

主观认知下降的诊断管理规范与生物学标志物披露流程专家共识

中国人体健康科技促进会神经变性病专业委员会 国家神经系统疾病临床医学研究中心烟台区域分中心

【摘要】 “主观认知下降”的概念备受关注,具有向轻度认知障碍和痴呆转化的高风险。ATN 诊断框架可以将临床诊断的主观认知下降精准诊断为阿尔茨海默病临床前期,是阿尔茨海默病精准预防与治疗的重要窗口。基于目前主观认知下降的临床诊断与生物学标志物诊断两种诊断范式,疾病规范管理以及诊断后精准沟通与支持十分重要,包括诊断管理规范、生物学标志物结果解读及建议、患者健康管理及可能针对特定潜在病因的治疗等。既往临床研究与临床实践存在异质性,很多临床医师对“主观认知下降”的概念仍感陌生,缺乏系统认识;主观认知下降的诊断可给患者提供一定的确定性,也可带来疾病预期风险的不确定性,迫切需要对临床医师进行指导。迄今国内尚缺乏主观认知下降的诊断管理规范、生物学标志物披露与患者管理的指南或共识。鉴于此,本文在系统梳理国内外相关文献的基础上,撰写《主观认知下降的诊断管理规范与生物学标志物披露流程专家共识》,以期提高我国医务人员对主观认知下降的认识及诊断与治疗水平,指导开展高质量的阿尔茨海默病临床前期研究,为进一步临床转化奠定基础。

【关键词】 认知障碍; 阿尔茨海默病; 生物标记; 诊疗指南

Expert consensus on diagnostic management specification and biomarker disclosure for subjective cognitive decline

Neurodegenerative Disease Special Committee, China Association for Promotion of Health Science and Technology; Yantai Regional Sub Center of China National Clinical Research Center for Neurological Diseases

Corresponding authors: BA Mao-wen (Email: bamaowen@163.com); WANG Xi-jin (Email: wangxijin2004@163.com); SONG Xi-cheng (Email: drxchsong@163.com)

【Abstract】 The concept of subjective cognitive decline (SCD) is currently receiving much attention, as SCD has a high risk of transitioning to mild cognitive impairment (MCI) and dementia. The ATN biomarker diagnostic framework can accurately diagnose SCD as preclinical Alzheimer's disease (AD), which is an important window for precise prevention and treatment of AD. Based on the present diagnostic paradigms of clinical diagnosis and biomarker diagnosis for SCD, it is important to have fine management during the diagnostic process and precise communication and support after diagnosis for SCD patients, including diagnostic management specification, interpretation and recommendation diagnostic of biomarker disclosure, patients health management, and possible treatment for specific underlying causes. Previous studies have shown heterogeneity between clinical research and practice, and many doctors still feel unfamiliar with the concept of SCD and lack a systematic understanding. SCD diagnosis can provide patients with a certain degree of certainty, but it may also bring uncertainty about the expected risk of disease, and there is an urgent need to provide guidance to clinical doctors. So far, there is still a lack of

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.11.011

基金项目:泰山学者青年专家人才计划项目(项目编号:tsqn202312392);山东省重点研发计划(竞争性创新平台)项目(项目编号:2024CXPT091);国家重点研发计划项目(项目编号:2022YFF1202804);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81571234);国家自然科学基金资助项目(项目编号:62171209);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82271227)

通讯作者:巴茂文,264000 青岛大学附属烟台毓璜顶医院神经内科,山东省神经免疫交互与调控重点实验室,Email:bamaowen@163.com;汪锡金,200065 上海,同济大学附属同济医院神经内科,Email:wangxijin2004@163.com;宋西成,264000 青岛大学附属烟台毓璜顶医院耳鼻咽喉头颈外科,山东省神经免疫交互与调控重点实验室,Email:drxchsong@163.com

Chinese expert consensus on diagnostic management specification, biomarker disclosure, and patient management of SCD. Based on the systematic summary of the current domestic and international research on the SCD, the consensus is written and aimed to improve the diagnosis and treatment level of SCD, guide high-quality preclinical AD research and lay the foundation for further clinical translation.

