

# 前驱期阿尔茨海默病的简易筛查 中国专家共识(2023年版)

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

通信作者: 陈晓春, 福建医科大学附属协和医院神经内科, 福州 350001, Email: chenxc998@163.com; 贾建平, 首都医科大学宣武医院神经科、神经疾病高创中心, 北京 100053, Email: jjp@ccmu.edu.cn; 郭起浩, 上海交通大学医学院附属第六人民医院老年病科, 上海 200233, Email: qhguo@sjtu.edu.cn

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的老年性神经退行性疾病, 前驱期 AD(pAD)的诊断与干预是目前临床与医学研究关注的焦点, 此阶段包括  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )阳性的认知功能正常人群, 也包括 AD源轻度认知损害(MCI)患者, 对其及时干预有可能减缓甚至终止向痴呆阶段的进程。但现有的检查由于其有创性(脑脊液检测)或费用昂贵(PET扫描)而难以普及。因此, 研发简便有效、低成本、无创的 pAD筛查方法意义重大。本共识总结了目前国际上有关 pAD的筛查方法和此阶段相关的标志物, 希望能够指导 pAD的早期识别与诊断, 进而深化 AD的进一步研究与临床实践。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;  $\beta$ -淀粉样蛋白; 早期诊断; 生物标志物; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82171198); 国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点项目(U20A20354); 国家科技部科技创新 2030-重大项目子课题(2022ZD0211603)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20230330-00191

## Chinese expert consensus on brief screening of prodromal Alzheimer's disease (2023)

*Dementia and Cognitive Impairment Group of Chinese Society of Neurology, Cognitive Disorders Committee of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association*

*Corresponding author: Chen Xiaochun, Department of Neurology, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China, Email: chenxc998@163.com; Jia Jianping, Innovation Center for Neurological Disorders and Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: jjp@ccmu.edu.cn; Guo Qihao, Department of Geriatrics, Sixth People's Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China, Email: qhguo@sjtu.edu.cn*

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is a common degenerative disease in the elderly. Current clinic and medical research mainly focus on diagnosis and intervention of prodromal Alzheimer's disease (pAD), including subjects with beta-amyloid (A $\beta$ )-positive deposition and normal cognition and patients with AD-originated mild cognitive impairment (MCI); timely intervention may slow or even terminate AD progression into dementia stage. Existing invasive test (CSF) or expensive test (PET) could not be widely used, so a simple, effective, low-cost and non-invasive screening method for pAD is of great significance. This consensus summarizes current international screening methods for pAD and related markers at this stage, which are expected to guide early identification and diagnosis of pAD, deepen further research and clinical practice on AD.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Beta-amyloid protein; Early diagnosis; Biomarker; Expert consensus

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82171198); Key Project of Regional Innovation and Development Joint Foundation of National Natural Science Foundation of China (U20A20354); Sub-project of Science and Technology Innovation 2030-Major Project of Ministry of Science and Technology (2022ZD0211603)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20230330-00191

据统计,我国60岁以上人群中,有983万阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者、3 877万轻度认知损害(MCI)患者,且随着人口老龄化,我国已成为全球AD患者数增速最快的国家之一<sup>[1-2]</sup>。目前的国际趋势是将诊断与干预的窗口前移,即关注AD痴呆前阶段。2018年,根据美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute of Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)的AD诊断标准<sup>[3]</sup>,基于人群大脑或脑脊液中 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )和tau,以及头颅MRI、FDG-PET的检查结果,可以将生物标志物区分为A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>N<sup>-</sup>、A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>-</sup>、A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>N<sup>+</sup>、A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>+</sup>4个类别,进一步将认知功能划分为6级:第1级表现为客观认知神经心理测验正常、无认知主诉、无神经行为症状、不知情者报告认知下降或神经行为症状、无认知下降的随访测试证据;第2级包括主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)、客观轻微认知下降(objectively-defined subtle cognitive decline, Obj-SCD)以及神经行为症状;第1级与第2级被合称为临床前期。第3级是客观认知测试异常或受损,但未达到痴呆,即MCI。第4-6级分别为轻度、中度和重度痴呆。在2021年国际工作组(international working group, IWG)的AD诊断标准中提出了“前驱期AD(prodromal Alzheimer's disease, pAD)”的概念,指的是早期症状与痴呆前阶段。2个诊断标准的共同点是需要病理标志物确定诊断AD,不同点是对临床谱系的描述。本共识采用“pAD”而不是“临床前期AD”的概念,是因为pAD包括了MCI阶段,即关注所有A $\beta$ 病理阳性,但未达痴呆水平的人群,包括A $\beta$ 阳性的认知功能正常人群、SCD、Obj-SCD及MCI患者。

在pAD阶段,临床症状尚不严重,但神经病理改变已经开始形成,在此阶段及时干预有可能终止或减缓进展到痴呆阶段。重要的是,临床诊断的SCD或MCI具有一定的异质性,诊断为AD源的SCD或MCI,需要A $\beta$ 或tau的生物标志物的参与。PET扫描显示,不同亚型的MCI患者的A $\beta$ 阳性率,采用目视读图时为40.6%~63.4%,采用标准化摄取值比(standard uptake value ratio, SUVR)时为48.0%~67.6%<sup>[4]</sup>;而SCD的A $\beta$ 阳性率更低,但尚缺少大样本多中心数据。荟萃分析表明,pAD的总体患病率约为22%<sup>[5]</sup>,其中从53岁的16.5%到86岁的53%,年龄每增长一岁,pAD患病率增加约1.0%<sup>[6]</sup>。

目前检测A $\beta$ 与tau的经典方法是脑脊液(CSF)检测与PET扫描,这些方法由于有创性或费用昂贵而不能普及,所以简便有效、低成本、无创的pAD筛

查方法成为研究的热点。本共识总结了目前国际上有关pAD的筛查方法和预测疾病进展过程的生物标志物,希望指导pAD早期识别与转诊,为PET或CSF检查筛选危险人群,从而提高筛选的效率与阳性率、降低成本。

本共识根据牛津循证医学中心的证据等级与推荐等级(<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>)制定基于循证医学的推荐意见。证据水平Ia:同质性较好的随机对照研究(RCT)的系统综述, Ib: 单项RCT, Ic: “全或无”证据; IIa: 同质性较好的队列研究的系统综述, IIb: 单项队列研究及质量较差的RCT, IIc: 结局研究; IIIa: 同质性较好的病例对照研究的系统综述, IIIb: 单项病例对照研究; IV: 病例分析; V: 专家意见。推荐等级A级: 证据极有效, 推荐; B级: 证据有效, 可推荐, 可能会在将来出现更高质量的新证据后改变; C级: 证据在一定条件下有效, 应谨慎应用研究结果; D级: 证据的有效性具有局限性, 只在较窄的范围内有效。在缺乏循证医学证据的情况下, 专家共识的推荐意见基于专家的临床经验和专业知识, 由全国专家组成的专家委员会经过充分的讨论及审查后制定。

## 一、神经心理评估

有助于识别pAD的认知量表主要包括传统神经心理测试、元认知评估、电子版认知评估, 以及数字化行为评估。认知障碍常用的非认知评估量表, 例如日常生活能力量表(daily living ability scale, ADL)、功能活动量表(functional activity scale, FAQ)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression Scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)以及神经精神问卷(neuropsychiatric inventory, NPI), 用于识别pAD并没有充分的文献支持, 但用于临床诊断AD是不可少的。

