出来, 补充了传统测评方式的一些空白。

3.2.1 认知评估

国内记忆门诊采用的主流认知评估量表可分为以下几类。①总体认知评估量表: 包括简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA)、阿尔茨海默病认知功能评价量表 (Alzheimer's disease assessment scale - cognitive, ADAS-Cog)、Addenbrooke 认知功能检查评分; ②不同认知域的评估量表: 评价记忆功能常用听觉词语学习测验、韦氏成人记忆量表第四版, 评价执行/注意功能常用连线测验 A、数字符号测验等, 评价语言功能的 Boston 命名测验、言语流畅性测验等; ③程度分级量表: 以临床痴呆评估量表最为常用^[43]。

MMSE 具有所评价的认知域全面、操作简单的优势, 在我国的各级医院均有应用。国内使用的版本包括北京版、上海版、粤语版等, 其中以 1988 年张明园教授汉化的上海版应用最为广泛^[44]。MMSE 评估耗时 5~10 min, 信效度高, 筛查痴呆的灵敏度和特异度均在 85% 左右, 是目前国内临床使用率最高 (达 82.1%) 的认知量表^[45]。然而, MMSE 对于处于痴呆早期的患者的识别灵敏度较差, 故对于怀疑处于痴呆早期的患者, 测试者有必要使用 MoCA 量表或 Addenbrooke 认识功能检查量表进一步评估。Addenbrooke 认识功能检查量表测评注意力、记忆力、语言流畅性、语言和时空间 5 个特定认知功能, 其鉴别早期痴呆及痴呆阶段患者的准确率较高, 还可鉴别额颞叶痴呆。Addenbrooke 认识功能检查量表中文版本由王刚、黄越等汉化, 并首次建立中国人群常模^[46]。

MoCA 量表强化了对执行功能以及注意力的

评估。一项关于北京地区 MoCA 量表的应用研究显示, MoCA 量表对于 MCI 的检测灵敏度达 92.4%, 显著优于 MMSE (灵敏度 24.2%)^[47]。国内应用的 MoCA 量表有北京版、长沙版、广州版、香港版及台湾版等多个汉化版本 (www.mocatest.org), 各个版本的量表测试内容大致相同, 但都依据各地区的风俗习惯差异做了一定的修改。目前, 5 个版本的 MoCA 量表均在临床实践中使用, 尚存在统一的问题。考虑到 MoCA 量表对低教育人群适用性不佳, 国内郭起浩等汉化了改良的 MoCA 基础版量表, 目前也在临床被广泛使用^[48]。

此外, 部分记忆门诊在候诊过程中采用更为简易的 AD-8 认知障碍自评问卷对患者进行快速筛查, 一项纳入 3 728 名研究对象的荟萃分析发现, 8 条目痴呆筛查问卷 (ascertain dementia 8, AD-8) 判别 MCI 的灵敏度在 72% 以上, 特异度在 67% 以上^[49]。

3.2.2 非认知评估

对于 AD 及相关认知障碍, 亦有一些神经心理测试通过评价患者的日常生活能力及非认知症状来帮助判断疾病进展、评估疗效、指导照护。

认知障碍患者因记忆遗忘, 逐渐丧失日常生活所需技能。日常生活活动能力 (activities of daily living, ADL) 分为基础性 ADL 和工具性 ADL 两类。基础性 ADL 主要包括如厕、进食、穿衣、梳洗、行走、洗澡这 6 项生活必需功能, 以提示患者是否需要额外照料人, 目前国内常用的评定方法包括 Barthel 指数、改良 Barthel 指数 (最常用)、Katz 指数 (Katz index of independence in ADL) 等。工具性 ADL 包括购物、娱乐、使用交通工具等高级生活活动技能, 最常用的评价工具是社会活动功能量表。

认知障碍患者常伴随抑郁焦虑、幻觉、妄想等精神症状和行为障碍, 早期识别有助于临床医生对其进行心理疏导, 必要时须给予药物干预, 提高患者的生活质量, 减轻照护负担。常用的量表有老年抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表、神经精神量表 (neuropsychiatric inventory, NPI) 等。

此外, 一些非认知评估的神经心理测试被用来辅助痴呆的鉴别诊断, 例如, 哈金斯基缺血指数量表被用来鉴别血管性痴呆与 AD。

3.2.3 新型电子化诊断工具

计算机化认知测试可分为移植型、研究型 and 测试型^[50]。①移植型是指将纸质测试内容移植到计算机中, 不涉及内容和方法上的改变。蒋平静等^[51]比较了 MMSE、MoCA、ADL 等 8 个神经心理测试的

人工与电子化评估版本,肯定了后者的诊断效度、效率(节省约40%的时间)和价值。②研究型则无纸质版参考,而是根据神经心理学研究中发现的对认知障碍有预测作用的认知内容重新设计而成。例如,针对AD的语言功能障碍,王刚团队研发并更新了计算机辅助的自动化语言分析软件,通过言语流利性指标来筛查MCI及早期AD患者(见图15),并验证了单位时长语段中沉默片段的占比可作为诊断的潜在标志物^[52]。③调试型的特点是使用计算机工具来修改原有测试的数量、内容和逻辑等,从而提高测试的信效度和准确度,例如,采用ChatGPT等自然语言处理技术分析患者的语音、文字,从而实现AD的判别^[53-54]。

与传统的纸质测试相比,计算机化的认知筛查具有多个优点。一是改变了测试的形式,减少了多种偏倚,如受试者在面对临床医生时所产生的心理压力而造成的偏倚,以及将纸质量表结果输入到电脑中时造成的人工测量偏倚。计算机通过实时记录回答和自动计算分数并产生报告,能够为测试者提供可靠、有效的信息。二是计算机化的认知筛查工具的受众更为广泛。在测试开始之前,计算机动态演示测试过程,因此即使文化程度较低的老人也能够看懂测试说明;对于肢体障碍的受试者,也可以通过识别技术与计算机进行交互。三是计算机可通过VR等技术,沉浸式地模拟日常生活情景,一方面比纸质测试更具趣味性,老人接受度高,另一方面由于更为真实,筛查结果也更准确^[55]。四是计算机化的认知筛查测试可以移植,便于携带管理和大范围推广,适用于不同的环境,增加了偏远地区对认知筛查的可及性;对测试人员的专业性要求也大幅度降低,减少了相关的人力成本。五是计算机技术可引入时间变量。时间是认知障碍一个非常重要的判断变量,在人工测试或是纸质测试中,对时间的记录如答题时间易产生较大偏倚,而计算机能够实时记录并将其纳入评估标准当中,使筛查结果更具有准确性^[50]。

2023年《中国数字化记忆门诊临床应用指南》指出,随着数字化技术的推广普及,在各级医院建设符合自身条件的数字化记忆门诊或将成为大势所趋^[56]。国外市场上已有Cogstate^[57]、Mindstreams^[58]等诸多商业化的电子化认知筛查工具。目前,国内也已经出现了CatCog^[59]、CoCoSc^[60]、老年认知障碍多维度评估系统^[61]和脑动激光等数字化评估工具,但还未真正广泛用于临床尚待进一步验证和实践。

未来的趋势是开发适应中国老年人群的多终端(APP及网页)、多场景(各级医院及养老照护场所)、多维度(整合神经心理量表与风险基因分型等临床信息)的电子化筛查工具。与之相对的是,计算机化也因为其技术特征,对于没有接触过计算机的老年人来说接受度较低,且筛查结果可能受到计算机因素,如软件、安装等的影响。更重要的是,计算机筛查的结果同样会出现漏诊或误诊的情况,误诊会增加老人的心理压力,并导致不必要的检查,而漏诊则会使患病的老人错失治疗的机会,因此不能单纯依靠计算机筛查的结果作出诊断,最终诊断还是应基于临床结果。

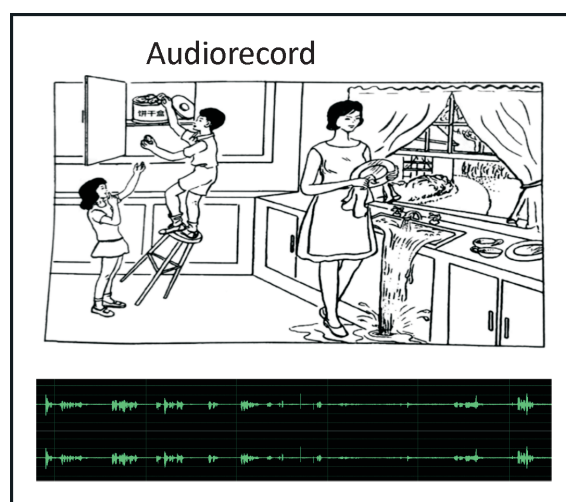


图15 王刚团队自主研发语音软件,辅助鉴别AD及MCI
Figure 15 Wang Gang's team independently developed voice software to assist in identifying AD and MCI

3.3 体液生物标志物

理想AD体液标志物应具有较高的灵敏度和特异度(一般大于80%),能够反映AD病程发展中病理生理特点,同时又需兼顾良好的临床可实践性。它们大致有三个来源:CSF、血液和尿液。

3.3.1 CSF生物标志物检测

目前国内有条件的临床记忆门诊已经对拟诊AD的患者常规进行CSF的 β 淀粉样蛋白($A\beta$)、总蛋白(T-tau)和磷酸化蛋白(P-tau)检测。但与国外记忆门诊不同的是,国内患者需要入院行脊髓穿刺获取CSF进行检测,而无法直接在门诊完成。需要指出的是,目前CSF生物标志物还缺乏国内多中心大样本的常模及临界值,是否异常的判断还多借鉴于之前国内的相关报道。

3.3.1.1 $A\beta$ 相关标志物

CSF $A\beta$ 生物标志物主要包括 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$ 。使用免疫分析仪电化学发光检测区分。目前国内

临床酶联免疫分析法检测多采用之前国外研究中 CSF A β 42 < 550 pg/mL 的标准判断淀粉样病变, 551~650 pg/mL 则提示可疑病变^[3, 62]。另在散发性 AD 中, CSF A β 42 水平明显下降。特别是早期在 MCI 患者中, CSF A β 42 对诊断 AD 的合并灵敏度为 86%, 合并特异度为 81%^[63], 可以一定程度上预测早期 AD 的发生。A β 40 水平在 AD 患者 CSF 中往往不变或者轻度升高, 其单独作为诊断标志物价值不大, 但大量研究证实 A β 42/A β 40 比值降低对于鉴别 AD 与其他神经疾病有很好的灵敏度和特异度, 弥补了 A β 42、A β 40 单独用于预测和诊断 AD 的不足。

3.3.1.2 Tau 蛋白相关标志物

CSF Tau 蛋白作为 AD 生物标志物于 2014 年被纳入国际工作组的诊断标准中。Tau 蛋白增多反映了 AD 患者大脑中轴索退行性变和神经纤维缠结的改变, 释放了相关 Tau 蛋白至 CSF 中。CSF Tau 生物标志物主要包括 T-tau 和 P-tau (P-tau181、P-tau231、P-tau217)。CSF 和血浆 P-tau 在疾病早期就已升高, 因此在检测 AD 的早期病理变化方面, 似乎优于 tau-PET。在 AD 患者中, CSF T-tau 的含量显著增加约 300%^[64], 其合并灵敏度为 0.77, 特异度为 0.86^[63]; 然而 T-tau 是从整体反映大脑皮质轴索的损害, 在路易体痴呆、卒中、脑创伤和 CJD 中也可见升高, 故其在鉴别 AD 与其他神经系统疾病间的特异度不高。相较于 T-tau, CSF P-tau 升高更能反映 AD 病理变化-脑内神经纤维缠结形成, 表现出更好的灵敏度和特异度。目前已经发现有 30 多个 Tau 蛋白磷酸化表位, 其中 P-tau217 能较好反映 AD 病程的变化过程, 其水平升高反映病情由 MCI 向 AD 进展, 并伴有认知能力迅速下降。P-tau217 在 A β 斑块形成时开始增加, P-tau205 在神经元开始出现功能障碍时增加。此外, 在 AD 临床前阶段, P-

tau217 和 P-tau231 可以区分 A β 阳性和 A β 阴性个体。P-tau217 在区分 AD 与其他神经退行性疾病方面的表现略好于 CSFP-tau181, 且其与基线及纵向 Tau-PET 间的相关性更强。这些发现表明, P-tau217 可能最适用于 AD 的诊断^[65]。

在诊断 AD 时, 联合应用并综合考虑 CSF 标志物水平能够获得更高的准确率和特异度。A β 42/A β 40 比值和 P-tau/A β 42 比值在预测 AD 神经病理学改变时, 具有非常高的准确率 (AUC 为 0.95~0.96)。A β 42/A β 40 比值和 P-tau/A β 42 比值分别优于单独的 A β 42 检测, P-tau/A β 42 比值优于单独的 P-tau 检测^[66]。

3.3.1.3 CSF 生物标志物的预测价值

Jia 等^[67]近期报道了迄今为止世界上规模最大、随访时间最长的反映 AD 诊断前生物标志物变化的纵向队列研究结果, 首次揭示了 AD 患者从无症状期到有症状期的 CSF 和影像学生物标志物的动态变化规律, 详尽地阐明了 AD 发病出现生理病理变化过程中最早的关键节点。该研究是一项长达 20 年的散发性 AD 生物标志物多中心、巢式病例对照研究, 在基线期纳入 3 万余参与者, 每隔 2~3 年进行一次 CSF 检查、认知评估和脑影像学检查, 直至患者被诊断为 AD、死亡、失访、退出或直至研究终点。最终纳入 648 名发展为 AD 的参与者与匹配的 648 名持续认知正常的参与者, 比较了 2 组之间的 AD 相关 CSF 生物标志物变化的时间轨迹。该研究结果显示, AD 组与认知正常组间生物标志物出现差异的先后顺序和时间点分别为: A β (诊断前 18 年)、A β 42/40 (诊断前 14 年)、p-tau 181 (诊断前 11 年)、t-tau (诊断前 10 年)、NfL (诊断前 9 年)、海马萎缩 (诊断前 8 年)、认知减退 (诊断前 6 年)。该研究还发现, 随着认知功能衰退, AD 患者 CSF 中 A β 42 和 A β 42/40 比值的变化率最初明显加快, 大约在

表 8 体液和影像学生物标志物的预期用途*

Table 8 Expected uses of body fluids and imaging biomarkers*

Usage	CSF biomarkers	Plasma biomarkers	Imaging biomarkers
Diagnosis	P-tau181/A β 42, T-tau/A β 42, A β 42/A β 40	P-tau 217, P-tau217/np-tau 217	Amyloid-PET
Treatment efficacy evaluation	P-tau181/A β 42, T-tau/A β 42, A β 42/A β 40, pT205, MTBR-243, non-P-Tau fragment, NfL, GFAP	P-tau 217, P-tau217/np-tau 217, pT205, NfL, GFAP	A β -PET, Tau-PET, MRI anatomy, FDP-PET
Pathological identification	NfL, α Syn-SAA		MRI anatomy, FDP-PET, cerebral infarction, white matter hyperintensities, and enlargement of perivascular spaces

The plasma P-tau 231, P-tau 181, and A β 42/A β 40 ratio are not listed in the diagnostic or grading section of this table because these detection methods have not yet been proven to have diagnostic accuracy equivalent to approved ones as CSF detection method. pT205, MTBR-243, and non phosphorylated-Tau fragments have not undergone validation testing at the same level as Tau-PET and are only used for "conceptual" staging schemes. *After the author's revisions.