【Key words】 Cognition disorders; Alzheimer disease; Biomarkers; Diagnostic and treatment guideline

This study was supported by Taishan Scholar Project for Young Talents (No. tsqn202312392), Key Research and Development Program (Competitive Innovation Platform Project) of Shandong (No. 2024CXPT091), National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFF1202804), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81571234, 62171209, 82271227).

Conflicts of interest: none declared

“主观认知下降(SCD)”的概念于 20 世纪 80 年代提出,并制定了可操作的诊断标准,引起了广泛关注^[1]。随着对阿尔茨海默病(AD)病理生理学机制的深入了解,这一概念在临床实践中有两种应用方式,一种是基于临床和神经心理学标准的病因异质性综合征(即最初意义上的主观认知下降),另一种是阿尔茨海默病病程某阶段的临床诊断(即阿尔茨海默病临床前期主观认知下降)^[2]。通过将阿尔茨海默病生物学标志物纳入诊断框架,使得阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的诊断成为可能。2018 年,美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会(NIA-AA)制订了阿尔茨海默病的 ATN 生物学标志物诊断框架,其中 A 指 β -淀粉样蛋白(A β),T 指病理性 tau 蛋白,N 指神经变性^[3]。基于该诊断框架,处于第 2 期的临床前期出现主观认知下降,有助于早期发现临床前期阿尔茨海默病患者,为早期诊断与治疗赢得时间^[3-4]。主观认知下降患者作为阿尔茨海默病的高危人群,成为疾病研究与预防的重要目标。生物学标志物在主观认知下降中的应用有助于早期诊断神经系统变性疾病,但也引发向患者披露标志物信息的伦理问题,对主观认知下降患者进行诊断中的规范管理以及诊断后的精准沟通和支持十分重要,包括诊断流程与应用指导、生物学标志物检测结果解读与建议、患者健康管理及可能针对特定潜在原因的治疗等。然而,临床研究与实践之间存在异质性,很多临床医师对“主观认知下降”的概念仍感陌生,对其诊断标准的应用缺乏系统认识。迄今国内尚缺乏主观认知下降的诊断管理规范、生物学标志物披露与患者管理指南或共识。鉴于此,中国人体健康科技促进会神经变性病专业委员会在系统梳理国内外相关文献的基础上,撰写《主观认知下降的诊断管理规范与生物学标志

物披露流程专家共识》(以下简称共识),以期提高我国医务人员对主观认知下降的诊断与治疗水平,引导开展高质量的阿尔茨海默病临床前期研究,为临床转化奠定基础,并期待随着临床研究的进展及临床实践的总结,后续将不断完善和更新共识。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号:PREPARE-2024CN786)。

一、共识形成的方法学

共识根据推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)标准制定了推荐等级和证据级别:推荐等级分为 I 级推荐(强烈推荐)、II 级推荐(弱推荐)和 III 级推荐(不推荐),证据级别分为 A 级证据>B 级证据>C 级证据。共识代表大多数参与制订共识专家达成的统一推荐意见^[5]。共识的推荐等级和证据级别标准参见表 1。

二、主观认知下降:临床诊断到生物学标志物诊断的过渡

认知障碍性疾病已成为老龄化社会面临的重大公共卫生问题之一,按照严重程度分为主观认知下降、轻度认知障碍(MCI)和痴呆^[3,6]。主观认知下降被认为是客观认知损害的超早期阶段,研究显示,主观认知下降患者占记忆诊所就诊病例数的 21%~29%,且未来患痴呆的风险更高,成为认知障碍性疾病研究和预防的重要目标^[7-9]。主观认知下降由 Reisberg 等^[1]于 1982 年首先提出,指个体主诉存在记忆或认知功能下降,但客观神经心理学测验于正常值范围。2014 年,主观认知下降倡议工作组(SCD-I)正式提出“主观认知下降”术语并制定诊断标准:(1)与之前正常状态相比,自我抱怨持续的认知功能下降且与急性事件无关。(2)校正性别、年龄、受教育程度后,标准认知功能测验正常或未达到轻度认知障碍诊断标准。最初意义上的主观认