### (一)传统神经心理测验

传统神经心理测验是临床诊断的核心依据, 例如简明精神状态检查量表(MMSE)用于辅助识别痴呆, 而蒙特利尔认知评估量表或基础量表(MoCA或MoCA-B)、Addenbrooke认知功能检查量表第3版(ACE-III)用于识别MCI, 都是国内外通用的评价方法<sup>[7-8]</sup>。还有一些常用的测验用于区分不同认知领域损害的评估, 如听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)、Boston命名测验(Boston naming test, BNT)、词语流畅性测验(verbal fluency test, VFT)、符号数字模式测验(symbol digit

modalities test, SDMT)、连线测验(TMT)分别反映记忆、语言、注意和执行功能损害<sup>[9]</sup>。荟萃分析显示,情景记忆、视空间功能、语义记忆等认知领域随着A $\beta$ 在脑内沉积的增加而略有减退,但这种损害还不足以识别是否存在A $\beta$ 沉积<sup>[10]</sup>。

近年研发的新一代纸笔版神经心理测验已经强调与生物标志物的关联作用,可以用来反映脑A $\beta$ 沉积的程度,例如,视觉短时记忆捆绑测验(visual short-term memory bundling test, VSTMBT)与Loewenstein-Acevedo 语义干扰学习测验(Loewenstein-Acevedo scales for semantic interference and learning, LASSI-L)<sup>[11-13]</sup>。简单的测试,例如1 min的交替流畅性(动物名称与水果名称交替列举)可以有效地区分A $\beta$ 阳性与阴性的MCI患者<sup>[14]</sup>。这些测验评估记忆输入、编码与提取过程中语义捆绑、干扰和转移的控制加工能力,能够反映脑内A $\beta$ 沉积的认知测试,我们称之为“亲A $\beta$ 认知测试”。

## (二)元认知评估

元认知是个体对自身某一方面的知识或认知活动的反映、调节或评价<sup>[15]</sup>。元记忆作为元认知的核心组成部分,代表了个体对自身记忆活动的自我意识和自我监测。有80%~93%的MCI和轻度AD痴呆患者伴有元认知功能损害<sup>[2-3]</sup>。元认知下降与A $\beta$ 和tau蛋白的积累以及大脑代谢降低、网络连接紊乱有关<sup>[16-20]</sup>。

元认知的评估有多种方法,主要包括:(1)自评差异。患者回顾或预测性地评估他们在不同神经心理学测试中的表现并与实际得分进行比较,得分差来表示元认知的水平。常见的元记忆评估使用语义或情景记忆任务相结合的方法<sup>[21]</sup>,例如知道感觉判断(feeling of knowing judgments, FOK)、学习判断(judgment of learning, JOLs)和自信度评价(degree of confidence, DOC)<sup>[22-24]</sup>。(2)自评他评差异。患者和照顾者独立评估患者在某项功能上的水平,并以患者和照顾者之间评分的差异作为衡量患者元认知的标准,例如日常认知功能问卷(everyday cognition scale, ECog)、病感缺失测量工具(measurement of anosognosia instrument)和记忆自我觉察量表(memory awareness rating scale, MARS)等<sup>[25-27]</sup>。

MCI患者中出现元认知受损可能是MCI向AD痴呆转化的危险因素,有元认知受损的遗忘型MCI(aMCI)2年内转为痴呆的可能性增加了近3倍<sup>[28]</sup>。一些个体在AD临床前阶段可能表现出对细微认知

变化的高度警觉,表现为认知主诉增多,随着病程的不断发展,这种意识逐渐下降。纵向研究和横断面研究都发现在A $\beta$ 阳性的患者中,元记忆受损早于客观的认知损害出现<sup>[29]</sup>。在A $\beta$ 阳性的患者中,达到MCI诊断标准前平均约1.6年,患者会出现元记忆受损<sup>[29]</sup>;在达到AD痴呆的临床诊断前3~4年可以发现失认症/元记忆功能下降<sup>[29-30]</sup>。研究发现MCI患者元认知/元记忆受损且表现出过度自信,例如在情景记忆任务中对实际表现做出高估的判断<sup>[24]</sup>。

目前在中国人群中,DOC作为听觉词语学习测验(华山版)的子项目被验证在A $\beta$ 阳性的人群中,对识别AD源SCD有一定的敏感性<sup>[24]</sup>。

## (三)电子版认知评估

基于计算机辅助技术的神经心理测试采用各种自动化、智能化认知评估。有的是纸质版电子化,纸质版的原理、电子化的载体,功能或作用等同纸质版;有的采用认知心理学新理论与自适应等新技术开发新的计算机版认知功能评估工具。

电子版评估的优势是同时精确地记录回答准确性和响应速度、不受评估师的语气与肢体语言干扰、节约人力成本、数据储存方便以及远程管理,缺点是有些项目需要人工辅助才能完成测试、缺乏动机的人群测试效率较低,以及被测试者使用电子设备经验会影响结果。

1. 数字画钟测验<sup>[31]</sup>: 数字画钟测验(digital clock drawing test, dCDT)总评分与匹兹堡化合物B-PET描绘的 $\beta$ 淀粉样蛋白(PiB-A $\beta$ )分布体积比相关( $P < 0.01$ ),优于临床前AD认知综合评估(preclinical Alzheimer cognitive composite, PACC),后者包括自由与线索选择提醒测验(FCSRT)总回忆得分、逻辑记忆的延迟回忆、MMSE和数字符号转换测验等传统神经心理测验。对于认知正常的人群,用于鉴别A $\beta^{+}$ 或A $\beta^{-}$ 时检验效能依次为:dCDT[受试者工作特征曲线下面积(AUC)=0.724] > PACC(AUC=0.630) > 手工画钟(AUC=0.575)。dCDT在中国人群的应用效率尚在验证中。

2. 脑健康评估量表<sup>[32]</sup>: 该量表耗时10 min,含4个亚项评估。其中的偏好分测验(反映联想记忆)、匹配分测验(反映执行功能)和日常认知量表与A $\beta$ 沉积相关,识别A $\beta^{+}$ 时的AUC为0.75(95%CI: 0.66~0.85)。

3. 认知状态简易筛查量表<sup>[33]</sup>: 该量表由4个认知任务组成,测量心理运动功能、注意力、学习和工作记忆,耗时约10 min。可用于健康老人和pAD认知功能的评估,也可用于药物治疗患者认知功能的

评估。Alden等<sup>[33]</sup>2021年发现认知状态简易筛查量表(CBB)鉴别正常组(A<sup>-</sup>T<sup>-</sup>)与MCI组(A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>)的AUC为0.93,鉴别MCI(A<sup>-</sup>T<sup>-</sup>)与pAD时的AUC为0.86。

脑健康评估量表与认知状态简易筛查量表这两种“亲A $\beta$ 认知测试”还没有在中国应用。基于中国人群的电子版认知评估,如自评记忆与执行量表(AMES),由3个认知任务组成,用以评估执行功能、学习和情景记忆,用于鉴别正常组和MCI组时的AUC为0.88(95%CI: 0.83~0.93),用于鉴别正常组和obj-SCD组时的AUC为0.78(95%CI: 0.68~0.89),但其与A $\beta$ 沉积的关系目前尚不清楚<sup>[34]</sup>。

在我国,由于智能手机及微信等社交软件在中老年人中的普及性增加,通过移动互联网可显著扩大可触达的人群和筛查范围,并节约大量的人力资源。如3 min游戏化认知评估(game-based cognitive assessment-3 minute version, G3, <https://www.bestcovered.com/products>)已有超过1700余万人完成在线测试评估。微信的信息化平台还有助于社区和政府对于认知障碍高风险人群的信息化管理和社会化认知障碍防控。但以上检测工具均没有进行AD病理标志物验证,尚需更多的研究才能明确其对pAD人群筛查的效能。