MMSE 分数为 25 和逻辑记忆分数为 11 时达到峰值。随后,尽管认知得分进一步下降,变化的速度逐渐放缓,揭示了认知水平和外周标志物之间的变化规律。这是中国 AD 领域首次在《新英格兰医学杂志》发表研究型论著,产生了重要影响。

3.3.2 血液学生物标志物检测

尽管 PET 检查、CSF 生物标志物检测对疾病预测性较高,但其成本高、样本少、侵入性的特点限制了临床运用,而血浆生物标志物检测避开了这一缺点。目前国内临床尚无血液学标志物诊断 AD 的统一临界值。淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、Tau、NfL、GFAP 等 AD 血液标志物在临床研究中展现出不错的应用前景,但同时要注意对这些指标异常值的定义。2023 年,阿尔茨海默病协会国际会议上发布的一项最新的 AD 诊断指南草案^[28]纳入了血液生物标志物。血液生物标志物近年来在 AD 诊断中显示出高准确率,成为本次修改草案中的亮点。该草案列出了体液和影像学生物标志物的预期用途(见表 8)。

需要强调的是,在诊断 AD 时,组合应用血液生物标志物可以检测认知未受损者 MCI 中的 A β 病理学,区分 AD 痴呆与其他痴呆,预测非痴呆个体的 AD 痴呆发展和整体认知能力下降。如血液标志物组合预测患者 4 年内进展为 AD 的准确率超 90%^[68],低 A β 42/A β 40 比值且高 P-tau181 的高风险患者的 AD 转归风险是对照组的近 5 倍^[69]。

3.3.2.1 一般指标

认知障碍可能是由代谢、感染、中毒等因素导致,对于首次就诊的认知障碍患者需常规进行血液学检测,包括血常规、生化指标、甲状腺功能、叶酸、维生素 B₁₂、梅毒抗体等指标,以明确病因、危险因素和有无伴随疾病。

3.3.2.2 A β 相关标志物

血浆总 A β 或 A β 42 水平在家族性 AD 患者中增高,在散发性 AD 患者中早期增高,随着明显认知障碍出现,A β 42 水平及 A β 42/A β 40 比值均下降。相较于 A β 42 或 A β 40 的单独检测,血浆 A β 42/A β 40 比值与 CSF A β 42/A β 40 比值及 A β -PET 相关,在预测正常人向 MCI 或者向 AD 转化时更有价值^[64]。此外,血浆 A β 42/A β 40 比值在 AD 症状前阶段已经出现改变,因此可以准确识别认知未受损(CU)的 A β 病理学。然而,血浆 A β 42/A β 40 比值在 A β 阳性和 A β 阴性个体之间的倍数变化小(与 CSF 中的变化为 40%~60% 相比,减少为 8%~15%),因此可能没

有 CSF A β 42/A β 40 比值稳健^[70]。

3.3.2.3 Tau 蛋白相关标志物

血浆 T-tau 诊断组间的重叠较大,限制了其诊断价值。血液和 CSF 中 T-tau 水平间的相关性也较差,表明血液中大部分 T-tau 为外周来源,而中枢来源部分占比较小(约 20%),导致无法检测正在发生的神经退行性变。然而,高基线水平的 T-tau 预示着更快的认知能力下降^[71]。血液中 P-tau 水平会随着 A β 的积累和 AD 病情严重程度的增加而增加,而在非 AD 引起的认知障碍个体中无该情况。血液中 P-tau 水平与 A β 、tau、神经退行性变程度、CSF 生物标志物水平以及 PET 测量值相关,并能预测其变化^[71];血浆 P-tau231 和 P-tau217 是提示早期 A β 变化的生物标志物。研究^[72-73]表明,在早期已有 A β 沉积的个体中,P-tau231 和 P-tau217 与 A β -PET 摄取密切相关;在基线尚无 A β 病理沉积的个体中,P-tau231 及 P-tau217 与 A β -PET 摄取的纵向增加相关。总之,血浆 P-tau231 及 P-tau217 的改变,发生在病理性 A β 斑块出现之前,能更早地反映早期大脑的 A β 变化,尤其是 P-tau231,可能是最早异常的 AD 血液标志物。随着临床痴呆评估量表评分从 0 到 3,P-tau181 水平持续上升,但分别在 CSF 和 PET 发现 A β 异常后 6.5 年和 5.7 年才达到异常水平^[74]。此外,在 MCI 患者中,血浆 P-tau181 和 P-tau217 已被证明可以准确预测患者未来 2~6 年的认知能力下降和转化为 AD 痴呆的风险^[70]。然而,虽然血浆 P-tau 是 AD 早期诊断的潜在生物标志物,但其在多种合并症(如慢性肾脏病、高血压等)患者中都会升高,易导致假阳性^[75]。

3.3.2.4 NfL

NfL 是神经轴突损伤的标志,可以在 CSF、血浆(血清)中同时检测,是目前最有前景的神经退行性病变(N)标志物。在认知正常群体中,血浆 NfL 水平随着年龄的增长而显著增加,并且在 65 岁以后更加明显^[76]。尽管血浆 NfL 作为 AD 诊断生物标志物相对于 P-tau181 或 P-tau231 表现较弱,但高于临界值的 NfL 水平预示着更快的认知衰退^[77],因此,NfL 可能作为认知衰退的预测因子。值得注意的是,在 60 岁以上的人群中,血清 NfL 水平会受到肾功能 and 血容量等其他因素的影响^[78]。

3.3.2.5 GFAP

GFAP 是反应性星形胶质细胞增生症的标志。与 AD 的其他血液生物标志物不同,血清 GFAP 在确定脑 A β 病理加重方面远远优于 CSF 的 GFAP^[79]。

原因可能在于周期性冻融对 CSF 中的 GFAP 水平有显著影响,但对血清 GFAP 水平无明显影响^[80]。血浆 GFAP 在 AD 临床前阶段就开始升高,与临床 AD 发病率相关;而 P-tau181 及 NfL 水平与中度 AD 风险相关(9 年以内),表明 GFAP 可能是一种早期 AD 生物标志物,早于 P-tau181 和 NfL^[81],这一观点也被近期研究证实^[73]。最后,血清 GFAP 还能鉴别 AD 与额颞叶痴呆,并预测 CU 的认知下降^[70],以及 MCI 向痴呆状态的转换^[82]。

3.3.3 尿液无创性生物标志物

前驱期阿尔茨海默病的简易筛查中国专家共识(2023 年版),在外周生物标志物中纳入了尿液生物标志物^[83]。尿液也可以反映 AD 的病理特征,其中的代谢物、蛋白质和核酸等可能作为 AD 的生物标志物。尿液中 AD7C 神经丝蛋白作为 AD 标志物,其灵敏度(89.3%)和特异度(84.7%)都很高^[84]。郭等报道,尿甲酸在早期 AD 筛查中的 AUC 为 0.797,灵敏度为 66.7%,特异度为 78.9%^[85]。其他潜在的尿液生物标志物还包括尿外泌体中 A β 42 和 P-S396-tau,尿液单核细胞趋化蛋白 1,尿精氨酸代谢失调等,但其诊断价值仍需进一步临床实验证据支持^[86]。

3.3.4 其他体液生物标志物

AD 体液标志物检测呈现高灵敏度、高特异度、早期预测的趋势特点,目前仍有许多有潜力的体液标志物在临床研究中。Jia 等^[87]的研究验证了外周血神经源性外泌体中的 A β 42、T-tau 和 P-tau181 可以区分 AD 患者与健康个体;并且外泌体突触蛋白可以作为在认知障碍出现前 5~7 年预测 AD 和 MCI 的生物标志物^[88]。学者通过蛋白组学分析发现了神经源性外泌体的 6 种蛋白组合能够高精度地区分 AD 患者和健康对照人群(AUC=0.978)^[89]。还有研究通过新开发的 AD 聚体(seed)活性检测器实现了对 AD 患者血浆中 A β 聚体活性和 Tau 聚体活性的无抗体检测,并证实 A β 聚体活性能够识别 AD 患者并将其与 CU 或非 AD 痴呆区分开来(AUC=0.85~0.86)^[90]。沈璐团队发现 AD 的发生、发展伴随着特异性的自身抗原抗体反应,并首次鉴定出具有诊断价值的 7 种 AD 特异性血清自身抗体,分别为 MAPT、DNAJC8、KDM4D、SERF1A、CDKN1A、AGER 和 ASXL1。进一步分析发现,这 7 种抗体联合诊断 AD 的 AUC 可达 0.94,且 7 种血清自身抗体水平能反映 AD 患者的认知功能,其中对轻度认知功能下降的预测准确率更高;其对认知功能下降预

测的效能优于 CSF-A β 和 p-tau;在鉴别诊断方面,这 7 种指标联合鉴别帕金森病和额颞叶痴呆的 AUC 分别达 0.91 和 0.71^[91]。

3.4 基因检测

目前国内临床并不推荐所有 AD 患者都进行基因检测。AD 及相关认知障碍的基因检测目的、方法和结果解读还存在很多问题和混淆。研究^[92]就 AD 及相关认知障碍基因检测的临床策略进行了全面阐述,以使 AD 及相关认知障碍基因检测更加规范、合理和有效,从而真正有助于临床诊断和治疗。AD 作为最常见的痴呆类型,家族性 AD 数量较少,仅占 5% 左右,而其中常染色体显性遗传的早发 AD 又仅占所有病例的 1%,目前研究较多并确认的 AD 致病基因有早老素 1(presenilin 1, PSEN1)基因、早老素 2(presenilin 2, PSEN2)基因、APP 基因,其中 PSEN1 基因突变最为常见,占 75%~80%,而 PSEN2 基因突变则相对罕见^[93]。PSEN1 突变的 AD 患者平均发病年龄比 APP 突变患者发病年龄更早,行为异常、语言功能受损、计算障碍等更易发生。PSEN2 突变的 AD 患者发病年龄更大,易出现幻觉。来自宣武医院的目前国内最大的家族性 AD 队列研究显示,在 404 个家族性 AD 家系中,13.12% 携带 APP、PSEN1、PSEN2 错义突变^[94]。除致病基因外,越来越多的基因位点被发现可增加罹患 AD 的风险,2022 年新报道了 42 个与 AD 及相关痴呆有关的基因位点,目前已有超过 70 个基因位点被认为与 AD 及相关认知障碍相关^[95]。编码载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 的等位基因之一 APOE ϵ 4 是目前证据最强,同时也是研究最为广泛的 AD 易感基因,也是 MCI 向 AD 转化的危险因素^[96]。APOE ϵ 4 杂合子携带者 AD 的患病风险增加 2~4 倍, APOE ϵ 4 纯合子携带者患病风险更高,可以增加 8~16 倍^[97]。而对于有 AD 家族史的老年人来说,若携带 APOE ϵ 4 则患病风险会更高,说明有其他遗传因素参与其中,在先前的研究工作中,发现除 APOE ϵ 4 外, CRI, TREM2, 以及 ACE 基因在迟发型家族性 AD 患者中有相对较高的突变频率^[98]。

目前国内临床开展应用较多的有 APOE 基因分型, ϵ 4 纯合子及杂合子占 20%~30%, 但该阳性结果并不代表 AD, 仅能提示发病风险较高。而据临床表型对候选基因进行筛查有助于提高检出率。过去 APP 基因突变一直被认为导致早发型 AD, 最近王刚联合国内团队报道了 APP 上海突变 (APP E674Q), 并发现其与迟发型 AD 相关, 填补了 APP

命名在中国的空白^[99],而 *PSEN2* 突变可能更多导致迟发型 AD,因此无论患者的发病年龄早晚,对于有痴呆家族史的 AD 患者都推荐行基因检测,尤其是家族史结合发病年龄和临床表型是预测有害变异的重要预测因子。鉴于临床表型和基因型的多样性,常染色体显性遗传 AD 家系推荐使用基因 Panel 或 WES/WGS 检测^[92]。

3.5 进行中的临床诊断试验

无论是神经影像学诊断,还是神经心理学及体液诊断,目前还无法完全满足早期快速诊断 AD 的需求,尤其是外周血及 CSF 生物学标志物检测。目前部分标志物已顺利进入国内临床试验阶段。如(罗氏)Elecsys CSF 免疫检测试剂盒,其通过对 CSF 中 β 淀粉样肽 ($A\beta_{1-42}$)、磷酸化 Tau 蛋白 (181P)、总 tau 蛋白的单独或者联合检测对 AD 进行辅助诊断。该试剂盒已在欧盟以及美国上市,并且被认为是“有突破性的设备”。前期研究显示,Elecsys CSF 检测结果与 PET 间的一致性高达 90%;能够在早期识别认知下降的患者,是监测 MCI 转化为 AD 的有效预测方法。该检测试剂盒目前正在国内进行多中心临床试验。Elecsys[®] β -Amyloid (1-42) CSF、Elecsys[®] Phospho-Tau (181P) CSF 以及 Elecsys[®] Amyloid Plasma Panel (罗氏),也获得了突破性设备认证。值得注意的是,Elecsys[®] Amyloid Plasma Panel (淀粉样蛋白血液诊断产品)是首款获得 FDA“突破性医疗器械”认定的基于血液生物标志物的 AD 诊断方法,该方法测量人血浆中的 P-tau181 和 APOE4,能更好地识别需要进一步进行确证性检测的患者,进而建议采用 PET 或 CSF 检测确证。该检测目前也正在国内进行多中心临床验证。此外,前期国内学者发现一种经典瞬时受体电位通道 6 (transient receptor potential canonical, TRPC6) 基因编码的蛋白 TRPC6,其能阻碍底物 APP 与 γ 分泌酶结合,特异性抑制 $A\beta$ 的产生^[100],且 MCI 和 AD 患者的外周血细胞中 *TRPC6* mRNA 水平显著降低,有望成为 AD 早期诊断标志物^[101]。2021 至今,毫智生物 TRPC6 产品血液检测临床试验在国内多个认知障碍中心开展,目前已完成临床试验并正在申请上市。

4 AD 的防治及相关临床试验

4.1 AD 的社区预防

从认知正常到 AD 通常会经历 5 个状态^[102]:临

床前期、AD 源性 MCI (前驱期 AD)、轻度痴呆型 AD、中度痴呆型 AD 以及重度痴呆型 AD。由于目前 AD 的发病机制尚不明确,缺乏治愈 AD 的治疗手段,因此疾病一旦进展为 AD 将不可逆转^[103]。在疾病转归过程中,MCI 阶段被认为具有高度异质性。研究表明,MCI 患者可以逆转为认知正常状态^[104],因此在 MCI 阶段开展早期识别与干预是防治 AD 的有效策略。在疾病进展至需要临床介入之前,社区可充分发挥其作用,基于简单社区筛查-早期影响因素识别-非药物干预-照护者赋能的全流程模式,实现 AD 的早期预防。居民可以自行实施或由社区组织个体简单的认知功能筛查,早期识别可能的影响因素。若发现问题,将对患者提供简单的非药物干预或科普居家干预方式,同时通过照护者赋能提高 AD 老年患者的居家生活质量。

4.1.1 基于社区的简单认知筛查

普及可供老年人及其家庭自行筛查或由社区提供初步简单筛查方式,有助于提高 AD 早期症状的发现率,更早地发现认知障碍症状。目前使用较多的可应用于社区的简单自我筛查问卷包括 AD-8 及简易认知量表 (Mini-Cog) 等。WHO 也提出,先通过简单的记忆和定位测试筛查是否有认知减退,若发现认知衰退再进一步使用 MMSE 等量表评估认知能力^[105]。WHO 推荐的简单的记忆和定位测试包括 3 个问题:①记忆 3 个词;②时间和空间定向,如“今天是哪年哪月哪天”和“您现在在哪里”;③回忆 3 个词。如果老年人不能回答有关定向的 2 个问题之一或不能记住所有 3 个词语,则表明认知能力有可能下降,需要进一步评估。