表 1 共识的推荐等级和证据级别标准

Table 1. Recommendation intensity and evidence grading of consensus

推荐等级与证据级别	描述
推荐等级	
I 级	证据和(或)一致意见认为某干预或操作有利、有效
II 级	认为某干预或操作有利和(或)有效的证据相互矛盾或意见不一致; II a 级,更多证据和(或)意见认为有利/有效; II b 级,较少证据和(或)意见认为有利/有效
III 级	证据/一致意见认为某干预或操作无益、无效,甚至有害
证据级别	
A 级	数据来源于多个随机对照试验或 Meta 分析
B 级	数据来源于 1 个随机对照试验或大样本非随机研究
C 级	专家共识和(或)小样本研究、回顾性研究、注册资料

知下降是一种基于临床和神经心理学标准的病因异质性综合征,正常衰老、人格特征、精神障碍、药物或物质滥用等均可引起主观认知下降^[2]。

主观认知下降按照临床转归分为可逆性、稳定性和进展性主观认知下降,并非所有的主观认知下降均发展为客观认知损害^[3]。人们出现主观认知下降等记忆力下降症状时,常因担心患阿尔茨海默病而至医院就诊,因此提醒临床医师应进一步详细询问病史并进行相关检查,尽早明确潜在病因,尤其对于可逆性和可治疗的患者意义重大。病史询问包括有无糖尿病、心脏病、贫血、肝脏和肾脏疾病、营养缺乏、甲状腺功能减退症、感染等基础疾病;有无焦虑、抑郁、压力过大等精神疾病;有无睡眠障碍;有无药物滥用(抗胆碱能药物、镇静药物、阿片类药物和皮质类固醇等)或毒物接触史等;以及有无躯体形式障碍、高自我监控、个性特征(如神经质)和对痴呆的恐惧等^[3,10]。常用的认知功能测验量表包括简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA),MMSE 量表目前应用最为广泛,其区别老年人群认知功能正常与痴呆的灵敏度和特异度均 >0.80 ,用于痴呆的筛查具有较高价值;MoCA 量表是为筛查轻度认知障碍设计的总体认知功能测验量表,其识别轻度认知障碍和轻度阿尔茨海默病的灵敏度分别为 0.90 和 1.00,特异度均达 0.87^[11]。实验室检查包括血常规、血糖、同型半胱氨酸(Hcy)、电解质、叶酸、维生素 B₁₂、肝肾功能、甲状腺功能、人类免疫缺陷病毒(HIV)和梅毒螺旋体(TP)、自身免疫性脑炎相关抗体和副肿瘤综合征

相关抗体等,必要时完善腰椎穿刺脑脊液检查,用于排除其他导致认知功能下降的疾病。结构性 MRI 检查用于排除颅内占位性病变、颅内感染、颅脑创伤、脑血管病和正常压力脑积水等其他中枢神经系统疾病;脑电图用于辅助排除克-雅病(CJD)等。一些系统性疾病如焦虑、抑郁、药物滥用、贫血、甲状腺功能减退症、维生素 B₁₂ 缺乏病和阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)等导致的主观认知下降,可以通过明确病因及对症处理得以改善甚至逆转;脑部疾病如自身免疫性脑炎、正常压力脑积水等导致的主观认知下降,尽早诊断、及时治疗,亦可得以缓解^[3,10-11],因此,应鼓励有主观认知下降主诉的患者及早就诊,延误诊断与治疗可导致不可逆性认知功能障碍。经详细全面评估后,若无明确原因,主观认知下降也可能是早期神经系统变性疾病的首发症状,此时建议向患者解释主观认知下降与未来认知功能障碍风险增加有关,应随访观察并进一步筛查危险因素,包括不可控性因素和可控性因素,这是精准预测主观认知下降预后以及针对性早期预防痴呆的前提^[10-12]。