#### (四)数字化行为评估

数字化行为评估是一类通过数字化手段采集的、可量化并具有临床意义的生理学和行为学信息<sup>[35]</sup>。随着数字化的进程和医疗人工智能的发展,除了传统的临床主诉、症状、体征等,pAD患者可出现动作或行为的重复、迟疑、刻板、缓慢、停顿。这些异常可以被红外、摄像、语音、可穿戴设备等手段记录、量化和分析,为pAD的辅助诊断和风险评估提供依据。

1. 步态:步态改变包括速度降低、步幅时间延长、步幅变异性增加、平衡力下降等。结合人工智能的可穿戴装备或手机/平板内置的陀螺仪等可以检测和分析基于增强现实(AR)的寻找任务中产生的运动和时间参数,如步幅、速度、握力、空间、无目的的触摸、寻找时间等,作为识别认知损害的指标,与A $\beta$ -PET结果有良好的相关性,也是预测认知损害进程的有效方法<sup>[36]</sup>。

2. 驾驶:通过车载GPS数据记录仪获得的电子化标志物,如突然的制动或加速、夜间行驶、目的地单一、频繁超速、驾车次数等,与PET或CSF中A $\beta$ 阳性有一定的相关性,并可以通过机器学习模型预测pAD患者(AUC=0.82)<sup>[37]</sup>。

3. 自然语言和语音识别:词汇语义指标(AUC=

0.80)和声学指标(AUC=0.77)可以较好地地区分MCI与正常认知组,其中语义指标(AUC=0.77)识别A $\beta$ <sup>+</sup>的MCI患者明显优于声学指标(AUC=0.58),识别尚未出现明显认知损害的A $\beta$ <sup>+</sup>人群也有一定的敏感性(AUC=0.61)<sup>[38]</sup>。基于语音指标开发的上海认知筛查量表(Shanghai cognitive screening, SCS, <https://www.bestcovered.com/products>)内置引导语,患者通过语音交互完成认知评估测试,并从测试过程中记录的语音信息,提取的语音特征与认知评估结果进行AI模型融合共同得出测试结果(论文投稿中)。另外,认知障碍自动化语音识别分析软件耗时2~3 min,通过描述偷饼干图片、收集患者语音、分析语段中停顿比率(percent silence duration, PSD)来探索筛查及诊断用新型标志物。在国内多中心进行检测发现,与健康老年人相比,PSD在aMCI和AD患者中均显著下降;PSD应用于AD与健康老年人分类时的AUC为0.84,应用于aMCI和健康老年人分类时的AUC为0.74,这一结果同时也在国际公共语音数据集Pitt数据库中得到较好验证<sup>[39]</sup>。

推荐意见:(1)传统的神经心理测试目前仍是确定认知水平和认知障碍所处阶段的基本手段,在有条件的地区和机构应积极鼓励开展神经心理测试工作,以提高SCD与MCI的检出率与临床诊断准确率(专家共识)。(2)传统的神经心理测验的“控制加工”评估与元记忆的评估,有利于早期发现pAD患者(IIa级证据,B级推荐)。(3)电子版神经心理测试对于判断pAD病理状态有一定的作用(IIb级证据,B级推荐)。(4)开展数字化行为评估有助于大规模快速筛查认知障碍,对pAD的识别可达到中等水平(IIIa级证据,B级推荐)。

## 二、外周生物标志物

pAD的确诊依赖于生物标志物的检测,目前被认为有一定价值的外周生物标志物主要是血、尿与粪标志物;唾液、泪液标志物也有研究,但未有定论。

### (一)血液标志物

血液A $\beta$ 和磷酸化tau蛋白(phosphorylated tau, p-tau)是目前最具潜在应用价值的AD相关血液生物标志物。目前通常采用单分子阵列检测(single molecule array, SIMOA)、化学发光酶免疫测定法(chemiluminescence enzyme immunoassay, CLEIA)和免疫沉淀联合质谱分析检测(immunoprecipitation-mass spectrometry, IP-MS)等超敏检测技术对血液中浓度较低的A $\beta$ 和p-tau进行定量检测。多项研究

发现,虽然IP-MS检测需要大量的预分析步骤,但其所测定的血液A $\beta$ 较其他免疫检测法更具AD诊断价值,而血液p-tau的测定更多的采用自动化和高通量的免疫检测法,同样可获得较高的应用价值<sup>[40-41]</sup>。

在不同的队列研究中,应用SIMOA检测的血液A $\beta_{42}$ 或A $\beta_{42/40}$ 比值预测以脑脊液或PET为金标准的脑内淀粉样病理改变的准确性为59%~82%,而IP-MS检测的准确性达到了72%~97%<sup>[41]</sup>。同时,基于CLEIA的A $\beta_{40}$ 、A $\beta_{42}$ 血液诊断试剂盒首次在日本获批上市,其与IP-MS结果呈高度一致性(皮尔逊相关系数分别为0.91和0.82),使用A $\beta_{42/40}$ 比值后与PET验证的灵敏度为88.0%(95%CI: 80.0%~93.6%)、特异度为72.0%(95%CI: 62.1%~80.5%)<sup>[42]</sup>。需要注意的是,即使运用IP-MS检测的血液A $\beta_{42/40}$ 预测脑内A $\beta$ 病理改变的准确性较高,其在A $\beta$ 阴性和阳性人群间的变化幅度仅为10%,远低于脑脊液中42%的变化幅度,因此限制了其正常分界值的确定和在临床中检测结果的可解释性<sup>[43]</sup>。此外,血液A $\beta_{42}$ /A $\beta_{40}$ 的水平改变在AD患者临床症状出现前即已完全出现,且在认知损害过程中保持相对稳定,因此无法对疾病的进展进行有效监测<sup>[44]</sup>。然而,较低的基线血浆A $\beta_{42/40}$ 水平仍旧和后期更显著的认知功能下降及AD转化密切相关<sup>[45]</sup>。

血浆p-tau181、p-tau217和p-tau231是目前研究最多的p-tau蛋白。在不同认知状态的人群中,SIMOA检测的血浆p-tau181区分A $\beta$ 阳性和阴性的准确性为70%~88%,IP-MS检测的准确性为67%~95%<sup>[41]</sup>。此外,作为AD特异性的生物标志物,血液p-tau181水平在A $\beta$ 阳性人群中与脑内tau的病理进展程度密切相关<sup>[46]</sup>。研究显示,即使在A $\beta$ -PET阳性、tau-PET阴性的人群中,血液p-tau181和p-tau217也已显著升高<sup>[47]</sup>,而血液p-tau231更是在A $\beta$ -PET尚未达到阳性阈值的认知未损伤人群中就已经和A $\beta$ -PET的定量结果存在相关性<sup>[48]</sup>。这些研究结果均提示血液p-tau的升高早于PET发现脑内神经纤维缠结病理改变的时间,甚至早于A $\beta$ -PET发现的脑内淀粉样蛋白沉积。不同于血液A $\beta$ 蛋白,血浆p-tau181在AD患者的病程中呈进行性升高的趋势,且在AD痴呆阶段达到高峰,因此其更适用于对疾病进展的监测<sup>[46]</sup>。同时,在非痴呆人群中,较高的基线血浆p-tau水平也预示着认知功能的进一步下降及进展为AD痴呆的风险加大,且其预测AD转化的效用高于血浆A $\beta_{42/40}$ 比值<sup>[49]</sup>。