AD-8 由华盛顿大学的 Galvin 等^[106]于 2005 年通过大规模的纵向队列研究所研发,是基于知情者认知障碍筛查工具,用于本人时效果亦同样良好,尤其是区分健康人与轻度认知功能障碍的患者^[107]。AD-8 简短、操作性强,包括判断力、爱好/活动、对话、记忆、财务等 8 个问题,选项为“是”“否”“不清楚”3 个选项,当选择“是”则记 1 分,当得分 ≥ 2 分时,则认为受试者为疑似认知功能障碍患者。AD-8 完成时间不过 3 min,十分灵活,在国外不少国家已证明其有效性,也将其用于社区等初级卫生机构的认知功能障碍筛查。AD-8 中文版在中国人群应用的信效度也已得到验证^[108]。

Mini-Cog 是由 Borson 等于 2000 年开发的用于鉴别认知功能损害存在与否的量表^[109],其是一款简短、快速、有效的筛查量表,仅包含 1 道单词记忆

-回忆的问题和画钟测试,用时不到 3 min。单词记忆-回忆问题主要提问受试者 3 个不相关的单词,并重复,再次于画钟测试后重复。画钟测试(CDT)是让受试者画钟,标上刻度,并标记提问中的时刻。若出现以下情况,则说明受试者可能存在认知功能障碍:①回忆起 0 个单词;②回忆起 1~2 个单词,但画钟测试不通过。国外的综述及实地研究显示,Mini-Cog 筛查在社区或全科诊所等初级卫生机构中有较高的预测价值,十分适用于社区环境的大规模筛查^[110],其在我国人群中的信效度也已得到验证^[111]。

4.1.2 基于社区的早期影响因素识别

MCI 状态有 3 种临床转归结局^[104]:①部分进展为 AD 与其他类型痴呆;②不进展,不好转,病情保持稳定;③逆转为认知正常状态。若在 MCI 状态对相关因素及早实施措施,可实现认知功能的逆转。老年人发生 MCI 的影响因素众多,复杂且分布维度多样,总体可分为社会人口学、生活方式、疾病和心理维度,根据影响因素是否可改变可分为如吸烟、饮酒、饮食^[112]、运动^[113]、高血压^[114]、糖尿病^[115]、高脂血症、社交^[116]、文化程度^[117]、社会经济水平^[118]、独居^[119]、抑郁^[120]、睡眠^[121]、社区环境因素^[122]、认知活动等可控因素^[123],以及年龄^[124]、性别^[125]和基因测定^[126]等不可控的因素。识别可能的影响因素,有助于社区定位重点风险人群,有针对性地开展筛查与非药物干预等预防手段,在疾病早期或未发病时预防认知功能的下降。

4.1.3 基于社区的非药物干预方式

在识别了可改变的危险因素后,针对性地开展非药物干预是预防认知功能恶化的有效措施。在社区可开展的非药物干预方式包括单一干预或联合干预。近年由于互联网技术的发展,基于计算机的认知训练或干预方式逐渐增多。

单一干预中最主要的干预方式为认知干预,其次是运动干预。认知干预形式分为认知训练、认知刺激和认知康复^[127]。认知刺激和认知康复针对轻到中度痴呆患者多见,在 MCI 老人中较少应用^[128]。认知训练的干预措施多样,通常要求干预对象完成特定的针对某一认知领域的任务,或教授一些记忆策略,如采用组织、分类、聚类、位置记忆法、视觉图像以及面孔-名称联想等策略,加强记忆训练。

运动干预手段主要集中在有氧运动、抗阻运动和心身运动等,涵盖有氧运动、抗阻训练、平衡训练的综合运动干预方式也较为多见。其中,有氧运动

是指全身大肌群参与的中等强度、动力性及周期性的运动,从而提高机体氧化代谢能力,达到改善肺的氧利用效率的目的,对于改善认知功能具有一定作用^[129]。抗阻运动的常见类型包括固定器械和自由重量训练,对于 MCI 的干预具有一定效果^[130]。固定器械训练是指按照组装好的器械路线进行运动,自由重量训练是指靠哑铃、杆铃、弹力带等运动器材独立完成的活动;心身运动则以缓慢的身体运动、全身伸展、放松、呼吸技巧和精神集中为特征,如太极、瑜伽和气功,社区内可开展如八段锦等的运动形式^[131]。

有条件的社区可在综合为老服务中心等老年人活动场地设置计算机或 VR 训练设备,通过互联网技术手段开展非药物干预。计算机认知训练的类型包括应用开发的计算机软件、日常生活情景的模拟和电子化的认知训练等。通过设置任务进行认知干预的计算机认知训练,主要能够改善 MCI 患者的记忆力、注意力、反应速度、沟通交流和执行功能^[60]。基于 VR 的认知训练模拟的场景一般为生活场景或游戏场景,要求干预对象按照游戏规则完成指定游戏任务,如虚拟的行走、赛车、赛艇等^[132]。更多研究将多种游戏场景结合起来,能够提高 MCI 老人的整体认知功能及注意力、记忆力和处理速度。还可以将生活场景与游戏场景进行结合,如模拟 ATM 取款和超市购物的生活场景,把记忆、执行功能、注意力、语言、定向力等认知评估融入虚拟游戏中,可以改善受试者的认知功能^[133]。

除单一干预方式外,社区内可综合多种干预方式,形成联合干预,为 MCI 老人提供多样干预形式和丰富干预环境,对其整体认知功能及多个认知领域有良好的改善效果。例如认知干预联合运动干预,将认知训练与运动训练相结合,两项训练可按顺序依次进行也可在双重任务模式下进行^[134]。基于计算机特别是 VR 进行认知干预并联合其他干预方式,也是很好的干预方法^[135]。可以借鉴目前国际上较为成熟的联合干预方式,例如芬兰预防认知障碍和残疾的老年干预研究(Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability study, FINGER)。这是第一个旨在预防认知障碍和痴呆的大型多领域干预研究,在芬兰进行的多中心、随机、对照试验,为期 2 年的干预包括营养指导、运动、认知训练和社会刺激,以及对代谢和血管危险因素的强化监测和管理。目前我国在山东开展的一项“山东阳谷老化与痴呆研究队

列”是“World Wide FINGERS Network”国际研究的五大创始项目之一,该研究进一步明确了AD相关的主要可控危险因素,包括血管危险因素(高血压、糖尿病、血脂异常和肥胖)和不良生活方式(吸烟、酗酒、缺乏运动和不良饮食习惯)。此外,继美国和欧盟等之后,中国脑计划于2021年正式启动,该计划拟通过建设“脑健康大数据平台(Brain Health Platform)”这一涵盖基因组学、影像学、症状学等多模态数据的平台,为我国的多种脑疾病的预防干预提供支撑。基于该计划平台的开展,社区内的干预模式也将进一步更新。

4.1.4 基于社区的照护者赋能

对于轻、中、重度AD患者,随着症状的逐渐加重,日常生活能力多受到损害。积极开展照护者赋能活动有利于提升照护者的护理技能,缓解其因长期照护所引发的不良情绪。目前我国AD患者的照护形式主要为居家照护^[5],相较于社区及机构照护,居家照护多由配偶或子女实施,缺少照护的专业性,且持续不间断的照护多造成照护者压力、抑郁、焦虑等不良情绪^[136]。

社区可充分发挥其紧密联系居民的特点,通过开展照护者赋能,在减轻照护者负担的同时提高其照护能力,有助于提高AD患者及其家庭的生活质量。可以从培训照护者及适老化改善居家照护环境入手,提高居家照护的效果,同时对家庭照护者提供心理和生理支持,减少其躯体及心理压力^[137]。

4.2 AD的治疗

目前已上市的AD治疗药物主要有多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、美金刚以及甘露酸钠胶囊(GV-971)等,均以改善AD临床症状为主。近年来,以AD疾病修饰疗法(disease modifying treatment, MDT)为靶向的新药,尤其是针对A β 和Tau蛋白的单克隆抗体等^[138],成为了抗AD治疗的研究热点。此外,神经调控治疗、中医药治疗等也进展迅速。但需要指出的是,目前AD相关临床研究的报告质量亟待提高,应严格按照CONSORT声明报告规范进行。临床研究的透明性(如临床试验的注册)、合适的样本量、足够的干预和随访周期、恰当的评估工具、随机方法的隐匿实施,盲法评估及安慰剂对照,参考文献的完整引用等,仍需要改进和提高。

4.2.1 A β 单抗治疗

A β 单抗药物是AD疾病修饰疗法的代表之一,其通过干预A β 的产生、聚集和清除,延缓早期

AD的发生、发展。近期,A β 单抗治疗AD的临床试验取得了重要进展^[139],以Aducanumab、Lecanemab为代表的A β 单抗药物在临床上相继获FDA批准上市,预示着A β 单抗在AD治疗领域的应用前景广阔。

4.2.1.1 Aducanumab

由渤健研发的Aducanumab(商品名Aduhelm)是首个以AD疾病修饰疗法为靶向的治疗药物,主要适用于轻度痴呆阶段的AD患者。2022年12月11日,王刚团队在瑞金海南医院首次采用Aducanumab单抗治疗轻度AD患者,实现了国内Aducanumab用于AD的首例临床治疗。Ⅲ期临床试验EMERGE研究显示,Aducanumab治疗78周后,主要临床终点临床痴呆评估量表-SB评分下降延缓22%,次要临床终点MMSE、ADAS-Cog13以及ADCS-ADL-MCI评分分别下降延缓18%、27%和40%,与对照组相比有显著差异,而在Ⅲ期ENGAGE研究中未达到主要及次要临床终点^[140]。淀粉样蛋白影像学异常相关性水肿是10 mg/kg剂量Aducanumab治疗中最常见的不良事件^[141]。

4.2.1.2 Lecanemab

2023年7月6日,Lecanemab(商品名Leqembi)正式获FDA批准用于治疗AD,成为全球第二款获FDA批准上市的A β 单抗药物。2024年1月,中国国家药品监督管理局正式批准Lecanemab(商品名乐意保)在中国上市。Lecanemab是一种小鼠单克隆抗体mAb158的人源化IgG1,可以选择性结合并清除脑内A β 原纤维。其Ⅱb期临床试验结果显示^[142],尽管12个月时未达到主要临床终点,但治疗18个月后,治疗组受试者脑内A β 蛋白沉积显著减少,并伴有认知评分结果的改善,治疗组AD复合评分下降速度比安慰剂组减缓了29.7%,其他3个关键终点下降幅度在26.5%到55.9%之间^[143]。其Ⅲ期临床试验Clarity AD结果显示,每2周通过静脉注射单剂量10 mg/kg的Lecanemab,从治疗后6个月开始,受试者的欧洲多维健康量表和阿尔茨海默病生活质量量表改变与对照组相比,有显著差异,至18个月时,Lecanemab组受试者上述2项量表评分较基线水平的下降与对照组相比分别减少49%和56%^[144]。治疗18个月后,治疗组主要结局指标临床痴呆评分总和和下降幅度减少27%,受试者脑内A β 蛋白沉积及认知评分下降均改善,但Lecanemab导致26.4%的受试者出现输液相关反应,12.6%出现水肿或渗出等淀粉样蛋白相关的影像

学异常^[145]。

4.2.1.3 Donanemab

2024 年 6 月 FDA 专家委员会通过了对 Donanemab 的上市前申请。作为最有可能今年获批的第三个 A β 单抗, Donanemab 是靶向脑内 A β 斑块特定表位(N 端第 3 位焦谷氨酸, N3pG)人源化 IgG1, 在其 III 期临床试验 TRAILBLAZER-ALZ 中, 接受 Donanemab 治疗 76 周的早期 AD 患者, 综合阿尔茨海默病评定量表评分的恶化程度显著低于安慰剂组, 同时脑内淀粉样蛋白斑块和 Tau 蛋白的负荷也得到显著改善^[146]。III 期临床试验 TRAILBLAZER-ALZ 2 结果提示^[147], 与对照组相比, Donanemab 延缓主要临床终点指标综合阿尔茨海默病评定量表评分下降达 35%, 关键次要终点指标临床痴呆评分下降延缓 36%, 且 Tau 病理程度为低或中度的受试者认知获益更大, 47% 处于疾病早期的 AD 患者在使用 Donanemab 后其 AD 临床症状未出现进一步加重。与其他同类单克隆抗体类似, Donanemab 的不良反应主要是淀粉样蛋白影像学异常相关性水肿。目前, Donanemab 已在国内完成 I 期临床试验(NCT05533411)招募, III 期 TRAILBLAZER-ALZ 5(NCT05508789)在国内的多中心临床试验正在招募中。

4.2.1.4 SHR-1707

SHR-1707 是首款由国内恒瑞医药主导开发的用于治疗早期 AD 的人源化抗 A β 单克隆抗体, 目前已在国内及澳大利亚健康人群中完成了 I 期临床试验。在 AD 患者中的 I b 期临床试验(NCT05681819)已在国内完成患者入组, 目前进入随访期, 同时 II 期临床试验(NCT06199037)现已开始招募。

4.2.2 神经调控治疗

基于 AD 病理生理学机制和神经调控技术的脑网络调节模式, 开发安全有效的神经调控技术为治疗 AD 提供了新的思路。随着近年来无创神经调控技术的发展, 神经调控技术不仅应用于改善 AD 患者认知功能, 其对 AD 患者精神症状、睡眠障碍的作用也受到广泛关注。

4.2.2.1 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)

1. 认知功能

接受 rTMS 治疗的中度至重度 AD 患者, 在功能 MRI 引导下使用高频 rTMS 刺激左侧顶枕区, 治疗 2 周后患者的 MMSE 得分和默认模式网络动态功能

连接幅度增高, MMSE 变化和默认模式网络动态功能连接幅度变化之间存在显著正相关, 但在 12 周的随访中差异无统计学意义^[148]。AD 患者接受 12 次 40 Hz 的 rTMS 刺激双侧角回后, MMSE、MoCA 及 ADAS-Cog 评分明显改善, 在 8 周随访时仍有认知功能改善, 其作用与调节伽马波振荡, 促进脑内局部、长程和动态连接有关^[149]。aMCI 患者经 rTMS 干预后, 情景记忆和 MoCA 分数提高, 右侧前丘脑束 FA 值增加, 且伴有丘脑亚区功能网络特性下降, 而 AD 患者未发现类似变化^[150]。为期 4 周的 5 Hz 双侧小脑 rTMS 治疗可显著促进 AD 患者多领域认知评分改善, 并与改变小脑节点和背外侧前额叶皮质、前扣带回和扣带皮层内在功能连接有关^[151]。

2. 精神症状

对伴有精神症状的 AD 患者分别采用高频(10 Hz)和低频(2 Hz)TMS 治疗^[152], 结果发现, 接受高频 TMS 治疗的患者, 2 周后的阿尔茨海默病行为病理学评定量表(the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, BEHAVE-AD)评分从基线的(16.77 \pm 5.98)分下降到(13.77 \pm 3.14)分, 经过 4 周治疗后, BEHAVE-AD 评分进一步降低到(10.21 \pm 1.68)分; 而低频治疗组的 BEHAVE-AD 评分在治疗前后差异无统计学意义。此外, 高频与低频 TMS 治疗组患者的血浆 A β 40、A β 42 水平在治疗前后均无改变。对中度至重度 AD 患者采用高频 rTMS 治疗 3 个月后, 与伪刺激组相比, 严重障碍测评分、NPI、临床医生总体改变印象均存在显著差异^[153]。此外, 右海马/后扣带回与额叶和枕叶皮层 2 个区域的静息状态多元功能连接水平可预测个体治疗的效果差异。

3. 睡眠障碍

AD 患者接受 rTMS 治疗 4 周后, 在 4 周和 8 周随访期间 PSQI 评分显著低于对照组, 分别平均降低 2.759 分和 2.879 分, ADAS-Cog 评分也有显著改善, 但 ADL 评分在 2 组之间差异无统计学意义^[154]。该研究不良事件主要包括头皮和皮肤不适(7.69%)、头痛(6.15%)和眼部抽搐(4.62%)。rTMS 对伴或不伴有睡眠障碍的 AD 患者认知功能均有改善, 且在伴有睡眠障碍的 AD 患者中, 认知水平的改善与睡眠相关网络活动的变化密切相关^[155]。