综上所述,血液A $\beta$ 和p-tau的检测在临床诊疗中可辅助筛查AD的早期阶段,同时对疾病的进展

具有一定的预测价值,但其临床诊断的结果仍需通过CSF或PET检查来进一步确认。对于血液标志物提示异常的患者,应尽快前往认知障碍性疾病专业医疗机构明确诊断。此外,在AD临床试验中,可通过血液A $\beta$ 和p-tau的预筛检测提高人群入组的成本效益,并在试验过程中作为探索性结果为试验的决策提供有用信息。

除了血液A $\beta$ 和p-tau,常用的指标还有神经丝轻链蛋白(neurofilament lightchain, NfL)与胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),它们与A $\beta$ 和tau水平密切相关。有报道脂质代谢指标如氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),血清炎症指标如氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ),血小板相关代谢标志物如 $\beta$ -分泌酶1( $\beta$ -secretase, BACE1),均在MCI与正常组之间有显著差异,但所有这些指标是否与脑A $\beta$ 和tau沉积相关,以及识别A $\beta$ 阳性的分界值,尚需进一步研究<sup>[50]</sup>。

## (二)尿液标志物

尿液也可以反映AD的病理特征,尿液内的代谢物、蛋白质和DNA等有可能作为AD的生物标志物。

1. 尿甲醛与甲酸:回归分析显示尿甲醛及甲酸水平与性别、总体认知功能、血浆A $\beta_{42}$ 、p-tau181/t-tau、脑内A $\beta$ 沉积以及载脂蛋白E(APOE)基因型之间存在关联。尿液甲醛与甲酸水平识别AD的AUC分别为0.571与0.797,后者以0.2119为分界值,敏感性为66.7%,特异性为78.9%。尿甲酸与综合认知评价相结合有望成为一种区分认知障碍严重度的有效方法<sup>[51-52]</sup>。

2. 尿精氨酸和整体精氨酸生物活性度:aMCI患者中尿精氨酸和整体精氨酸生物活性度(global arginine bioavailability ratio, GABR)较正常对照明显降低,且其浓度水平与MMSE评分呈正相关,GABR诊断aMCI的AUC为0.797<sup>[53]</sup>。

3. 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白:鉴于阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7C-NTP)是从脑组织中分离出来,并在AD患者的CSF中增加,与痴呆的严重程度相关,因此被认为是AD的潜在生物标志物<sup>[54]</sup>。Zhang等<sup>[55]</sup>2017年通过<sup>[11]C</sup>标记的PiB-PET分析了AD和MCI患者尿液AD7c-NTP与A $\beta$ 沉积的相关性,结果显示,以1.46 ng/mL为界值,尿AD7c-NTP预测认知障碍患者A $\beta$ 沉积的特异性高达92.9%,敏感性中等(68.8%)。但尚需更多研究验

证此结论。

4. 粪便标志物：临床、动物和细胞研究已证实脑-肠道-微生物轴在AD发生发展中发挥着重要的作用。大量有望作为AD诊疗新靶点的肠道微生物及其代谢产物被报道并展示出了辅助临床诊断的潜力。

与认知正常人相比，AD患者粪便中微生物的多样性降低。双歧杆菌减少，产生短链脂肪酸的厚壁菌门减少，*aliistites*属、拟杆菌属、副杆菌属、萨特氏菌属和 *Paraprevotella*属减少，促炎的变形菌门和拟杆菌门以及多尔氏菌属、乳杆菌、链球菌属、双歧杆菌属、布劳特氏菌属和埃希氏菌属增加<sup>[56]</sup>。 $\gamma$ -变形杆菌门和肠杆菌门在认知正常、aMCI和AD患者(采用NIA-AA标准诊断)中呈渐进式富集<sup>[57]</sup>。普拉氏梭杆菌丰度与认知分数显著相关<sup>[58]</sup>。与AD筛查和进展预测相关的代谢物主要包括胆汁酸、短链脂肪酸、支链氨基酸、吲哚和噻啉以及类固醇激素<sup>[58-62]</sup>。这些物质的分解和合成代谢都必须有肠道菌群的参与，其水平受菌群结构和功能的调控<sup>[63]</sup>。此外，与慢性炎症和免疫相关的代谢物和微生物也与早期脑神经病理改变和认知状态有关<sup>[64]</sup>。

基于多种微生物、代谢物以及微生物和代谢物组合的机器学习模型有助于AD的早期诊断<sup>[57]</sup>。有研究分别采用11个粪便菌属及其组合构建了一系列随机森林模型，其区分认知正常和MCI患者(根据NIA-AA标准结合MRI、<sup>18</sup>F-AV-45 PET检查结果进行诊断)的AUC为0.70~0.91，敏感性为0.67~0.93，特异性为0.57~0.93<sup>[65]</sup>。基于微生物和代谢物组合的模型区分AD和认知正常的AUC达到0.955，高于仅基于微生物(AUC=0.798)或代谢物(AUC=0.873)的模型。炎性细胞因子的加入并没有显著提高联合模型的性能(AUC=0.947)<sup>[62]</sup>。

当前，粪便标志物的研究已受到越来越多的关注。但研究尚处于起步阶段，在样本采集方式和规模、测试准确性和覆盖面、相关机制的阐释以及独立或联合诊断模型的构建等方面都存在极大的发展空间。

推荐意见：(1)基于SIMOA、ECLIA与IP-MS等超敏检测技术，血液A $\beta_{42}$ 或A $\beta_{42/40}$ 值、p-tau可用于预测脑内A $\beta$ 病理改变和AD转化率，用于识别pAD有较高的敏感性与特异性(IIb级证据，B级推荐)。(2)血生物标志物的推广普及依赖于不同实验室数据的标准化(专家共识)。(3)尿甲酸、GABR、AD7c-NTP有助于预测脑A $\beta$ 沉积(IIIb级证据，B级推荐)。(4)基于多种微生物、代谢物以及微生物和代谢物组

合的模型有助于pAD患者的早期诊断(IIIb级证据，B级推荐)。

### 三、影像学及电生理学检查

影像学检查是AD诊断中重要的技术手段。PET成像技术目前尚不足以用于快速和简易筛查，但随着影像技术的飞速发展，其他多种影像学已经展现出在该领域的应用前景。

#### (一)MRI

NIA-AA框架推荐将AT(N)生物标志物用于AD的诊断，其中包括淀粉样蛋白沉积的标志物(A)、神经原纤维缠结tau的标志物(T)和神经变性的标志物(N)<sup>[66]</sup>。其中的N指代神经变性或神经元损伤的指标，在临床与研究工作中通常由MRI进行检测。神经损伤通常不具有特异性，因而难以直接反映AD病理。但MRI在早期AD研究中仍起着以下重要作用：(1)除外其他已知疾病导致的认知障碍。(2)与AD其他生物标志物结合，对疾病进展进行预测<sup>[67]</sup>。(3)结合A $\beta$ 和tau进行亚组的划分，以及AD的鉴别诊断<sup>[66]</sup>。

结构MRI是目前最重要的pAD影像学检测方法，可以提供有价值的影像学标志物。海马体积可以被看做评价AD病理损伤的指标<sup>[68]</sup>。内侧颞叶萎缩视觉评估量表(MTA视觉分级)简明常用，但对于年轻pAD患者不够敏感、容易导致假阴性，而海马体积与海马纹理对于预测MCI向AD的转化概率上都具有一定的预测价值<sup>[69]</sup>。双侧海马体积萎缩的不对称性，即右海马体比左海马体更萎缩，对于AD早期的识别可能也有着一定的意义。系统综述表明，总海马体积识别MCI的敏感性为0.73，特异性为0.71；内侧颞叶萎缩敏感性为0.64，特异性为0.65；侧脑室容积敏感性为0.57，特异性为0.64<sup>[70]</sup>。而内嗅皮层、全脑体积、外侧颞叶、杏仁核、内侧颞回或皮质灰质体积等指标，在各研究中差异较大。A $\beta$ 阳性MCI患者中，出现内侧颞叶萎缩伴大脑后部，包括后扣带回、楔前区、顶枕沟和顶叶的皮质萎缩，显著增加其进展为痴呆的风险<sup>[71]</sup>。此外，A $\beta$ 阳性SCD患者相对A $\beta$ 阴性SCD患者内侧颞叶显著缩小<sup>[72]</sup>。海马萎缩在AD鉴别诊断上的作用有限<sup>[73]</sup>。纵向研究发现，岛叶、杏仁核、楔前叶、海马体和其他颞区的早期萎缩变化发生在脑脊液A $\beta$ 阳性的临床阈值之前<sup>[74]</sup>。

一些其他MRI扫描技术，如静息态功能MRI、扩散张量成像(DTI)等，以及基于人工智能的新型影像学分析方法，如机器学习、卷积网络，使MRI用于

诊断早期 AD 的准确率得到了提升<sup>[74-79]</sup>。基于简易筛查目的, 这些方法则依然缺乏实用性, 但值得持续关注 and 进一步研究。

### (二) 视网膜相关影像学检查

视网膜与中枢神经系统具有相同的胚胎起源, 在结构与功能上与大脑关系密切, 还具有与大脑相似的生理特征。视网膜作为唯一可在颅外进行观察的中枢神经系统组织, 相关检测对 AD 的早期发现具有潜在应用价值。

常见的 AD 相关非侵入性视网膜检测技术包括: (1) 视网膜结构成像, 以光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 为代表, 检测发现视网膜神经纤维层平均厚度、神经节细胞层-内丛状层 (ganglion cell-inner plexiform layer, GC-IPL) 厚度明显变薄, 这与 A $\beta$  斑块和神经原纤维缠结导致的视网膜神经节细胞和视神经轴突丢失有关<sup>[80]</sup>; (2) 视网膜血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA), 如 OCT 血管造影、眼底照相视网膜血管定量分析 (包括血管口径、密度)、中心凹无血管区的改变 (包括面积、周长)<sup>[81]</sup>; (3) 视网膜电生理检查, 如视网膜电图; (4) 视网膜分子成像, 如高光谱成像/姜黄素成像, 可反映视网膜 A $\beta$  沉积, 但目前仅用于研究<sup>[82]</sup>。

### (三) 脑电生理学指标

头皮脑电图 (electroencephalograph, EEG) 记录的频率信号反映了大脑皮层锥体细胞产生的突触后电位的总和, 可实时反映大脑突触功能, 是一种经济便捷、非侵入性的筛查手段, 可以作为痴呆临床前筛查的标志物之一。静息态 EEG、事件相关电位 (ERP)、睡眠 EEG 为主要的脑电生理筛查模块。

1. 静息态 EEG: 频谱分析是根据 EEG 节律的主导频率、功率 (或振幅)、相位和同步性来研究 EEG。随着生理老化, 静息态闭眼 EEG 的节律通常会发生改变。静息状态下, 正常老年人、MCI 和 AD 受试者的脑电功率密度谱 (power spectrum density, PSD) 呈现分布和频率差异。有研究表明,  $\delta$  或  $\theta$  功率密度增加、 $\alpha$  和  $\beta$  功率密度降低以及平均 EEG 频率减慢可以预测 MCI 向痴呆的进展。后头部高功率密度的  $\alpha$  节律也预测了 MCI 受试者较为稳定的认知功能<sup>[83]</sup>。在 MCI 受试者中, 颞叶和枕叶区域  $\theta$  和  $\delta$  节律的功率密度增加以及  $\beta$  节律的功率密度降低可能提示疾病进展<sup>[84]</sup>。随着神经变性发展, 影响认知功能的大脑网络连接会出现异常。理想的方法是提取神经网络中功能性大脑连接异常的一些指标来揭示认知功能的变化。静息状态闭眼 EEG 电极对之间功

能耦合的测量结果是非常具有前景的功能性神经连接的标志物。

2. ERP: ERP 是从自发电位中提取出来的脑电, 被称为诱发电位。ERP 可以直接表达大脑皮层对感觉、情感或认知事件的电反应。在 ERP 研究发展过程中, 研究人员对 ERP 成分进行了更加精细的划分, 这些成分包括 ERP 成分极性、皮层起源位置、幅度和潜伏期等。图 1 显示了常见的 ERP 成分波形及潜伏期<sup>[85]</sup>。表 1 主要列举了与早期识别认知功能减退相关的 ERP 指标。

3. 睡眠 EEG: 约 2/3 的 MCI 患者主观上报告存在睡眠-觉醒障碍<sup>[11]</sup>。使用夜间多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 监测睡眠提示 MCI 相对于年龄匹配的对照组的睡眠宏观结构异常, 表现为: 入睡时间延长, 快速眼动睡眠开始延迟, 快速眼动睡眠和慢波睡眠的时间减少<sup>[93-95]</sup>。PSD 研究显示与健康对照组相比, aMCI 中慢波睡眠的总体  $\delta$  较低, 慢波睡眠和快速眼动睡眠的总体  $q$  功率较低<sup>[96]</sup>。慢波睡眠和快速眼动睡眠的病理变化可能预示着老年人认知功能减退的轨迹。

推荐意见: (1) T1 加权 MRI 是用于简易筛查 pAD 的可靠影像学方法, 部分脑区 (海马体、杏仁核、

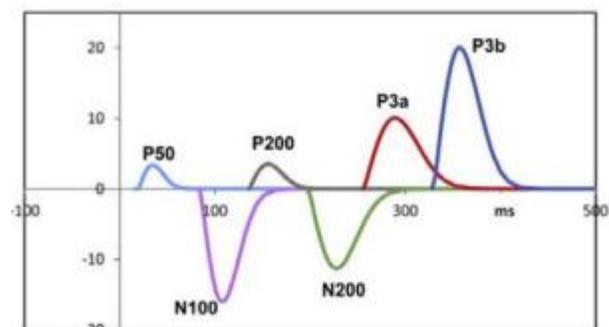


图 1 事件相关电位成分的波形图<sup>[85]</sup>

Fig.1 Waveform plots of event related potential components<sup>[85]</sup>

表 1 ERP 指标诊断不同认知功能减退的有效性比较

Tab.1 Comparison of effectiveness of event related potential indexes in diagnosing cognitive decline of different scenes

ERP 指标	应用场景	敏感性	特异性
P50 振幅 <sup>[86]</sup>	MCI vs. AD	81%	77%
P200 潜伏期 <sup>[87]</sup>	进行性 MCI vs. 稳定性 MCI	88%	77%
N2b 潜伏期 <sup>[88]</sup>	进行性 MCI vs. 稳定性 MCI	75%	69%
N2b 潜伏期 <sup>[89]</sup>	健康老年人 vs. mdaMCI	83%	81%
N2pc 潜伏期 <sup>[90]</sup>	健康老年人 vs. mdaMCI	92%	84%
P3b 潜伏期 <sup>[91]</sup>	健康老年人 vs. MCI	80%	100%
N400 振幅 <sup>[92]</sup>	健康老年人 vs. AD	55%	91%