间歇性 θ 波脉冲刺激(iTBS)是 rTMS 的一种特殊形式。采用间歇性 θ 波脉冲刺激 AD 患者左侧背外侧前额皮质 2 周后, 治疗组的情景记忆分数改善

72.83%,在第10周随访中,得分改善47.24%;MoCA和MMSE评分在第2周分别增加了2.8分和2.3分,差异有统计学意义,而伪刺激组未见显著差异。基线时MMSE得分较高的患者,在第2周和第10周的情景记忆改善更为显著^[156]。此研究中有8名参与者报告了不良事件,包括5例患者出现头皮疼痛感(3例在干预组,2例在安慰组),2名干预组患者出现眼睑抽搐,1例安慰组患者出现耳鸣。所有不良事件都是可耐受的,并在干预停止后逐渐减轻,且没有记录到癫痫或癫痫发作。

4.2.2.2 经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)

tACS能够调节参与认知过程的神经振荡节律,从而改变皮质兴奋性、连接性,对学习、记忆等认知活动产生作用。轻度至中度AD患者每天进行20 min的40 Hz tACS干预,连续6周后,tACS组的MMSE和ADAS-Cog得分均显著高于基线水平,并伴随着血液中A β 40/A β 42比值变化,在治疗结束后12周,MMSE得分仍然显著高于基线,而ADAS-Cog得分基本回到基线水平^[157],未来仍需要开展大规模的临床试验,以评估tACS在AD治疗中的长期疗效。目前,40 Hz的tACS改善AD患者睡眠状况的临床试验正在进行中^[158]。

4.2.2.3 近红外光治疗

国内最近一项初步研究的结果显示,轻度至中度AD患者接受1 060~1 080 nm和800~820 nm近红外光治疗12周后,与基线相比,治疗组和对照组患者ADAS-Cog平均变化值分别为-3.1分和-1.3分,ADL平均变化值为-3.6分和3.1分,MMSE平均变化值为4.4和1.0,治疗组和对照组从基线到治疗12周变化超过4分的患者比例分别为ADAS-Cog(57%比29%)、ADL(29%比0)和MMSE(57%比14%)^[159]。在该研究中共有10名参与者出现23个不良事件,其中有5名参与者(50.0%)在干预组中出现10个不良事件,而5名参与者(50.0%)在对照组中出现了13个不良事件。2组间不良事件发生率无差异。不良事件的发生主要与参与者年龄较大或存在其他疾病有关。在干预组中未发生严重不良事件,也未报告与设备有关的严重不良事件、与不良事件相关的死亡或设备故障。

4.2.2.4 深部脑刺激

最近一项针对Meynert基底核的深部脑刺激小样本研究,采用20 Hz刺激频率,电压范围为2.0~3.0 V,脉冲宽度为90微秒。结果发现,治疗后AD

患者的MMSE评分在1个月随访时有改善,但3个月、6个月及12个月随访中,其MMSE及ADAS-Cog评分均未见改善。FDG-PET数据显示,海马网络、默认模式网络和额顶网络的FDG摄取略有下降(1.83%~2.62%),而突显网络则下降(4.66%),深部脑刺激状态下,海马网络和额顶网络之间变化与ADAS-Cog评分变化速度之间存在负相关^[160]。未来研究仍需进一步探讨间歇性刺激、伽马振荡调制的相位锁定和封闭环刺激等方法以提升疗效。

4.2.2.5 神经调控的联合治疗

rTMS联合tDCS对双侧角回区治疗4周和12周时,联合治疗组的NPI评分、MMSE评分及睡眠质量评分均显著优于单一治疗组和安慰剂组,且无明显不良反应^[161]。认知训练联合40 Hz rTMS治疗可使轻中度AD患者MMSE、MoCA及ADAS-Cog评分下降延缓,认知水平的改善与白质-灰质功能连接增强有关^[162]。此外,认知训练联合10 Hz rTMS干预轻中度AD患者4周后,受试者右侧小脑/斜坡、左侧舌回/楔叶和左侧扣带回fALFF升高,而左侧中央前回则出现fALFF降低,左侧舌回/楔叶和右侧小脑/斜坡fALFF增加与认知功能的改善相关^[163]。与单独tDCS刺激或认知干预组相比,连续2周左侧背外侧前额叶皮质阳极tDCS刺激联合认知干预后,AD患者联想记忆、NPI评分、ADL评分改善更显著,且与局部脑区间的功能连接异常相关,研究中所有患者均未出现明显不良反应^[164]。

值得注意的是,对于临床阶段应用神经调控技术治疗AD仍有诸多问题需要解决。临床疗效与刺激频率、刺激部位和刺激时间等参数密切相关。在临床研究中还需注意与刺激相关的不良反应以及相应的评估和记录,如头晕、头痛和皮肤感觉不适等。

4.2.3 干细胞及外泌体治疗

王刚等^[165]报告国际首个采用人脂肪来源间充质干细胞外泌体(allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes, ahaMSCs-Exos)经鼻给药治疗AD的临床试验。受试者被分配至低、中、高剂量3个不同剂量组,每周2次经鼻给予ahaMSCs-Exos,持续12周,并在第16、24、36和48周接受随访。与基线水平相比,中剂量组(4×10^8 微粒)在第12周时ADAS-cog评分下降2.33(1.19)分,MoCA基础版评分增加2.38(0.58)分,3组受试者A β 或tau沉积改变差异尚无统计学意义。中剂量组显示海马萎缩程度可能存在偏少趋势,有

待进一步临床试验探索验证。该试验无不良事件报告。

4.2.4 中医药疗法

肖天祯等^[166]用美金刚作为基础用药,观察花青素治疗 AD 的有效性,结果显示,花青素联合美金刚治疗组与安慰剂联合美金刚相比,治疗前后 MMSE、MoCA 及 ADAS-cog 评分差异有统计学意义。针灸联合多奈哌齐(5 mg/d)干预 12 周后,与对照组相比,治疗组 AD 患者 ADAS-cog 得分降低,干预后右侧楔前叶的 fALFF 变化值最大。基于右侧楔前叶的功能连接分析表明治疗组改变的功能连接主要位于双侧颞中回^[167]。此外,国内目前正在进行的中医药治疗 AD 的临床试验还有益智清心方、黄芪、养血清脑片、虎杖益智颗粒等中药,以及针灸、穴位电刺激联合音乐治疗、针刺联合认知训练等疗法。

4.2.5 其他

贾晶雅等^[168]发现,补充维生素 D₃(800 U/d)12 个月可改善 AD 患者的全智商、言语智商以及操作智商评分,并降低外周炎性因子白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平。一项探讨工作记忆训练、体育锻炼和二者联合治疗对轻度 AD 患者认知功能影响的随机对照研究提示,干预 6 周后,3 组患者的临床痴呆评估量表总分、情节记忆和词汇流畅度均有改善,但组间无差异,ADAS-Cog 评分无改变^[169]。音乐运动疗法能够改善患者 MMSE 评分和 NPI 评分,但较单独运动组无优势^[170]。园艺疗法可改善 AD 患者冷漠评估量表得分和 MMSE 评分,但生活质量评分和日常生活自理能力评分未见改善^[171]。将自立支援照护模式应用于养老机构 AD 患者,可提高患者功能独立性评定量表 FIM 评分、QoL-AD 评分和 Zarit 照顾者负担量表评分,不仅可提高患者生活质量,同时可降低照顾者负担^[172]。此外,降糖药司美格鲁肽、抗癫痫药拉考沙胺和左乙拉西坦改善 AD 患者认知的临床试验也在进行中。

5 AD 防治管理的公共卫生资源

世界人口老龄化正在加剧,中国的老龄化已经达到了一个较高的水平,并且呈现出加速发展的趋势。随着老龄化程度的加深,出现认知障碍的老年人口数量也在快速增长。

5.1 专病门诊现状及其服务提供

记忆门诊的开设旨在早期诊断、识别和治疗以

AD 为代表的认知功能障碍疾病,并提供相应的家庭护理教育和照料者培训等。记忆门诊的出现使得患者能够在较短时间内得到相对专业的诊治,并成为了具备健康教育、慢病监测等重要功能的临床诊疗单元^[173]。

自 20 世纪 90 年代以来,我国大中型城市的医院神经内科、精神科和老年科陆续开设了记忆门诊,名称从最初的“痴呆门诊”“阿尔茨海默病门诊”等改为目前多用的记忆门诊。截至 2022 年,我国已开设 273 家记忆门诊^[174]。记忆门诊可向自评量表异常的患者提供包括体格检查、专业神经心理测试、血液检查、影像学检查、电生理检查等检查项目,有条件的记忆门诊还可提供 CSF 检查、正电子发射断层显像、基因检测等辅助检查。完成对认知障碍及其严重程度的诊断及析因,并制定药物或非药物治疗方案。同时,上海市部分记忆门诊还与周边多家社区卫生服务中心建立了双向转诊通道,以方便患者进行就诊和随访。

据《2023 年中国阿尔茨海默病:事实与数据》^[8]的调研结果,近年来 AD 的认知率有了大幅提高,有 80% 的患者和家属能够识别 AD 的常见早期症状如记忆力减退等,患者的 1 年内就诊率为 32.6%,2 年就诊率为 71.6%,及时就诊率有了大幅提高(见图 16)。

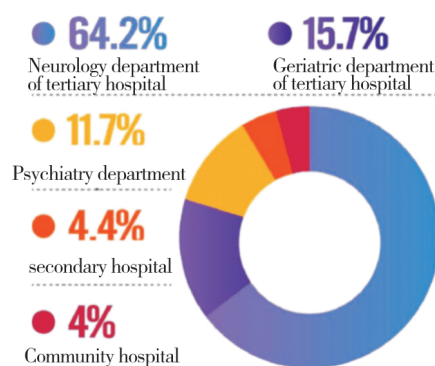


图 16 AD 患者就诊医院及科室^[8]

Figure 16 Hospitals and departments visited by AD patients

为了建立认知障碍疾病专科规范化的诊疗服务体系,提高各地认知障碍疾病诊疗服务水平,2022 年国家卫生健康委能力建设和继续教育中心发布了《关于开展核心高级认知中心遴选工作的通知》^[175]及《关于开展高级认知障碍诊疗中心和记忆障碍防治中心遴选工作的通知》,拟建立三级认知障碍诊疗中心,并在 5 年内实现亿级人群的认知功能筛查、评估、预防及管理工作,构建认知障碍疾病的三级预防及干预体系^[176],包括核心高级认知障

碍诊疗中心(三级甲等综合医院或三级甲等神经精神专科医院)、高级认知障碍诊疗中心(三级及以上的医疗卫生机构)以及记忆障碍防治中心(二级医院或社区卫生服务中心)。截至2023年5月,已建立核心高级认知中心23家,高级认知中心113家及记忆防治中心60家。同时有539家高级认知中心及375家记忆防治中心正在申报中。

5.2 政府支持及政策导向

5.2.1 政策支持

随着我国人口老龄化程度的不断加深,认知障碍的风险也不断攀升,现已上升为社会风险,并有着演化为国家风险的可能,国家与社会对以阿尔茨海默病为代表的认知障碍疾病的关注度也越来越高。中国政府在《健康中国2030规划纲要》中就已经提出要“加强老年痴呆症等疾病的有效干预”。2020年9月国家卫生健康委发布了《探索老年痴呆防治特色服务工作方案》,明确提出到2022年将试点地区“公众对老年痴呆防治知识的知晓率提高到80%”;要建立健全老年痴呆防治服务网络,“社区(村)老年人认知功能筛查率达80%”;“建立全科医生、志愿者、社工、心理治疗师等多学科协作的轻度认知障碍及老年痴呆诊疗与照护服务团队”。除此之外,国家卫生健康委员会正在开展《失智老人家庭照护指南》研究工作。2021年4月9日,为从源头上减少老年人失能及失智的发生,国家卫生健康委印发了《关于开展老年人失能(失智)预防干预试点工作的通知》,确定在13个省(区、市)开展老年人失能(失智)预防干预试点工作,并编制了《老年人失能(失智)预防干预试点技术方案》,内蒙古自治区、广东省主动加入试点。目前干预项目在15个省(区、市)的15个干预县(区、市)全面实施,全国1672个城乡社区启动了老年人心理关爱项目,并为58万名老年人提供心理与认知状况评估^[177]。2022年4月发布的《全国护理事业发展规划(2021—2025年)》^[178]中也提及要为失能、失智老人提供便捷、专业的医疗护理服务。《国家卫生健康委关于印发医养结合示范项目工作方案的通知》^[179]将失能失智老年人入住占比超过50%作为全国医养结合示范机构的创建条件。2023年6月,《国家卫生健康委办公厅关于开展老年痴呆防治促进行动(2023—2025年)的通知》^[180]的发布,标志着一项全国性老年痴呆防治行动的开展,从宣传教育,早筛查、早发现、早干预,医疗及照护者培训以及建立老年痴呆防治服务网络4个方面提出了要求。

上海市在《健康上海2030规划纲要》中提出要“促进健康老龄化,以需求为导向,建设全覆盖、整合型老年健康服务体系”“加强老年人健康管理,开展对老年常见慢性病、退行性疾病和心理健康问题的干预”等。《上海市深化养老服务实施方案(2019—2022年)》主要任务之一就是加强老年认知障碍照护服务。此外,上海发布了《关于在养老服务中加强老年认知障碍照护服务工作的通知》,提出“着力加强老年认知障碍机构照护、社区干预、社会宣教等工作,营造关注、关心、关爱认知障碍老年人的社会环境,提升老年认知障碍照护服务水平,推动养老服务高质量发展”,指出将下大力气新增认知障碍照护床位,截至2020年底,上海市已建成4999张认知障碍照护床位,到2022年全市将达到8000张认知障碍照护床位。2021年8月13日发布的《上海市民政事业发展“十四五”规划》再次强调了老年认知障碍管理及照护服务工作的重要地位,并指出“十四五”期间上海将继续开展认知障碍、抑郁等老年人常见精神障碍的预防、早期识别与干预,持续推进老年认知障碍友好社区试点,实现街镇全覆盖;继续推进养老机构内认知障碍照护床位的建设,至“十四五”末达到15000张床位。上海市自2019年起开展老年认知障碍友好社区建设试点,截至2023年已开展五批共220家街镇试点。2023年10月,为进一步规范老年认知障碍友好社区建设体系,上海市民政局制定了《老年认知障碍友好社区建设指南》这一地方标准,并于2024年1月1日正式实施^[181]。

政府对农村的处于特殊困境下的失能、失智老人提供了医疗、康复、娱乐、教育等多方面社会救助服务。全国老龄工作委员会等职能部门多次组织全国农村老年人口发展状况的专项调查,全面了解农村失能失智老年人的基本状况。

5.2.2 长期护理保险

长期护理保险自2016年起在15个城市开始试点^[182],并于2020年9月进一步扩大长期护理保险制度试点范围^[183],探索建立以社会互助共济的方式筹集资金,为长期失能、失智人员的基本生活照料和与基本生活密切相关的医疗护理提供资金或服务保障的社会保险制度。

截至2022年底,长期护理保险制度已覆盖49个城市,共1.69亿人参加了长期护理保险,累计享受待遇人数达195万,试点工作已取得阶段性成效^[184]。长期护理保险制度为符合标准的老年人提

供基本的护理服务,并通过长护险基金支付保险费用,按照护理等级按需提供差异化服务,高质、高效地解决了失能、失智老年人的日常护理及健康护理问题。

2021 年 8 月国家医保局下发了《长期护理失能等级评估标准(试行)》,要求各试点城市在两年内统一到《评估标准(试行)》上来,该标准对认知能力进行了评估,将认知能力与日常生活活动能力、感知觉与沟通能力一起作为一级指标等级,通过组合法来综合确定评估对象长期护理失能等级。主要从时间定向、人物定向、空间定向和记忆力 4 个方面对认知能力进行评估,明确了评估标准和实施对象,解决了各试点城市之间失能等级划分差异大而带来的异地使用和费用结算的困难。