ERP: 事件相关电位; MCI: 轻度认知损害; mdaMCI: 遗忘型轻度认知损害-多领域受损亚型

楔前叶、颞叶等)的萎缩对  $A\beta$  病理较为敏感(Ⅱb级证据, B级推荐)。(2)非侵入性视网膜检测技术(如OCT)对于筛查AD具有一定的价值(Ⅲb级证据, B级推荐)。(3)脑电生理学检查相对低廉并且便于开展,对于早期认知下降具有较好的辅助诊断能力,对pAD病理的预测价值尚需更多研究(Ⅲb级证据, B级推荐)。

#### 四、pAD筛查流程

综上所述,我们推荐以下3个步骤诊断pAD(图2):首先是进行简易的认知筛查,可以是社区老人自评,也可以是基层医生他评,怀疑有认知障碍者到专科门诊(认知门诊/记忆门诊/神经心理门诊等)进一步检查,包括病史、体检、实验室检查(包括APOE)、头部CT或MRI扫描。经过上述常规检查,分为3组,认知功能正常组随访,各种类型痴呆者给予相应治疗,处于中间状态、有可能是pAD者则进入第2步。

第2步,对于介于正常衰老与痴呆之间的个体,包括SCD、obj-SCD和MCI,予“亲 $A\beta$ 认知测试、血液标志物、MRI特定脑区萎缩”检查再次分为3组,低可能性pAD者(如血管性认知损害、帕金森病所致MCI等)给予相应干预,高可能性pAD者根据认知评估的不同严重程度予相应的治疗,而中可能性pAD者进入第3步。

第3步,针对仍然不能确诊的模棱两可的pAD者予分子PET或CSF检测,明确诊断。

#### 五、总结与展望

识别pAD对于AD精准的早诊早治具有重要意义,而找到简便、无创、低成本的筛查手段,是大规模pAD干预的基础。目前的文献提示:新一代的亲 $A\beta$ 神经心理测试、血液 $A\beta_{42}$ 或 $A\beta_{42/40}$ 比值下降与血浆p-tau升高、MRI呈现的部分脑区(海马体、杏仁核、楔前叶、颞叶等)萎缩是值得推荐的3种pAD检测方法。开发与修订新一代的神经心理测试,尤其是对AD病理标志物敏感的测试工具应得到足够的重视。制定全国统一的血液标志物检测操作流程与分界值有重要的实践意义。MRI特定脑区的量化评估软件对pAD的诊断价值需要更多的验证。而数字化行为评估、尿液和粪便生物学标志物、非侵入性视网膜检测技术、脑电生理学检查已经在临床早期诊断AD中显示出价值,值得进一步研究,明确对于pAD的识别力。



AD8: 8条目痴呆筛查问卷; G3: 3 min游戏化认知评估; MoCA-B: 蒙特利尔认知评估基础量表; ACE-III: Addenbrooke 认知功能检查量表第3版; VaD: 血管性痴呆; PDD: 帕金森病所致痴呆; pAD: 前驱期AD

图2 pAD的简易筛查流程图

Fig.2 Flowchart for brief screening of prodromal Alzheimer's disease

执笔 黄琳、李沁洁、陆瑶、潘锋丰、崔嵩、王莹、苗雅、陈天璐(上海交通大学医学院附属第六人民医院); 李亚天、吴静楠(博斯腾脑科学研究中心)

专家委员会成员(按姓氏拼音字母排序) 曹歆轶(上海交通大学附属精神卫生中心)、曹云鹏(中国医科大学附属第一医院)、陈芹(四川大学华西医院)、曾燕(武汉科技大学医学院)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院)、韩瓔(首都医科大学宣武医院)、黄楚中(华东师范大学认知科学学院)、李彬寅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李放(首都医科大学附属复兴医院)、李霞(上海交通大学附属精神卫生中心)、李云霞(同济大学附属同济医院)、马文林(同济大学附属同济医院)、彭丹涛(中日医院)、彭国平(浙江大学医学院附属第一医院)、田仰华(安徽医科大学第一附属医院)、贾建军(中国人民解放军总医院)、施炯(首都医科大学附属北京天坛医院)、唐毅(首都医科大学宣武医院)、王华丽(北京大学第六医院)、王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王延江(第三军医大学大坪医院)、谢芳(复旦大学附属华山医院)、肖军(四川省人民医院)、徐群(上海交通大学附属同仁济医院)、张杰文(郑州大学人民医院)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张楠(天津医科大学总医院空港医院)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院)、杨宇(吉林大学第一医院)、郁金泰(复旦大学附属华山医院)、章军建(武汉大学中南医院)、赵清华(复旦大学附属华山医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.
- [2] 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 RJ, Yin P, Wang ZH, et al. China Alzheimer disease Report 2021[J]. *Journal of Diagnostics Concept & Practice*, 2021, 20(4): 317-337.
- [3] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [4] Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1939-1949. DOI: 10.1001/jama.2015.4669.
- [5] Parnetti L, Chipi E, Salvadori N, et al. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 7. DOI: 10.1186/s13195-018-0459-7.
- [6] Zhao Y, Tudorascu DL, Lopez OL, et al. Amyloid  $\beta$  deposition and suspected non-Alzheimer pathophysiology and cognitive decline patterns for 12 years in oldest old participants without dementia [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 88-96. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3029.
- [7] Chen KL, Xu Y, ChuAQ, et al. Validation of the chinese version of montreal cognitive assessment basic for screening mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(12): e285-e290. DOI: 10.1111/jgs.14530.
- [8] Pan FF, Wang Y, Huang L, et al. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination III for detecting mild cognitive impairment[J]. *Aging Ment Health*, 2022, 26(2): 384-391. DOI: 10.1080/13607863.2021.1881757.
- [9] Huang L, Chen K, Liu Z, et al. A Conceptual framework for research on cognitive impairment with no dementia in memory clinic[J]. *CurrAlzheimer Res*, 2020, 17(6): 517-525. DOI: 10.2174/1567205017666200807193253.
- [10] Baker JE, Lim YY, Pietrzak RH, et al. Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : A meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 6: 108-121. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.09.002.
- [11] Norton DJ, Parra MA, Sperling RA, et al. Visual short-term memory relates to tau and amyloid burdens in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 99. DOI: 10.1186/s13195-020-00660-z.
- [12] Parra MA, Calia C, Pattan V, et al. Memory markers in the continuum of the Alzheimer's clinical syndrome[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 142. DOI: 10.1186/s13195-022-01082-9.
- [13] Loewenstein DA, Curiel RE, DeKosky S, et al. Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2018, 91(10): e976-e984. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006128.
- [14] Wang L, Zhu J, Wang Q, et al. Hormesis effects of sulfoxaflor on aphid gossypii feeding, growth, reproduction behaviour and the related mechanisms[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 872: 162240. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.162240.
- [15] Hallam B, Chan J, Gonzalez Costafreda S, et al. What are the neural correlates of meta-cognition and anosognosia in Alzheimer's disease? A systematic review[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 94: 250-264. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.06.011.
- [16] Li Q, Sun X, Cui L, et al. Alterations in metamemory capacity and neural correlates in a subtype of subjective cognitive decline[J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 36: 103255. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103255.
- [17] Gagliardi G, Houot M, Cacciamani F, et al. The meta-memory ratio: a new cohort-independent way to measure cognitive awareness in asymptomatic individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 57. DOI: 10.1186/s13195-020-00626-1.
- [18] Gagliardi G, Kuppe M, Lois C, et al. Pathological correlates of impaired self-awareness of memory function in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 118. DOI: 10.1186/s13195-021-00856-x.
- [19] Vannini P, Amariglio R, Hanseeuw B, et al. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2017, 99: 343-349. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.002.
- [20] Edmonds EC, Weigand AJ, Thomas KR, et al. Increasing inaccuracy of self-reported subjective cognitive complaints over 24 months in empirically derived subtypes of mild cognitive impairment[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2018, 24(8): 842-853. DOI: 10.1017/S1355617718000486.
- [21] Bastin C, Giacomelli F, Miévis F, et al. Anosognosia in mild cognitive impairment: lack of awareness of memory difficulties characterizes prodromal Alzheimer's disease[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 631518. DOI: 10.3389/fpsy.2021.631518.
- [22] Chi SY, Chua EF, Kieschnick DW, et al. Retrospective metamemory monitoring of semantic memory in community-dwelling older adults with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2022, 32(3): 429-463. DOI: 10.1080/09602011.2020.1831552.
- [23] d'Oleire Uquillas F, Jacobs H, Schultz AP, et al. Functional and pathological correlates of judgments of learning in cognitively unimpaired older adults[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(3): 1974-1983. DOI: 10.1093/cercor/bhz217.
- [24] Li Q, Pan FF, Huang Q, et al. Altered metamemory precedes cognitive impairment in subjective cognitive decline with positive amyloid-beta[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1046445. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1046445.
- [25] Gagliardi G, Vannini P. Episodic memory impairment mediates the loss of awareness in mild cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 802501. DOI: 10.3389/fnagi.2021.802501.
- [26] Valera-Bermejo JM, De Marco M, Mitolo M, et al. Neuroanatomical and cognitive correlates of domain-specific anosognosia in early Alzheimer's disease[J]. *Cortex*, 2020, 129: 236-246. DOI: 10.1016/j.cortex.2020.04.026.
- [27] Antoine N, Bahri MA, Bastin C, et al. Anosognosia and default mode subnetwork dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(18): 5330-5340. DOI: 10.1002/hbm.24775.
- [28] Theriault J, Ng KP, Pascoal TA, et al. Anosognosia predicts default mode network hypometabolism and clinical progression to dementia[J]. *Neurology*, 2018, 90(11): e932-e939. DOI: 10.1212/