目前只有 6 个试点城市(上海、上饶、成都、南通、青岛、广州)将失智人员纳入长期护理保险的保障范围,其中上海市将所有等级的失智人员均纳入保障范围,上饶及成都将重度失智人群纳入保障范围,南通及广州将中度及重度失智人群纳入保障范围。青岛同样纳入所有等级的失智人员,并为轻中度失智人员提供功能维护等训练和指导保障,预防和延缓失智^[185]。

大部分试点城市在服务机构内设失智照护专区来对失智老人提供服务,如青岛市将失智老年人纳入失智专区进行管理,并根据老年人的照护需要分别提供短期照护(喘息服务)、日间照护及长期照护^[186]。上海市设立的认知症床位单元,采取“小单元”的床位布局模式,这种模式的床位容纳能力较为灵活。另外,上海市更详细地规范了专区用房组成与配套设施,更好地满足了失智人员的护理需求^[187]。

长护险缓解了需要长期照料的认知症患者及其家庭的经济压力,显著降低了他们的经济负担。自试点实施以来,享受长护险的老人普遍对长护险的存在及其服务给予了充分的肯定。除了经济上的支持外,由于长护险上门提供护理的特点,长护险的护理员对认知症老人的服务也提升了家属的照料技巧。大多数家庭照护者原本对于如何照料认知症老人缺乏了解,也缺乏了解这些信息的渠道,而提供社区居家照护的护理员与家属之间的交流则成为了家庭照料者学习护理知识的快捷且正确的渠道。相较于普通的家政服务人员,经过专业培训的护理员在护理方面的技巧和能力更具专业性。为了更好地建立可持续的长护险制度,建议未

来长护险制度,应从制度框架、筹资机制、待遇保障要求、运行管理机制等多方面进一步完善。作为我国社会保障体系的重要组成部分,长护险需要逐步统筹以实现全民覆盖,进一步建立可持续的筹资机制,完善确定合理公平的待遇保障等,从而更充分地满足失能、失智人员的长期护理需求。

5.3 AD 的资源配置现况

5.3.1 医疗及养老机构资源配置

专科老年护理医院承担收治生活无法自理、已卧床或存在较多医疗问题、需要住院治疗的 AD 患者,上海市金山区及黄浦区均设置了以收治 AD 患者为主的老年护理医院,并积极探索与三级医院 AD 中心进行联动,以获取医疗技术指导,在如何控制 AD 患者的不安全事件发生概率,减少包括跌倒、走失、误吸、激越行为等^[188-190]在内的护理安全问题上做出了有益的尝试。

养老机构是专业化认知障碍服务的重要提供者,且部分养老机构划分出了失智照护专区,从建筑环境的规划设计、家具布置到日常的各项服务都更具有针对性,对于认知障碍患者来说更为友好和安全。北京的调查显示,机构中认知障碍照护专区床位的平均入住率比普通养老床位高 13.7%^[191]。近年来,浙江、上海、北京等地相继编制了认知障碍照护专区的建设规范、指南及服务标准等,如上海市 2018 年发布的《认知症照护床位设置工作方案(试行)》以及与其同步发布的《认知症照护床位设置指南》。浙江省发布认知障碍照护专区改造实施方案,要求遵循“单元式布局、居家型布置、功能化配套”原则设置床位,并在 2022 年全省新增认知障碍照护专区床位 6 000 张^[192]。

农村地区现有的养老机构主要有三类:老年社会福利院、养老院或老人院、老年公寓、护养院以及敬老院,主要接纳“三无”老人、“五保”老人等,提供生活起居、康复训练等多项服务。但目前农村养老机构数量严重不足,多数村镇仅有一所敬老院,并且仅提供水电、廉价饭菜和简陋的生活设施,文化娱乐等设施匮乏,缺乏对老年人精神健康的关注^[193]。

5.3.2 社区及居家资源配置

随着我国养老服务体系的进一步扩大,社区和居家照护的重要性逐渐凸显。在 2016 年启动的全国居家和社区养老服务改革试点中,上海长宁区提出了从筛查、社区干预管理、家庭照护支持、医疗服务支撑和机构照护保障的全流程认知障碍照护服务体系。

在认知障碍疾病的防治过程中,不同的医疗和养老机构有不同的定位功能,对于社区卫生服务中心来说,应该负责进行初步的筛查和干预,由养老院、护理员、社区日间照护中心、长者照护之家等负责患者的护理照料。除此之外,社区也应承担起对认知障碍疾病患者和家庭的健康教育工作,积极开展认知障碍老人的健康干预项目和互动体验式公益活动,传播帮助延缓和预防认知症的知识,提高社区公众对认知症的认识。

认知症友好社区是社区关注认知障碍老人的重要一步,2020年起青岛市启动延缓失能失智工作,深入90个社区开展延缓失能失智理念及方法宣教,截至2022年底共建立21个“认知症友好社区”^[194]。上海市自2019年起启动认知障碍友好社区建设试点项目,截至2022年底已有170个街镇参与建设,结合各自社区的特点和老年人群的需求,开展“健康教育”,普及认知障碍知识,提高社区居民对老年认知障碍的正确认识;通过开展“风险测评”,掌握本社区老年认知障碍人群的基础情况,从而进一步实施“早期干预”,为认知障碍老年人提供非药物干预训练和早期照护服务;同时通过为认知障碍老年人家庭提供心理慰藉、能力提升和喘息服务等各种方式,提供“家庭支持”;各街道还将依托社区综合为老服务中心等设施,建立“社区老年认知障碍支持中心”,发挥平台作用,合理配置资源,建立健全老年认知障碍友好支持网络,形成社区长效支持机制。

社区卫生服务中心应该是防治认知障碍的第一道关卡,起到初步筛查认知功能以及上下转诊的作用。目前,上海市黄浦区豫园社区卫生服务中心建立了一套集脑健康体检筛查-社区记忆门诊-日常管理及康复锻炼-护理病房-安宁疗护病房等全流程介入管理为一体的“豫园模式”,体现了社区卫生服务中心在认知障碍防治中不可或缺的作用。作为上海市首家社区认知障碍门诊,豫园社区卫生服务中心率先将脑健康筛查融合到社区65岁及以上老年人免费健康体检中。对于筛查结果异常的人群,提供全链条的干预管理体系,包括转介门诊、转诊上级、康复、针灸、认知训练课程等,并根据病情需要提供住院照护治疗。目前,中心与瑞金医院、黄浦区精神卫生中心、顾下裘莉养老院四方合作联动,转会诊畅通,能为不同认知障碍水平的居民提供精准医疗。

5.3.3 非政府组织资源配置现状

非政府组织包括志愿者、公益组织和其他社会

热心人士等,在认知障碍疾病的防治中起到越来越重要的作用,与政府机构和社区共同开展各类知识宣教、培训等活动。如2013年开始,上海市长寿街道组织公益机构开办全市第一个记忆学堂,累计开课超过720次,有效服务人群超过14 400人次;2017年,剪爱公益和长寿路街道率先在上海启动了全国第一个认知障碍友好社区服务的“五年计划”,目前已经成为上海建设认知症友好社区服务体系过程中的品牌项目。

5.3.3.1 志愿者组织

志愿者组织的关心和慰问对于认知障碍老人来说非常重要,能让他们感受到社会的温暖,能帮助他们改善心理健康,逐步走出困境。现有的志愿者组织主要包括学生组织和社区居民组织。据调查发现,当前的志愿组织成员主要是学生和低龄老人,通过电话或定期上门的形式为老人及其家庭提供帮助,如聊天、打扫、量血压以及健康知识宣讲等。如三久社工组织建立了一支5人左右的认知障碍友好社区关爱小分队,为上海市浦东新区万祥镇的认知障碍老年人提供入户关爱及家庭支持,并作为社区及居民间信息沟通的桥梁,及时向认知症支持中心反馈认知障碍老年人家庭的痛点、难点^[195]。上海交通大学医学院附属瑞金医院志愿者服务基地的“广慈家园瑞健认知科普志愿服务团队”,志愿者通过下社区、进家庭开展疾病筛查及科普宣传活动,达到“早预防、早发现、早诊断、早治疗”的目标。该团队还获得了上海市志愿服务公益基金会的资助。

5.3.3.2 其他公益组织

中国健康促进基金会在2020年启动了“老年认知功能健康管理公益项目”,首批试点在上海、杭州、长春、银川和南昌开展,针对认知功能下降的老年人群进行筛查和健康管理,并建立社区认知功能健康管理中心^[196]。同年,中国健康促进基金会启动了全国首个认知功能筛查公益活动,在全国超过30个省的连锁药店开展全民认知功能免费科普及评估。

上海市老龄化程度严重,认知障碍人群较多,越来越多的公益组织开始关注认知障碍。自2012年起,上海市逐渐出现了专门关注认知障碍老年人的公益组织,2018年对上海市认知障碍照护机构的调查发现,3家致力于认知障碍预防与早期干预的非营利性社会服务机构(民办非企业),为社区认知障碍患者及其家庭提供专业化的社会支持性服

务,主要是在民政局、街道和社团组织等支持下,致力于认知障碍社区教育、早期筛查与干预、照料者支持等健康促进工作,参与认知症友好社区试点建设,这种状况呈现了社会服务工作在认知障碍服务领域的专业化发展趋势。如上海尽美长者照护中心,致力于为失智人群提供全方位的帮助,迄今为止举办了多场认知障碍主题沙龙、认知干预训练等活动,为认知障碍老年人及其家属提供了一个有效的信息交流和社交平台。上海剪爱公益发展中心也一直关注老年人的记忆健康,从2013年起便在各个社区开展“防失智手工剪纸”活动,通过简单的剪纸活动锻炼老人们的动手能力,同时也是一个老年人能够相互交流沟通的社交平台。

2020年成立的太保蓝基金会是由中国太平洋保险发起的,专门聚焦认知障碍的公益基金会,其围绕“守护记忆”主题启动了一系列的公益项目。2021年1月启动了首个公益项目“守护记忆,万千百十”,由“万计划”(30万人早期筛查)、“千计划”(3000人专业实训)、“百计划”(500个智能体验场景打造)和“十计划”(30个特色主题活动)四大领航项目组成。2022年8月启动的“守护记忆·关爱老劳模脑健康公益行动”,为上海市退休老劳模提供脑健康专属服务。太保蓝通过认证守护记忆爱心使者,邀请认知障碍领域专家开展爱心使者系列专题直播及脑健康公益讲堂,编写守护记忆系列丛书,提高公众对认知障碍的认知及关心。截至2022年底,已完成50766例认知症初筛及1503例认知症精筛,完成了对全市500名认知障碍服务人员的培训。基金会的438名志愿者已累计服务1485h。

5.3.3.3 自助组织

自助组织主要由失智老人的家属和照顾者自发组成,通过微信等社交平台和参与社区活动等线上线下结合的方式为老人们提供帮助。对于有认知障碍老人的家庭来说,负责照料老人的家属也承担了很多生活和心理上的压力,自助组织为这些照顾者们提供了互相交流和倾诉的平台,能够在相互交流的过程中互相学习,或是倾诉苦恼,形成一种抱团取暖的氛围。

5.4 互联网技术支撑现况

5.4.1 “互联网+”政策支持

互联网医院是“互联网+医疗”在卫生行业的新应用,是以互联网为载体和技术手段的健康医疗服务平台,可以优化就医流程,让医疗体验更加

便捷、智能和人性化。2011年至2020年3月,国务院、国家卫生健康委、国家医保局以及地方相关政府部门共发布了110条互联网医疗相关政策,其中互联网医院在贵州和银川从2015年开始发布试点政策。2018年,国务院办公厅发布《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》,明确了互联网医疗的服务边界,国家卫生健康委和国家中医药管理局组织制定的《互联网诊疗管理办法(试行)》《互联网医院管理办法(试行)》《远程医疗服务管理规范(试行)》等3个文件中进一步明确了互联网医院线上与线下业务的开展。其中线上业务包括分诊导诊、会诊、转诊、预约挂号、远程医疗(包括视频问诊、电话问诊、图文问诊、电子处方、划价缴费、诊疗报告查询)、用药指导、健康咨询、院后随访、慢病管理及签约家庭医生等;线下服务包括为患者提供在互联网医院的视频问诊场所、健康咨询、依托药品零售企业进行药品销售和派送等服务,以及与线下医疗机构建立合作关系后开展的各种医疗服务。2022年11月国家卫生健康委发布的《“十四五”全民健康信息化规划》中提出,要将深化“互联网+医疗健康”服务体系作为“十四五”期间的八大主要任务之一。

结合目前认知障碍诊疗和照护服务情况的需求,可以发现,互联网医疗平台的蓬勃发展,为认知障碍的预防、筛查、诊治、康复、照护和支持、关爱等全程化的服务体系的搭建赋能,借助互联网医院这一平台,突破以往医疗、养护机构物理空间和时间上的局限,有效连接线上线下,显著提升服务效率,并为认知障碍患者和照护者提供便捷可及、科学合理的指导,减轻二者的精神压力,为认知障碍的防治工作和服务体系的进一步完善建立提供了可能性。

5.4.2 互联网医疗实例——以中国老年保健协会阿尔茨海默病分会(ADC)记忆门诊地图和上海脑健康联盟认知地图为例

ADC是目前国内最大的专门从事老年痴呆宣传教育公益组织、国际阿尔茨海默病协会中国国内唯一正式成员,自2021年9月开始,ADC与百度地图合作发布了记忆门诊地图,涵盖全国270余个记忆门诊的具体位置和简介,为AD患者及其家属就诊和治疗提供专业门诊检索便利。目前,记忆门诊地图2.0版也已更新上线。新本记忆门诊地图收录的记忆门诊已达660个,帮助有记忆问题的老人更方便找到身边最近的门诊进行认知功能筛查。

“记忆门诊地图”公益项目面向大众免费开放,使用者通过百度地图APP,搜索“记忆门诊地图”,或在微信搜索“记忆门诊地图”,就可以找到身边最近的门诊。

上海市脑健康联盟由上海市医学会全科分会联合互联网医院具体实施,由本市141家相关机构共同组建而成。上海市脑健康联盟主要有三大任务,一是提升本市认知障碍的临床诊疗水平。联合本市专业医疗机构,在预防、筛查、诊断、治疗、康复等方面形成分级诊疗网络,规范认知障碍患者院内治疗及院外的长期管理,构建完善的院内外防治管理体系,遵循“社区首诊,双向转诊,急慢分治,上下联动”的原则,做到“早预防、早诊断、早治疗”,提高疾病的检出率和治疗有效率,整体提升本市的规范防治水平。二是提高本市认知障碍患者的照护水平。通过加强医疗卫生与民政养老机构的协作融合,加强互通连接,从个人层面,使照护者更易获得专业的帮助,加强专业宣教和培训,提升照护能力。从机构层面,更易获得医疗专业的保障支撑,提高照护机构的数量与质量,通过建立联盟,提升整个行业的服务水平。三是增效赋能,以互联网医院平台为载体和抓手,打破时间和地域的局限,全面构建线上线下一体化防治照护体系。通过认知地图2.0版在线上发布,建立互联网医院专病平台,整体展示全市包含部分长三角地区的专业医疗和照护机构,全面实现分级诊疗、药物配送、科普培训、养老照护、护理康复、心理疏导、法律援助等功能,方便居民,并通过互联网媒体矩阵传播运营的方式,整体展示宣传,提升全社会对于该疾病的认知水平和全民健康理念。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国民政部.《2022年度国家老龄事业发展公报》发布[EB/OL].(2022).<https://www.mca.gov.cn/n152/n166/c1662004999979996644/content.html>
Ministry of Civil Affairs, People's Republic of China. The Communiqué on the Development of the National Cause for Aging in 2022 was released [EB/OL]. (2022). <https://www.mca.gov.cn/n152/n166/c1662004999979996644/content.html>
- [2] REN R, QI J, LIN S, et al. The China Alzheimer Report 2022[J]. Gen Psychiatr,2022,35(1):e100751.
- [3] 任汝静,殷鹏,王志会,等.中国阿尔茨海默病报告2021[J].诊断学理论与实践,2021,20(4):317-337.
REN R J, YIN P, WANG Z H, et al. China Alzheimer Disease Report 2021[J]. J Diagn Concepts Pract,2021,20(4):317-337.
- [4] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet,2019,394(10204):1145-1158.
- [5] 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.
- [6] 阿尔茨海默病防治协会.2023中国阿尔茨海默病数据与防控策略[EB/OL].(2024).http://www.caad.org.cn/art/2024/1/23/art_44_346496.html
Alzheimer's Disease Prevention Association. 2023 Data and prevention strategies of Alzheimer's disease in China[EB/OL]. (2024). http://www.caad.org.cn/art/2024/1/23/art_44_346496.html
- [7] 健康中国行动推进委员会.健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL].(2019).https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm
Healthy China Action Promotion Committee. Healthy China Initiative (2019-2030) [EB/OL]. (2019). https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm
- [8] XIAO J, LI J, WANG J, et al. 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures[J]. Human Brain,2023.
- [9] Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440):2204-2256.
- [10] Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) Data Resources [EB/OL]. <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2021>
- [11] SLOT R E R, SIKKES S A M, BERKHOF J, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia [J]. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association,2019,15(3):465-476.
- [12] Alzheimer's disease [EB/OL]. <https://www.dementia.org.au/about-dementia/alzheimers-disease>
- [13] AVAN A, HACHINSKI V. Global, regional, and national trends of dementia incidence and risk factors, 1990-2019: A Global Burden of Disease study[J]. Al-

- zheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 2023, 19(4): 1281-1291.
- [14] CHANDRA A, DERVENOULAS G, POLITIS M, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Neurol, 2019, 266(6): 1293-1302.
- [15] RADIOLOGY. C S O. Chinese Expert Consensus on MR Detection Standards for AD[J]. 2019, 53(8).
- [16] WEI M, SHI J, NI J, et al. A new age-related cutoff of medial temporal atrophy scale on MRI improving the diagnostic accuracy of neurodegeneration due to Alzheimer's disease in a Chinese population[J]. BMC Geriatr, 2019, 19(1): 59.
- [17] ASSOCIATION. A S D B O C A W. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia (2020 edition)[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2021, 40(3).
- [18] 王刚, 吕发金. 痴呆及相关认知障碍的神经影像学诊断流程建议[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(6): 684-686.
- WANG G, LV F J. Advice on diagnostic process of neuroimaging in dementia and cognitive impairment[J]. J Chongqing Med Univ, 2017, 42(6): 684-686.
- [19] NG A S L, WANG J, NG K K, et al. Distinct network topology in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 13.
- [20] BRIER M R, THOMAS J B, SNYDER A Z, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression[J]. J Neurosci, 2012, 32(26): 8890-8899.
- [21] WHITWELL J L, JONES D T, DUFFY J R, et al. Working memory and language network dysfunctions in logopenic aphasia: a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(3): 1245-1252.
- [22] GREICIUS M D, SRIVASTAVA G, REISS A L, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [23] KHAZAEI A, EBRAHIMZADEH A, BABAJANI - FEREMI A. Identifying patients with Alzheimer's disease using resting-state fMRI and graph theory[J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(11): 2132-2141.
- [24] PISTONO A, SENOSSI M, GUERRIER L, et al. Language Network Connectivity Increases in Early Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(1): 447-460.
- [25] RATHORE S, HABES M, IFTIKHAR M A, et al. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages[J]. Neuroimage, 2017, 155: 530-548.
- [26] HAACKE E M, CHEN Y, UTRIAINEN D, et al. Strategically Acquired Gradient Echo (STAGE) imaging, part III: Technical advances and clinical applications of a rapid multi-contrast multi-parametric brain imaging method[J]. Magn Reson Imaging, 2020, 65: 15-26.
- [27] JACK C R, JR, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 2018, 14(4): 535-562.
- [28] Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease: Alzheimer's Association Workgroup. <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp#drafts> [J].
- [29] 陈永洪, 曾进胜. 以 β 淀粉样蛋白为靶点治疗阿尔茨海默病的临床药物试验研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(03): 315-9.
- CHEN Y H, ZENG J S. Progress of clinical drug trials targeting amyloid beta in the treatment of Alzheimer's disease[J]. J Int Neurol Neurosurg, 2018, 45(3): 315-319.
- [30] MEDICINE. C S O N. A brief report on the results of the national survey of nuclear medicine in 2020[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020, 40(12): 747-749.
- [31] 韩璿, 管一晖, 郭起浩, 等. 阿尔茨海默病 18F-AV45 PET 脑显像的操作技术和临床应用[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1): 2-7.
- HAN Y, GUAN Y H, GUO Q H, et al. Operation technology and clinical application of 18F-AV45 PET imaging in Alzheimer's disease[J]. Chin J Neuromedicine, 2021, 20(1): 2-7.
- [32] 常燕, 杨晖, 姚树林, 等. 视觉定性评估法与半定量分析法在 18F-florbetaben β -淀粉样蛋白显像中的准确性比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(1): 23-7.
- CHANG Y, YANG H, YAO S L, et al. Comparative analysis of the accuracy of visual qualitative assessment and semi-quantitative analysis in 18F-florbetaben β -amyloid imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(1): 23-27.
- [33] CHANDRA A, VALKIMADI P E, PAGANO G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40(18): 5424-5442.

- [34] KANTARCI K, LOWE V J, CHEN Q, et al. β -Amyloid PET and neuropathology in dementia with Lewy bodies [J]. *Neurology*,2020,94(3):e282-e291.
- [35] MCCARTER S J, LESNICK T G, LOWE V, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy Pathology and Its Association With Amyloid- β PET Signal[J]. *Neurology*,2021,97(18): e1799-e808.
- [36] 陈怡静, 葛璟洁, 鲁佳荧, 等. 阿尔茨海默病患者脑内基于[18F]-APN-1607 PET显像的tau蛋白沉积与脑皮质萎缩的相关性研究[J]. *中国临床神经科学*,2021,29(4):380-386.
CHEN Y J, GE Y J, LU J Y, et al. Correlation between [18F]-APN-1607 PET Imaging of tau Protein Deposition and Cortical Atrophy in Alzheimer's Disease Patients[J]. *Chin J Clin Neurosci*,2021,29(4):380-386.
- [37] 李明, 鲁佳荧, 李玲, 等. [(18)F]-APN-1607 PET在痴呆患者脑内tau蛋白显像中的初步临床应用 [J]. *中国临床神经科学*,2020,28(5):488-493.
LI M, LU J Y, LI L, et al. Preliminary clinical application of [(18)F]-APN-1607 PET in imaging tau protein in the brain of dementia patients[J]. *Chin clin neuroscience*,2020,28(5):488-493.
- [38] OSSENKOPPELE R, SMITH R, MATSSON - CARLGREN 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 neurology*,2021,78(8):961-971.
- [39] MAYBLYUM D V, BECKER J A, JACOBS H I L, et al. Comparing PET and MRI Biomarkers Predicting Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer Disease[J]. *Neurology*,2021,96(24):e2933-e2943.
- [40] GAN J, SHI Z, ZUO C, et al. Analysis of positron emission tomography hypometabolic patterns and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia syndromes [J]. *CNS neuroscience & therapeutics*,2023.
- [41] XU X, RUAN W, LIU F, et al. Characterizing early-onset Alzheimer disease using multiprobe PET/MRI: An AT(N) framework-based study[J]. *Clinical nuclear medicine*,2023,48(6):474-482.
- [42] DUAN J, LIU Y, WU H, et al. Broad learning for early diagnosis of Alzheimer's disease using FDG-PET of the brain[J]. *Frontiers in neuroscience*,2023,17:1137567.
- [43] 王刚. 痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册 [M]. 北京:科学出版社,2014.
WANG G. Manual of the Neuropsychological Assessment Scale for Dementia and Cognitive Impairment[M]. Beijing: Science Press,2014.
- [44] KATZMAN R, ZHANG M Y, OUANG YA Q, et al. A Chinese version of the Mini- Mental State Examination; impact of illiteracy in a Shanghai dementia survey[J]. *J Clin Epidemiol*,1988,41(10):971-978.
- [45] 彭丹涛, 许贤豪, 刘江红, 等. 简易智能精神状态检查量表检测老年期痴呆患者的应用探讨 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*,2005,12(4):187-190,211.
PENG D T, XU X H, LIU J H, et al. Discussion on Application of MMSE for Senile Dementia Patients [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*,2005,12(4):187-190,211.
- [46] FANG R, WANG G, HUANG Y, et al. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination - revised for screening mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Dementia and geriatric cognitive disorders*,2014,37(3/4):223-31.
- [47] 温洪波, 张振馨, 牛富生, 等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究[J]. *中华内科杂志*,2008,47(1):36-39.
WEN H B, ZHANG Z X, NIU F S, et al. The application of Montreal cognitive assessment in urban Chinese residents of Beijing[J]. *Chin J Intern Med*,2008,47(1):36-39.
- [48] CHEN K L, XU Y, CHU A Q, 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.
- [49] CHEN H H, SUN F J, YE H T L, et al. The diagnostic accuracy of the Ascertain Dementia 8 questionnaire for detecting cognitive impairment in primary care in the community, clinics and hospitals: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fam Pract*,2018,35(3):239-246.
- [50] 孟秋艳, 尹惠茹, 王硕, 等. 老年轻度认知障碍患者计算机化认知筛查测试的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2019,54(7):1023-1027.
MENG Q Y, YIN H R, WANG S, et al. Research progress of computerized cognitive screening test in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. *Chin J Nurs*, 2019,54(7):1023-1027.
- [51] 蒋平静, 谭小林, 于婷婷, 等. 基于电子化的痴呆与认知障碍早期识别筛查和诊断流程的探讨[J]. *阿尔茨海默病及相关病*,2021,4(2):116-120.
JIANG P J, TAN X L, YU T T, et al. Application of early recognition screening and diagnostic scale of dementia and cognitive impairment based on electronization[J]. *Chin J Alzheimer's Dis Relat Disord*,2021,4(2):116-120.
- [52] WANG H L, TANG R, REN R J, 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.
- [53] GEISLER B P, AGBAVOR F, LIANG H. Predicting dementia from spontaneous speech using large language

- models[J]. PLOS Digital Health,2022,1(12):e0000168.
- [54] LIU N, LUO K, YUAN Z, et al. A transfer learning method for detecting Alzheimer's disease based on speech and natural language processing [J]. Front Public Health,2022,10:772592.
- [55] 玄令美, 颢孙雯, 陈梦婷, 等. 虚拟现实技术在老年痴呆患者中的研究进展[J]. 护理学报,2019,26(3):17-19.
- XUAN L M, ZHUAN S W, CHEN M T, et al. Research progress of virtual reality technology in senile dementia patients[J]. J Nurs,2019,26(3):17-19.
- [56] 中国老年学和老年医学学会脑认知与健康分会, 中国老年医学学会认知障碍分会, 中国医师协会神经内科医师分会, 等. 中国数字化记忆门诊临床应用指南[J]. 中华医学杂志,2023,103(1):1-9.
- Brain Cognition and Health Branch of Chinese Gerontology and Geriatrics Society, Cognitive Disorders Branch of Chinese Geriatrics Society, Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese clinical practice guidelines for digital memory clinic[J]. Natl Med J Chin,2023,103(1):1-9.
- [57] STRICKER N H, LUNDT E S, EDWARDS K K, et al. Comparison of PC and iPad administrations of the Cogstate Brief Battery in the Mayo Clinic Study of Aging: Assessing cross-modality equivalence of computerized neuropsychological tests[J]. Clin Neuropsychol, 2019, 33(6): 1102-1126.
- [58] DWOLATZKY T, DIMANT L, SIMON E S, et al. Validity of a short computerized assessment battery for moderate cognitive impairment and dementia[J]. Int Psychogeriatr,2010,22(5):795-803.
- [59] 谢海群, 王玉凯, 黄淑云, 等. 计算机自适应认知障碍筛查系统的构建[J]. 中国老年保健医学,2017,15(4): 30-32.
- XIE H Q, WANG Y K, HUANG S Y, et al. Development of a Computerized Adaptive Testing System For Cognitive Impairment Screening[J]. Chin J Geriatr Care,2017, 15(4):30-32.
- [60] WONG A, FONG C H, MOK V C, et al. Computerized Cognitive Screen (CoCoSc): A Self-Administered Computerized Test for Screening for Cognitive Impairment in Community Social Centers[J]. J Alzheimers Dis,2017,59 (4):1299-306.
- [61] 邹俊文, 滕奇志, 熊瑶, 等. 老年认知障碍多维度评估系统[J]. 计算机系统应用,2023,32(3):142-149.
- ZOU J W, TENG Q Z, XIONG Y, et al. Multidimensional Assessment System of Geriatric Cognitive Impairment[J]. Comput Syst Appl,2023,32(3):142-149.
- [62] MULDER C, VERWEY N A, VAN DER FLIER W M, et al. Amyloid-beta(1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease [J]. Clinical chemistry,2010,56(2): 248-53.
- [63] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J]. 中华老年医学杂志,2021,40 (3):269-283.
- TIAN J Z, XIE H G, WANG L N, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia(2020)[J]. Chin J Geriatri,2021,40(3):269-283.
- [64] BJERKE M, ENGELBORGH S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3): 1199 - 1209.
- [65] OSSENKOPPELE R, VAN DER KANT R, HANSSON O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials[J]. The Lancet Neurology,2022,21(8):726-734.
- [66] BOUWMAN F H, FRISONI G B, JOHNSON S C, et al. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: From rationale to ratios[J]. Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands),2022,14(1):e12314.
- [67] 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):712-22.
- [68] PALMQVIST S, TIDEMAN P, CULLEN N, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho - tau combined with other accessible measures[J]. Nature medicine,2021,27(6):1034-1042.
- [69] XIAO Z, WU W, MA X, et al. Plasma A β 42/A β 40 and p-tau181 Predict Long-Term Clinical Progression in a Cohort with Amnesic Mild Cognitive Impairment[J]. Clinical chemistry,2022,68(12):1552-1563.
- [70] HANSSON O, EDELMAYER R M, BOXER A L, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease [J]. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association,2022,18(12):2669-2686.
- [71] KARIKARI T K, ASHTON N J, BRINKMALM G, et al. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility[J]. Nature reviews Neurology,2022,18(7):400-418.
- [72] ASHTON N J, JANELIDZE S, MATTSOON - CARLGREN N, et al. Differential roles of A β 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring[J]. Nature medicine, 2022, 28(12): 2555-2562.
- [73] MILÀ - ALOMÀ M, ASHTON N J, SHEKARI M, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amy-

- loid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Nature medicine*, 2022, 28(9): 1797-1801.
- [74] MOSCOSO A, GROTHE M J, ASHTON N J, et al. Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Brain*, 2021, 144(1): 325-339.
- [75] MIELKE M M, DAGE J L, FRANK R D, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community[J]. *Nature medicine*, 2022, 28(7): 1398-1405.
- [76] SIMRÉN J, ANDREASSON U, GOBOM J, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5-90 years[J]. *Brain communications*, 2022, 4(4): fcac174.
- [77] SMIRNOV D S, ASHTON N J, BLENNOW K, et al. Plasma biomarkers for Alzheimer's Disease in relation to neuropathology and cognitive change[J]. *Acta neuropathologica*, 2022, 143(4): 487-503.
- [78] KOINI M, PIRPAMER L, HOFER E, et al. Factors influencing serum neurofilament light chain levels in normal aging[J]. *Aging*, 2021, 13(24): 25729-38.
- [79] BENEDET A L, MILÀ-ALOMÀ M, VRILLON A, et al. Differences Between Plasma and Cerebrospinal Fluid Glial Fibrillary Acidic Protein Levels Across the Alzheimer Disease Continuum[J]. *JAMA neurology*, 2021, 78(12): 1471-1483.
- [80] SIMRÉN J, WENINGER H, BRUM W S, et al. Differences between blood and cerebrospinal fluid glial fibrillary Acidic protein levels: The effect of sample stability [J]. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 2022, 18(10): 1988-1992.
- [81] STOCKER H, BEYER L, PERNA L, et al. Association of plasma biomarkers, p-tau181, glial fibrillary acidic protein, and neurofilament light, with intermediate and long-term clinical Alzheimer's disease risk: Results from a prospective cohort followed over 17 years[J]. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 2023, 19(1): 25-35.
- [82] OECKL P, ANDERL-STRAUB S, VON ARNIM C A F, et al. Serum GFAP differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal dementia and predicts MCI-to-dementia conversion[J]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2022.
- [83] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 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. 前驱期阿尔茨海默病的简易筛查中国专家共识 (2023 年版)[J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(5): 433-444.
- Dementia and Cognitive Disorders Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cognitive Disorders Professional Committee, Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on brief screening of prodromal Alzheimer's disease (2023)[J]. *Chin J Neuromedicine*, 2023, 22(5): 433-444.
- [84] 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.
- [85] LIANG X, FU Y, CAO W-T, et al. Gut microbiome, cognitive function and brain structure: a multi-omics integration analysis[J]. *Translational Neurodegeneration*, 2022, 11(1).
- [86] 王蓉, 何静. 笃行致远, 磨剑十年——我国阿尔茨海默病早期筛查中的尿液生物标志物研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(10): 685-690.
- WANG R, HE J. Study on urine biomarkers in early screening of Alzheimer disease in China[J]. *J Neuroscience Ment Health*, 2022, 22(10): 685-690.
- [87] JIA L, QIU Q, ZHANG H, et al. Concordance between the assessment of A β 42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid[J]. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 2019, 15(8): 1071-1080.
- [88] JIA L, ZHU M, KONG C, et al. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage[J]. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 2021, 17(1): 49-60.
- [89] CAI H, PANG Y, WANG Q, et al. Proteomic profiling of circulating plasma exosomes reveals novel biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 181.
- [90] JIA J, LI T, YANG J, et al. Detection of plasma A β seeding activity by a newly developed analyzer for diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 21.
- [91] FANG L, JIAO B, LIU X, et al. Specific serum autoantibodies predict the development and progression of Alzheimer's disease with high accuracy[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115: 543-554.
- [92] 车向前, 谢心怡, 王刚, 等. 阿尔茨海默病及相关认知障碍基因检测的临床策略[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(7): 804-808.
- CHE X Q, XIE X Y, WANG G, et al. Clinical strategies for genetic testing of Alzheimer's disease and related cognitive impairments[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2021, 46(7): 804-808.
- [93] GAO Y, REN R J, ZHONG Z L, et al. Mutation profile of APP, PSEN1, and PSEN2 in Chinese familial Al-

- zheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*,2019,77:154-157.
- [94] JIA L, FU Y, SHEN L, et al. PSEN1, PSEN2, and APP mutations in 404 Chinese pedigrees with familial Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*,2020,16(1):178-191.
- [95] BELLENGUEZ C, KüçüKALI F, JANSEN I E, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias[J]. *Nat Genet*,2022,54(4):412-436.
- [96] 卢晓雄, 吕清, 浦佳丽, 等. 阿尔茨海默病患者早老素-1 基因突变检测及其突变后对早老素-1 和淀粉样前体蛋白表达功能的影响[J]. *中华神经科杂志*,2013,46(1):5-9.
- LU X X, LV Q, PU J L, et al. Mutation analysis of presenilin-1 gene in Alzheimer's disease patients and the effects of its mutation on expression of presenilin-1 and amyloid precursor protein[J]. *Chin J Neurol*,2013,46(1):5-9.
- [97] NEU S C, PA J, KUKULL W, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis[J]. *JAMA neurology*,2017,74(10):1178-1189.
- [98] XIE X Y, ZHAO Q H, HUANG Q, et al. Genetic profiles of familial late-onset Alzheimer's disease in China: The Shanghai FLOAD study[J]. *Genes & diseases*,2022,9(6):1639-1649.
- [99] ZHANG Y, XIE X, CHEN B, et al. E674Q (Shanghai APP mutant), a novel amyloid precursor protein mutation, in familial late-onset Alzheimer's disease[J]. *Genes & diseases*,2023.
- [100] WANG J, LU R, YANG J, et al. TRPC6 specifically interacts with APP to inhibit its cleavage by gamma-secretase and reduce Abeta production[J]. *Nat Commun*,2015,6:8876.
- [101] LU R, WANG J, TAO R, et al. Reduced TRPC6 mRNA levels in the blood cells of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Mol Psychiatry*,2018,23(3):767-776.
- [102] PORSTEINSSON A P, ISAACSON R S, KNOX S, et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021[J]. *J Prev Alzheimers Dis*,2021,8(3):371-386.
- [103] 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(七):阿尔茨海默病的危险因素及其干预[J]. *中华医学杂志*,2018,98(19):1461-1466.
- Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of dementia and cognitive Disorders, Cognitive Disorders Professional Committee of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association. 2018 Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment (7): Risk Factors and Interventions for Alzheimer's Disease[J]. *Natl Med J Chin*,2018,98(19):1461-1466.
- [104] MALEK - AHMADI M. Reversion From Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Meta-Analysis[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*,2016,30(4):324-330.
- [105] ORGANIZATION W H. Integrated care for older people (ICOPE): Guidance for person centred assessment and pathways in primary care[Z]. World Health Organization, 2019
- [106] GALVIN J E, ROE C M, POWLISHTA K K, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia[J]. *Neurology*,2005,65(4):559-564.
- [107] GALVIN J E, ROE C M, COATS M A, et al. Patient's rating of cognitive ability: using the AD8, a brief informant interview, as a self-rating tool to detect dementia [J]. *Arch Neurol*,2007,64(5):725-730.
- [108] 李涛, 王华丽, 杨渊韩, 等. 中文版《AD8》信度与效度的初步研究[J]. *中华内科杂志*,2012,51(10):777-780.
- LI T, WANG H L, YANG Y H, et al. The reliability and validity of Chinese version of AD8[J]. *Chin J Intern Med*,2012,51(10):777-780.
- [109] BORSON S, SCANLAN J, BRUSH M, et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*,2000,15(11):1021-1027.
- [110] MILNE A, CULVERWELL A, GUSS R, et al. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures[J]. *Int Psychogeriatr*,2008,20(5):911-926.
- [111] LI X, DAI J, ZHAO S, et al. Comparison of the value of Mini-Cog and MMSE screening in the rapid identification of Chinese outpatients with mild cognitive impairment[J]. *Medicine (Baltimore)*,2018,97(22):e10966.
- [112] ZHAO X, YUAN L, FENG L, et al. Association of dietary intake and lifestyle pattern with mild cognitive impairment in the elderly[J]. *J Nutr Health Aging*,2015,19(2):164-168.
- [113] LIU X, JIANG Y, PENG W, et al. Association between physical activity and mild cognitive impairment in community-dwelling older adults: Depression as a mediator [J]. *Front Aging Neurosci*,2022,14:964886.
- [114] 闫华. 社区老年人认知障碍影响因素分析及基于中医体质辨证的全程分阶健康管理研究[D]. 北京:中国中医科学院,2021.
- YAN H. Analysis of influencing factors of cognitive im-

- pairment in elderly people in community and study of whole stage health management based on TCM constitution differentiation[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2021.
- [115] 颜南, 刘雯, 刘东祺, 等. 沈阳市老年人轻度认知障碍患病现状及其影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(9):1410-1413.
- YAN N, LIU W, LIU D Q, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its influencing factors among community elderly in Shenyang city: a cross-sectional study [J]. Chin J Public Health, 2021, 37(9):1410-1413.
- [116] JING Y, WANG W, PENG W, et al. Social support and cognitive function in Chinese older adults who experienced depressive symptoms: is there an age difference? [J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15:1175252.
- [117] 张源, 汪志良, 许桦, 等. 上海社区老年人轻度认知功能损害患病率调查及其影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2018, 21(24):2909-2915.
- ZHANG Y, WANG Z L, XU H, et al. Investigation of Prevalence and Factors Influencing Mild Cognitive Impairment in Elderly Community Residents in Shanghai [J]. Chin Gen Pract, 2018, 21(24):2909-2915.
- [118] 周薰, 尹佳慧, 郝世超, 等. 老年人多维健康公平性及其影响因素研究[J]. 中国卫生统计, 2018, 35(4):500-503.
- ZHOU Z, YIN J H, HAO S C, et al. Multi-dimensional Health Inequality and its Decomposition among the Elderly[J]. Chin J Health Stat, 2018, 35(4):500-503.
- [119] 李斌晨. 社区老年人轻度认知障碍患病现状及影响因素 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(04): 625-6+9.
- [120] 张贵丽, 刘帅, 任志宏, 等. 不同类型轻度认知障碍的认知损害及精神行为症状的比较分析研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(3):214-219.
- ZHANG G L, LIU S, REN Z H, et al. The characteristics of cognitive deficits and neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: Differences by subtypes[J]. Journal of Apoplexy Nerv Dis, 2015, 32(3):214-219.
- [121] 刘敏利, 周春兰, 龙艳娟, 等. 珠海市金湾区老年人轻度认知障碍现状调查及影响因素分析[J]. 护理学报, 2021, 28(13):74-78.
- LIU M L, ZHOU C L, LONG Y J, et al. Current Status of Mild Cognitive Impairment in Elderly People in Jinwan District of Zhuhai and Its Influence Factors[J]. J Nurs, 2021, 28(13):74-78.
- [122] WANG P, WANG M, SHAN J, et al. Association between residential greenness and depression symptoms in Chinese community - dwelling older adults [J]. Environ Res, 2024, 243: 117869.
- [123] 高建伟. 多状态 Markov 模型在轻度认知障碍向阿尔茨海默病转归研究中的应用[D]. 山西:山西医科大学, 2011.
- GAO J W. Application of multi-state Markov model in the study of outcomes from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[D]. Shanxi: Shanxi Medical University, 2011.
- [124] 丁玲, 吴炳义, 郑晓瑛, 等. 山东省老年人心理健康状况及影响因素分析[J]. 中国卫生事业管理, 2014, 31(12):948-951.
- DING L, WU B Y, ZHENG X Y, et al. Analyzing the status of mental health of aging population in Shandong Province and its influencing factors[J]. Chin Health Serv Manage, 2014, 31(12):948-951.
- [125] 史路平, 姚水洪, 王薇. 中国老年人群轻度认知障碍患病率及发展趋势的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(1):109-114.
- SHI L P, YAO S H, WANG W. Prevalence and Distribution Trends of Mild Cognitive Impairment among Chinese Older Adults: a Meta-analysis[J]. Chin Gen Pract, 2022, 25(1):109-114.
- [126] 何慧萍. 阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者精神行为症状及其照顾者负担研究 [D]. 2022.
- HE H P. Study on psychobehavioral symptoms and caregiver burden in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[D]. 2022.
- [127] ORGANIZATION W H. Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity [Z]. World Health Organization. 2017
- [128] 刘泽玉, 胡敏. 认知刺激疗法对阿尔茨海默病非药物治疗有效性的研究进展[J]. 全科护理, 2023, 21(7):920-924.
- LIU Z Y, HU M. Research progress on the effectiveness of cognitive stimulation therapy for non-drug treatment of Alzheimer's disease[J]. Chin Gen Nurs, 2023, 21(7): 920-924.
- [129] 张玲, 王彤, 朱奕, 等. 有氧舞蹈对轻度认知障碍患者认知功能和脑白质纤维束完整性干预作用的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(11):1328-1332, 1350.
- ZHANG L, WANG T, ZHU Y, et al. Effects of aerobic dance on cognitive functions and white matter fiber tracts integrity in patients with mild cognitive impairment[J]. Chin J Rehabil Med, 2020, 35(11): 1328 - 1332, 1350.
- [130] 陈瑶鑫, 郭琪, 王红. 抗阻训练治疗轻度认知障碍的作用机制和疗效[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(5):473-476.
- CHEN Y X, GUO Q, WANG H. The mechanism and efficacy of resistance training in the treatment of mild cogni-

- tive impairment[J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2020, 42(5): 473-476.
- [131] 李墨逸. 基于默认网络的八段锦运动干预轻度认知障碍的功能影像学研究[D]. 福建: 福建中医药大学, 2017.
- LI M Y. Functional imaging study of Baduanjin exercise in the intervention of mild cognitive impairment based on default network[D]. Fujian: Fujian University of Chinese Medicine, 2017.
- [132] 温鸿源, 李力强, 龙洁珍, 等. 3D 虚拟现实技术对脑卒中记忆功能障碍患者疗效及 1H-MRS 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 100-102.
- WEN H Y, LI L Q, LONG J Z, et al. Effect of 3D virtual reality technology on patients with memory dysfunction and 1H-MRS after stroke[J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(1): 100-102.
- [133] 闫明丽. 基于虚拟超市的老年轻度认知障碍筛查软件的开发与效果评价[D]. 吉林: 吉林大学, 2022.
- YAN M L. Development and effect evaluation of screening software for elderly mild cognitive impairment based on virtual supermarket[D]. Jilin: Jilin University, 2022.
- [134] 刘睿. 运动—认知联合干预模式对老年人认知功能的影响及时程效应[D]. 天津体育学院, 2022.
- LIU R. The effect of exercise-cognitive combined intervention mode on cognitive function in the elderly[D]. Tianjin University of Sport, 2022.
- [135] 王丽君, 金环, 肖甜. 巴林特小组活动联合认知干预对老年轻度认知障碍病人负性情绪的影响[J]. 全科护理, 2023, 21(10): 1370-1373.
- WANG L J, JIN H, XIAO T. Effects of Balint group activity combined with cognitive intervention on negative emotions in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. Chin Gen Pract Nurs, 2023, 21(10): 1370-1373.
- [136] CHENG S T. Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis [J]. Curr Psychiatry Rep, 2017, 19(9): 64.
- [137] 朱圆, 余小萍, 王刚. 老年痴呆患者基于社区支持的居家照护的专家建议[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2023, 6(1): 77-84.
- ZHU Y, YU X P, WANG G. Suggestions for home care of people with dementia based on community support[J]. Chin J Alzheimer's Dis Relat Disord, 2023, 6(1): 77-84.
- [138] 袁芳, 王刚. 阿尔茨海默病的药物治疗新进展[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(5): 522-525.
- YUAN F, WANG G. New advances in drug therapy for Alzheimer's disease[J]. J Chongqing Me Univ, 2024, 49(5): 522-525.
- [139] 肖金雯, 任汝静, 王刚. 论 A β 单抗治疗阿尔茨海默病的临床实践和进展[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2023, 6(1): 7-11.
- XIAO J W, REN R J, WANG G. Anti-Amyloid- β monoclonal antibodies for alzheimer's disease: clinical practice and progress[J]. Chin J Alzheimer's Dis Relat Disord, 2023, 6(1): 7-11.
- [140] BUDD HAEGERLEIN S, AISEN P S, BARKHOF F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2022, 9(2): 197-210.
- [141] SALLOWAY S, CHALKIAS S, BARKHOF F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(1): 13-21.
- [142] SWANSON C J, ZHANG Y, DHADDA S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti - A β protofibril antibody[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 80.
- [143] DHADDA S, KANEKIYO M, LI D, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1): 182.
- [144] COHEN S, VAN DYCK C H, 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.
- [145] VAN DYCK C H, SWANSON C J, AISEN P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9-21.
- [146] MINTUN M A, LO A C, DUGGAN EVANS C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2021, 384(18): 1691-1704.
- [147] SIMS J R, ZIMMER J A, EVANS C D, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER - ALZ 2 Randomized Clinical Trial[J]. Jama, 2023, 330(6): 512-527.
- [148] WEI L, ZHANG Y, WANG J, et al. Parietal-hippocampal rTMS improves cognitive function in Alzheimer's disease and increases dynamic functional connectivity of default mode network[J]. Psychiatry research, 2022, 315: 114721.
- [149] LIU C, HAN T, XU Z, et al. Modulating gamma oscillations promotes brain connectivity to improve cognitive impairment[J]. Cereb Cortex, 2022, 32(12): 2644-2656.
- [150] YANG Z, SHENG X, QIN R, et al. Cognitive improvement *via* left angular gyrus-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation inducing the neuroplasticity of