- WNL.000000000005120.
- [29] Hanseeuw BJ, Scott MR, Sikkes S, et al. Evolution of anosognosia in Alzheimer's disease and its relationship to amyloid [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(2): 267-280. DOI: 10.1002/ana.25649.
- [30] Vannini P, Hanseeuw BJ, Gatchel JR, et al. Trajectory of unawareness of memory decline in individuals with autosomal dominant Alzheimer disease[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(12): e2027472. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27472.
- [31] Rentz DM, Papp KV, Mayblyum DV, et al. Association of digital clock drawing with PET amyloid and tau pathology in normal older adults[J]. *Neurology*, 2021, 96(14): e1844-e1854. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011697.
- [32] Tsoy E, Strom A, Iaccarino L, et al. Detecting Alzheimer's disease biomarkers with a brief tablet-based cognitive battery: sensitivity to A $\beta$  and tau PET[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 36. DOI: 10.1186/s13195-021-00776-w.
- [33] Alden EC, Pudumjee SB, Lundt ES, et al. Diagnostic accuracy of the Cogstate Brief Battery for prevalent MCI and prodromal AD (MCI A(+ ) T(+ ) ) in a population-based sample[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(4): 584-594. DOI: 10.1002/alz.12219.
- [34] Huang L, Mei Z, Ye J, et al. AMES: An automated Self-administered scale to detect incipient cognitive decline in primary care settings[J]. *Assessment*, 2023: 10731911221144774. DOI: 10.1177/10731911221144774.
- [35] Piau A, Wild K, Mattek N, et al. Current state of digital biomarker technologies for real-life, home-based monitoring of cognitive function for mild cognitive impairment to mild Alzheimer disease and implications for clinical care: systematic review[J]. *J Med Internet Res*, 2019, 21(8): e12785. DOI: 10.2196/12785.
- [36] Buegler M, Harms R, Balasa M, et al. Digital biomarker-based individualized prognosis for people at risk of dementia[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2020, 12(1): e12073. DOI: 10.1002/dad2.12073.
- [37] Bayat S, Babulal GM, Schindler SE, et al. GPS driving: a digital biomarker for preclinical Alzheimer disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 115. DOI: 10.1186/s13195-021-00852-1.
- [38] Hajjar I, Okafor M, Choi JD, et al. Development of digital voice biomarkers and associations with cognition, cerebrospinal biomarkers, and neural representation in early Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2023, 15(1): e12393. DOI: 10.1002/dad2.12393.
- [39] Wang HL, Tang R, Ren RJ, et al. Speech silence character as a diagnostic biomarker of early cognitive decline and its functional mechanism: a multicenter cross-sectional cohort study[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 380. DOI: 10.1186/s12916-022-02584-x.
- [40] Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, et al. Head-to-head comparison of 8 plasma amyloid- $\beta$  42/40 assays in Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1375-1382. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3180.
- [41] Chong JR, Ashton NJ, Karikari TK, et al. Blood-based high sensitivity measurements of beta-amyloid and phosphorylated tau as biomarkers of Alzheimer's disease: a focused review on recent advances[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(11): 1231-1241. DOI: 10.1136/jnnp-2021-327370.
- [42] Yamashita K, Watanabe S, Ishiki K, et al. Fully automated chemiluminescence enzyme immunoassays showing high correlation with immunoprecipitation mass spectrometry assays for  $\beta$ -amyloid (1-40) and (1-42) in plasma samples[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 576: 22-26. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.08.066.
- [43] Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, et al. High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis[J]. *Neurology*, 2019, 93(17): e1647-e1659. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008081.
- [44] Palmqvist S, Janelidze S, Stomrud E, et al. Performance of fully automated plasma assays as screening tests for Alzheimer disease-related  $\beta$ -amyloid status[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(9): 1060-1069. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1632.
- [45] Verberk I, Hendriksen H, van Harten AC, et al. Plasma amyloid is associated with the rate of cognitive decline in cognitively normal elderly: the SCIENCe project[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 89: 99-107. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.007.
- [46] Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau 181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 387-397. DOI: 10.1038/s41591-020-0762-2.
- [47] Janelidze S, Berron D, Smith R, et al. Associations of plasma phospho-Tau217 levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(2): 149-156. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4201.
- [48] Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(5): 709-724. DOI: 10.1007/s00401-021-02275-6.
- [49] Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 379-386. DOI: 10.1038/s41591-020-0755-1.
- [50] Park JK, Lee KJ, Kim JY, et al. The association of blood-based inflammatory factors IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  and CRP with cognitive function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Psychiatry Investig*, 2021, 18(1): 11-18. DOI: 10.30773/pi.2020.0205.
- [51] Wang Y, Pan F, Xie F, et al. Correlation between urine formaldehyde and cognitive abilities in the clinical spectrum of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 820385. DOI: 10.3389/fnagi.2022.820385.
- [52] Wang Y, Wang Y, Zhu J, et al. Systematic evaluation of urinary formic acid as a new potential biomarker for Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1046066. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1046066.
- [53] Zhang YQ, Tang YB, Dammer E, et al. Dysregulated urinary arginine metabolism in older adults with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 90. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00090.
- [54] Monte SM, Ghanbari K, Frey WH, et al. Characterization of the

- AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(12): 3093-3104. DOI: 10.1172/JCI119864.
- [55] Zhang N, Zhang L, Li Y, et al. Urine AD7c-NTP predicts amyloid deposition and symptom of agitation in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 87-95. DOI: 10.3233/JAD-170383.
- [56] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537. DOI: 10.1038/s41598-017-13601-y.
- [57] Liu P, Wu L, Peng G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633-643. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.05.008.
- [58] Ueda A, Shinkai S, Shiroma H, et al. Identification of faecalibacterium prausnitzii strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9): 100398. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100398.
- [59] Lirong W, Mingliang Z, Mengci L, et al. The clinical and mechanistic roles of bile acids in depression, Alzheimer's disease, and stroke[J]. *Proteomics*, 2022, 22(15-16): e2100324. DOI: 10.1002/pmic.202100324.
- [60] Guo Y, Wang S, Chao X, et al. Multi-omics studies reveal ameliorating effects of physical exercise on neurodegenerative diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1026688. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1026688.
- [61] Wu L, Han Y, Zheng Z, et al. Altered gut microbial metabolites in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: signals in host-microbe interplay[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 228. DOI: 10.3390/nu13010228.
- [62] Xi J, Ding D, Zhu H, et al. Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 226. DOI: 10.1186/s12866-021-02286-z.
- [63] Tynkkynen J, Chouraki V, van der Lee SJ, et al. Association of branched-chain amino acids and other circulating metabolites with risk of incident dementia and Alzheimer's disease: a prospective study in eight cohorts[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(6): 723-733. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.01.003.
- [64] Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, et al. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(1): e0033820. DOI: 10.1128/CMR.0033820.
- [65] Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(10): 1357-1366. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.07.002.
- [66] Amariglio RE. Operationalizing the clinical staging scheme in the 2018 NIA-AA research framework[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(7): 395-396. DOI: 10.1038/s41582-021-00508-6.
- [67] Franzmeier N, Koutsouleris N, Benzinger T, et al. Predicting sporadic Alzheimer's disease progression via inherited Alzheimer's disease-informed machine-learning[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(3): 501-511. DOI: 10.1002/alz.12032.
- [68] van der Flier WM, van Buchem MA, van Buchem HA. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease[J]. *Neurology*, 2003, 60(9): 1558; author reply 1558-1559. DOI: 10.1212/wnl.60.9.1558-a.
- [69] Lee S, Lee H, Kim KW. Magnetic resonance imaging texture predicts progression to dementia due to Alzheimer disease earlier than hippocampal volume[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(1): 7-14. DOI: 10.1503/jpn.180171.
- [70] Lombardi G, Crescioli G, Cavado E, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD009628. DOI: 10.1002/14651858.CD009628.pub2.
- [71] Pyun JM, Park YH, Kim HR, et al. Posterior atrophy predicts time to dementia in patients with amyloid-positive mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 99. DOI: 10.1186/s13195-017-0326-y.
- [72] Hu X, Teunissen CE, Spottke A, et al. Smaller medial temporal lobe volumes in individuals with subjective cognitive decline and biomarker evidence of Alzheimer's disease-data from three memory clinic studies[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(2): 185-193. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.09.002.
- [73] Huang L, Chen K, Hu X, et al. Differential atrophy in the hippocampal subfield volumes in four types of mild dementia[J]. *FrontNeurosci*, 2020, 14:699. DOI:10.3389/fnins.2020.00699.
- [74] Insel PS, Mattsson N, Donohue MC, et al. The transitional association between  $\beta$ -amyloid pathology and regional brain atrophy[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(10): 1171-1179. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.002.
- [75] Huang L, Chen K, Hu X, et al. Differential atrophy in the hippocampal subfield volumes in four types of mild dementia[J]. *FrontNeurosci*, 2020, 14:699. DOI:10.3389/fnins.2020.00699.
- [76] Yan S, Zheng C, Cui B, et al. Multiparametric imaging hippocampal neurodegeneration and functional connectivity with simultaneous PET/MRI in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(10): 2440-2452. DOI: 10.1007/s00259-020-04752-8.
- [77] Delli Pizzi S, Punzi M, Sensi SL. Functional signature of conversion of patients with mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 74: 21-37. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.004.
- [78] Cui L, Zhang Z, Zac Lo CY, et al. Local functional MR change pattern and its association with cognitive function in objectively-defined subtle cognitive decline[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 684918. DOI: 10.3389/fnagi.2021.684918.
- [79] Zhang Z, Cui L, Huang Y, et al. Changes of regional neural activity homogeneity in preclinical Alzheimer's disease: compensation and dysfunction[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 646414. DOI: 10.3389/fnins.2021.646414.
- [80] Ngoo QZ, Wan Hitam WH, Ab Razak A. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness, electroretinogram and visual evoked potential in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 6248185. DOI: 10.1155/2019/6248185.
- [81] Wang X, Zhao Q, Tao R, et al. Decreased retinal vascular density

- in Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI): an optical coherence tomography angiography (OCTA) study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 572484. DOI: 10.3389/fnagi.2020.572484.
- [82] Hao X, Zhang W, Jiao B, et al. Correlation between retinal structure and brain multimodal magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1088829. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1088829.
- [83] Babiloni C, Lizio R, Carducci F, et al. Resting state cortical electroencephalographic rhythms and white matter vascular lesions in subjects with Alzheimer's disease: an Italian multicenter study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(2): 331-346. DOI: 10.3233/JAD-2011-101710.
- [84] Huang C, Wahlund L, Dierks T, et al. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(11): 1961-1967. DOI: 10.1016/s1388-2457(00)00454-5.
- [85] Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(4): 533-540. DOI: 10.1016/s0197-4580(00)00153-6.
- [86] Kozłowska K, Melkonian D, Spooner CJ, et al. Cortical arousal in children and adolescents with functional neurological symptoms during the auditory oddball task[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 13: 228-236. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.10.016.
- [87] Lijffijt M, Lane SD, Meier SL, et al. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory[J]. *Psychophysiology*, 2009, 46(5): 1059-1068. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2009.00845.x.
- [88] Missonnier P, Deiber MP, Gold G, et al. Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment[J]. *Neuroscience*, 2007, 150(2): 346-356. DOI:10.1016/j.neuroscience.2007.09.009.
- [89] Fernandez R, Monacelli A, Duffy CJ. Visual motion event related potentials distinguish aging and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(1): 177-183. DOI: 10.3233/JAD-122053.
- [90] Cespón J, Galdo-Álvarez S, Pereiro AX, et al. Differences between mild cognitive impairment subtypes as indicated by event-related potential correlates of cognitive and motor processes in a Simon task[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2): 631-647. DOI: 10.3233/JAD-132774.
- [91] Yang D, Li X, Zhang Y, et al. Skin color and attractiveness modulate empathy for pain: an event-related potential study[J]. *Front Psychol*, 2021, 12: 780633. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.780633.
- [92] Parra MA, Ascencio LL, Urquina HF, et al. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia[J]. *Front Neurol*, 2012, 3: 172. DOI: 10.3389/fneur.2012.00172.
- [93] McKinnon A, Terpening Z, Hickie IB, et al. Prevalence and predictors of poor sleep quality in mild cognitive impairment[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27(3): 204-211. DOI: 10.1177/0891988714527516.
- [94] Naismith SL, Hickie IB, Terpening Z, et al. Circadian misalignment and sleep disruption in mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(4): 857-866. DOI: 10.3233/JAD-131217.
- [95] Westerberg CE, Mander BA, Florczak SM, et al. Concurrent impairments in sleep and memory in amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012, 18(3): 490-500. DOI: 10.1017/S135561771200001X.
- [96] Geng D, Wang C, Fu Z, et al. Sleep EEG-based approach to detect mild cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 865558. DOI: 10.3389/fnagi.2022.865558.

(收稿日期: 2023-03-30)

(本文编辑: 张玲)