- thalamic system in amnesic mild cognitive impairment patients[J]. *J Alzheimers Dis*,2022,86(2):537-551.
- [151] YAO Q, TANG F, WANG Y, et al. Effect of cerebellum stimulation on cognitive recovery in patients with Alzheimer disease: A randomized clinical trial[J]. *Brain Stimul*,2022,15(4):910-920.
- [152] JIANG W, WU Z, WEN L, et al. The efficacy of high- or low -frequency transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease patients with behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Adv Ther*,2022,39(1):286-295.
- [153] ZHANG S, LIU L, ZHANG L, et al. Evaluating the treatment outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in aging neuroscience*,2023,14.
- [154] ZHOU X, WANG Y, LV S, et al. Transcranial magnetic stimulation for sleep disorders in Alzheimer's disease: A double - blind, randomized, and sham - controlled pilot study[J]. *Neurosci Lett*,2022,766:136337.
- [155] YOU S, LV T, QIN R, et al. Neuro-navigated rTMS improves sleep and cognitive impairment *via* regulating Sleep - Related Networks' Spontaneous Activity in AD spectrum patients[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18: 1333 - 1349.
- [156] WU X, JI G J, GENG Z, et al. Accelerated intermittent theta - burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial[J]. *Brain stimulation*,2022,15(1):35-45.
- [157] ZHOU D, LI A, LI X, et al. Effects of 40 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive functions of patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, sham-controlled clinical trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2022,93(5):568-570.
- [158] LU H, LI J, YANG N S, et al. Using gamma-band transcranial alternating current stimulation (tACS) to improve sleep quality and cognition in patients with mild neurocognitive disorders due to Alzheimer's disease: A study protocol for a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*,2023,18(8):e0289591.
- [159] CHEN L, XUE J, ZHAO Q, et al. A pilot study of near-infrared light treatment for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimer's Disease*,2023,91(1):191-201.
- [160] JIANG Y, YUAN T S, CHEN Y C, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert modulates hippocampal-frontoparietal networks in patients with advanced Alzheimer's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2022,11(1):51.
- [161] HU Y, JIA Y, SUN Y, et al. Efficacy and safety of simultaneous rTMS-tDCS over bilateral angular gyrus on neuropsychiatric symptoms in patients with moderate Alzheimer's disease: A prospective, randomized, sham - controlled pilot study[J]. *Brain Stimul*,2022,15(6):1530-1537.
- [162] QIN T, WANG L, XU H, et al. rTMS concurrent with cognitive training rewires AD brain by enhancing GM - WM functional connectivity: a preliminary study[J]. *Cereb Cortex*,2024,34(1).
- [163] QIN Y, ZHANG F, ZHANG M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on resting-state brain activity in Alzheimer's disease[J]. *Neuroradiol J*,2022,35(5):566-572.
- [164] 肖桂贤. 经颅直流电刺激联合认知训练干预阿尔茨海默病的临床疗效及其神经机制[D]. 安徽:安徽医科大学,2022.
- XIAO G X. Clinical efficacy and neural mechanism of transcranial direct current stimulation combined with cognitive training in the intervention of Alzheimer's disease[D]. Anhui: Anhui Medical University,2022.
- [165] XIE X, SONG Q, DAI C, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I / II clinical trial[J]. *Gen Psychiatr*,2023,36(5):e101143.
- [166] 肖天祯, 乔立艳, 黄光, 等. 花青素治疗阿尔茨海默病的多中心随机对照研究[J]. *中华老年医学杂志*,2021,40(10):1275-1279.
- XIAO T W, QIAO L Y, HUANG G, et al. A multicenter randomized controlled study of Anthocyanins for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Geriatr*,2021,40(10):1275-1279.
- [167] ZHAN Y, FU Q, PEI J, et al. Modulation of brain activity and functional connectivity by acupuncture combined with donepezil on mild-to-moderate Alzheimer's disease: A neuroimaging pilot study[J]. *Front Neurol*, 2022,13:912923.
- [168] 贾晶雅, 熊英, 陈冲, 等. 维生素 D₃对阿尔茨海默病患者认知功能及外周炎症因子的干预研究[J]. *中华老年医学杂志*,2021,40(11):1357-1362.
- JIA W Y, XIONG Y, CHEN C, et al. An intervention study on the effects of vitamin D₃ on cognitive function and blood inflammatory cytokines in patients with Alzheimer's disease[J]. *Chin J Geriatr*,2021,40(11):1357-1362.
- [169] LAM L C W, CHAN W C, KWOK T C Y, et al. Combined physical exercise - working memory training on slowing down cognitive decline in elders with mild clinical Alzheimer disease: a randomised controlled study (abridged secondary publication)[J]. *Hong Kong Med J*,

- 2022,28 Suppl 3(3):28-30.
- [170] 母海艳, 吕继辉, 崔梦楠, 等. 音乐运动治疗对轻度阿尔茨海默病患者记忆、精神症状和日常生活能力的作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(7): 514-517.
- CUI H Y, LV J H, CUI M N, et al. Effects of physical exercise combined with music on memory, psychological symptoms and activities of daily living in patients with mild Alzheimer's disease[J]. Chin J Mult Organ Dis Elder, 2021, 20(7): 514-517.
- [171] YANG Y, KWAN R Y C, ZHAI H M, et al. Effect of horticultural therapy on apathy in nursing home residents with dementia: a pilot randomized controlled trial [J]. Aging Ment Health, 2022, 26(4): 745-53.
- [172] 吴笑君, 黄小琼, 梁咏娴, 等. 自立支援照护模式在养老机构老年痴呆患者中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2022, 28(24): 69-72.
- WU X J, HUANG X Q, LIANG Y X, et al. Application of self-supporting nursing model in senile dementia patients in nursing institutions[J]. J Qilu Nurs, 2022, 28(24): 69-72.
- [173] 任汝静, 王刚, 陈生弟. 对构建我国规范化记忆门诊的思考和展望[J]. 内科理论与实践, 2015, 10(2): 90-91.
- REN R J, WANG G, CHEN S D. Thinking and prospect of constructing standardized memory clinic in China[J]. J Intern Med Concepts Pract, 2015, 10(2): 90-91.
- [174] 中国老年保健协会阿尔茨海默病分会. ADC 全国记忆门诊地图[EB/OL]. (2023). <https://www.adc.org.cn/index.php/page/371.html>
- Alzheimer's Disease China (ADC). ADC national memory clinic map [EB/OL]. (2023). <https://www.adc.org.cn/index.php/page/371.html>
- [175] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心. 关于开展高级认知障碍诊疗中心和记忆障碍防治中心遴选工作的通知[EB/OL]. (2022). <http://www.chinacpd.cn/html/12261/174516.html>
- NATIONAL HEALTH COMMISSION CAPACITY BUILDING AND CONTINUING EDUCATION CENTER. Notice on the selection of advanced cognitive disorder diagnosis and treatment centers and memory disorder prevention and treatment centers[EB/OL]. (2022). <http://www.chinacpd.cn/html/12261/174516.html>
- [176] 认知障碍诊疗中心. 认知中心介绍[EB/OL]. <https://www.jshasy.com/xkjs/detail.aspx?Id=21>
- Cognitive impairment treatment center. Introduction to Cognitive Center[EB/OL]. <https://www.jshasy.com/xkjs/detail.aspx?Id=21>
- [177] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委员会 2022 年 9 月 20 日新闻发布会文字实录[EB/OL]. (2022). <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=ee4dc20368b440a49d270a228f5b0ac1>
- National Health Commission of the People's Republic of China. Transcript of the press conference of the National Health Commission on September 20, 2022[EB/OL]. (2022). <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=ee4dc20368b440a49d270a228f5b0ac1>
- [178] 医政医管局. 国家卫生健康委关于印发《全国护理事业发展规划(2021-2025 年)》的通知[EB/OL]. (2022). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653pd/202205/441f75ad347b4ed68a7d2f2972f78e67.shtml>
- The Medical Administration Hospital Authority. Notice of the National Health Commission on the issuance of the National Nursing Development Plan (2021 - 2025) [EB/OL]. (2022). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653pd/202205/441f75ad347b4ed68a7d2f2972f78e67.shtml>
- [179] 老龄健康司. 《国家卫生健康委关于印发医养结合示范项目工作方案的通知》的解读[EB/OL]. (2022). <http://www.nhc.gov.cn/lljks/pqt/202204/9f036732a5aa4ebba55afdf3aba9d0e.shtml>
- Department of Ageing Health. Interpretation of the Notice of the National Health Commission on issuing the Work program of the Demonstration project of combining medical and nursing Care[EB/OL]. (2022). <http://www.nhc.gov.cn/lljks/pqt/202204/9f036732a5aa4ebba55afdf3aba9d0e.shtml>
- [180] 国家卫生健康委办公厅. 《国家卫生健康委办公厅关于开展老年痴呆防治促进行动(2023—2025 年)的通知》[EB/OL]. (2023). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202306/content_6886277.htm
- General Office of the National Health Commission. Notice of the General Office of the National Health Commission on the Promotion and Prevention of Alzheimer's Disease (2023 - 2025)[EB/OL]. (2023). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202306/content_6886277.htm
- [181] 上海市市场监督管理局. 老年认知障碍友好社区建设指南: DB31/T 1428—2023[EB/OL]. (2023). <http://bzxw.cnsis.org.cn/book/web/viewer.html>
- Shanghai Market Supervision Administration. Guidelines for building a friendly community for elderly people with cognitive disabilities: DB31/T 1428—2023 [EB/OL]. (2023). <http://bzxw.cnsis.org.cn/book/web/viewer.html>
- [182] 人力资源社会保障部办公厅. 人力资源社会保障部办公厅关于开展长期护理保险制度试点的指导意见[EB/OL]. (2016). https://www.gov.cn/xinwen/2016-07/08/content_5089283.htm
- General Office of Ministry of Human Resources and Social Security. Guideline of the General Office of the Min-

- istry of Human Resources and Social Security on carrying out the pilot long-term care insurance system[EB/OL]. (2016). https://www.gov.cn/xinwen/2016-07/08/content_5089283.htm
- [183] 中华人民共和国中央人民政府. 关于扩大长期护理保险制度试点的指导意见[EB/OL]. (2020). https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5570107.htm Central Government of the People's Republic of China. Guiding Opinions on expanding the pilot long-term care insurance system[EB/OL]. (2020). https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5570107.htm
- [184] 王笑. 长期护理保险试点6年惠及195万人[N]. 2023-05-24.
WANG X. The long-term care insurance program has benefited 1.95 million people over the past six years[N]. 2023-05-24.
- [185] 青岛市人民政府关于印发青岛市长期护理保险办法的通知[J]. 青岛市人民政府公报, 2021, (Z2): 4-6.
Notice of Qingdao Municipal People's Government on printing and distributing Measures of Qingdao Long-term Care Insurance[J]. Qingdao People's Government Gazette, 2021, (Z2): 4-6.
- [186] 张霄艳, 陈欣, 陈晨. 我国长期护理保险制度试点城市政策的文本分析[J]. 攀枝花学院学报, 2023, 40(2): 11-17.
ZHANG X Y, CHEN X, CHEN C. Text analysis of long-term care insurance system pilot city policy in China[J]. Journal of Panzhihua College, 2023, 40(2): 11-17.
- [187] 舒露, 王群. 我国长期护理保险失智老人保障政策研究[J]. 卫生经济研究, 2020, 37(11): 7-10.
SHU L, WANG Q. Research on the Long-term Care Insurance Security Policy of the Demented Elderly in China[J]. Health Econ Res, 2020, 37(11): 7-10.
- [188] 刘娟. 38例老年痴呆患者住院期间护理安全分析[J]. 解放军医院管理杂志, 2015, 22(6): 569-570.
LIU J. Nursing Safety Management of 38 Cases of Senile Dementia[J]. Hosp Adm J Chin PLA, 2015, 22(6): 569-570.
- [189] 黄灿, 王爱民. 中重度老年痴呆住院患者的安全护理[J]. 医学信息, 2013(7): 356-357.
HUANG C, WANG A M. Safe nursing of patients with moderate and severe senile dementia in hospital[J]. Med Inform, 2013(7): 356-357.
- [190] 周和玲, 范卉, 吕敏敏. 团队协作模式在老年痴呆病人安全管理中的实践[J]. 全科护理, 2016, 14(13): 1366-1368.
- ZHOU H L, FAN H, LV M M. Practice of team cooperation model in safety management of senile dementia patients[J]. Chin Gen Pract Nurs, 2016, 14(13): 1366-1368.
- [191] 贾云竹. 认知障碍照护服务发展现状与思考[J]. 社会福利, 2021, (5): 33-35.
JIA Y Z. Development status and thinking of care service for cognitive impairment[J]. Social Welfare, 2021, (5): 33-35.
- [192] 浙江省民政厅. 浙江省财政厅关于印发浙江省认知障碍照护专区改造实施方案的通知[EB/OL]. (2022). https://zjjcmspublic.oss-cn-hangzhou-zwynet-d01-a.internet.cloud.zj.gov.cn/jcms_files/jcms1/web3609/site/attach/0/cedefb49404848179115f1f1dc3c3ffc.pdf Zhejiang Provincial Department of Civil Affairs. Notice of Zhejiang Provincial Department of Finance on issuing the implementation plan for the transformation of the Special Area for Care of Cognitive Impairment in Zhejiang Province[EB/OL]. (2022). https://zjjcmspublic.oss-cn-hangzhou-zwynet-d01-a.internet.cloud.zj.gov.cn/jcms_files/jcms1/web3609/site/attach/0/cedefb49404848179115f1f1dc3c3ffc.pdf
- [193] 李文杰. 中国农村老年人口长期照护问题研究[D]. 河南: 河南大学, 2012.
LI W J. Study on long-term care of elderly population in rural China[D]. Henan: Henan University, 2012.
- [194] 青岛早报. 今年新建10个“认知症友好社区”[EB/OL]. (2022). <https://epaper.qingdaonews.com/html/qdzb/20220616/qdzb1462098.html> Qingdao Morning News. 10 new cognitive-friendly communities this year[EB/OL]. (2022). <https://epaper.qingdaonews.com/html/qdzb/20220616/qdzb1462098.html>
- [195] 中华人民共和国民政部. 把认知症支持关爱服务送到老人身边[EB/OL]. (2022). <https://www.mca.gov.cn/article/xw/mtbd/202211/20221100044689.shtml> Ministry of Civil Affairs, People's Republic of China. Bring cognitive support and care services to the elderly[EB/OL]. (2022). <https://www.mca.gov.cn/article/xw/mtbd/202211/20221100044689.shtml>
- [196] 裘佳. 老年认知功能健康管理公益项目启动[EB/OL]. <https://www.mdweekly.cn/index/article/detail?id=32200> QIU J. The elderly cognitive function health management public welfare project was launched[EB/OL]. <https://www.mdweekly.cn/index/article/detail?id=32200>

(收稿日期: 2024-05-26)

(本文编辑: 褚敬申)