Meta 分析显示,约有 27% 的主观认知下降患者随访 4 年后进展为轻度认知障碍,约 14% 进展为痴呆^[13-14]。主观认知下降倡议工作组于 2014 年提出新定义以描述主观认知下降患者发生客观认知损害高风险的特征——SCD-plus^[2],并于 2020 年进行更新^[4]。更新的 SCD-plus 定义为,记忆域的主观下降;主观认知下降病程 ≤ 5 年;主观认知下降发病年龄 ≥ 60 岁;与主观认知下降相关的担忧;认知功能下降经知情者确认;随时间推移持续存在主观认知下降症状;因主观认知下降就诊。SCD-plus 对提高主观认知下降诊断准确性、识别可能进展为阿尔茨海默病高危人群、早期预防与治疗阿尔茨海默病具有重要意义。研究显示,主观认知下降患者存在载脂蛋白 E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$)等位基因变异(即 ApoE $\epsilon 4$ 基因型阳性),使其处于阿尔茨海默病临床前期的风险增加,并加速向轻度认知障碍或痴呆转化^[3,10]。SCD-plus 提高了阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的诊断可靠性,为临床研究筛选主观认知下降患者制定了统一标准,具有较强的实用价值。目前,主观认知下降的诊断是排除性诊断,需排除非痴呆人群中的轻度认知障碍。轻度认知障碍的临床诊断参照《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021》^[15]:(1)患者或知情者报告或者有经

验的临床医师发现其认知功能受损。(2)MoCA 等神经心理学测验发现存在 1 个或多个认知域损害的客观证据。(3)复杂的工具性日常生活活动能力轻微受损,但仍保持独立的日常生活活动能力。(4)临床未达痴呆的诊断标准。对于不符合轻度认知障碍诊断标准但具备 SCD-plus 特征的有记忆力下降主诉和担心记忆力下降患者,是阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的高危人群。

2018 年,美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会制订的阿尔茨海默病 ATN 生物学定义为,A(代表 $A\beta$ -PET、脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值)阳性即进入阿尔茨海默病疾病连续体^[3]。据此,在上述主观认知下降临床诊断标准的基础上,增加生物学标志物诊断标准,有助于更准确地对神经系统变性疾病源性主观认知下降进行鉴别诊断, $A\beta$ 阳性可以进一步精准诊断阿尔茨海默病临床前期主观认知下降^[3-4]。与仅存在 *ApoE* $\epsilon 4$ 风险基因相比, $A\beta$ 生物学标志物反映正在进行的脑组织病理变化,预测主观认知下降的效能更强^[16-18]。根据 2024 年美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会的阿尔茨海默病新 7 级症状分期,处于第 2 期的临床前期患者存在主观认知下降,提示临床前晚期^[5,19],易于在人群筛查中检出,为早期诊断与治疗赢得时间。阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的病理改变以脑组织 $A\beta$ 沉积为主,部分伴 tau 蛋白过磷酸化, $A\beta$ 和磷酸化 tau 蛋白(p-tau)阳性的主观认知下降转化为轻度认知障碍或痴呆的风险更高^[4,19-21]。目前的阿尔茨海默病临床试验越来越侧重在早期或高危阶段干预疾病,以预防或延缓痴呆的发生。生物学标志物的发现可以提高受试者同质性,并在疾病早期验证候选治疗方法。对于临床诊断的主观认知下降,进行高质量临床试验时,基于 ATN 诊断框架,至少行 $A\beta$ -PET 或脑脊液 $A\beta$ 标志物测定(包括 p-tau181/ $A\beta_{42}$ 比值、总 tau 蛋白(t-tau)/ $A\beta_{42}$ 比值、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值),必要时行 tau-PET 或脑脊液 p-tau 测定,以提高纳入临床前期阿尔茨海默病患者的诊断准确性^[5]。临床实践中,尽管 $A\beta$ -PET 和脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值可精准反映脑组织 $A\beta$ 病理状态,但其有创性和费用昂贵限制临床推广。近年研究发现,与血浆 p-tau181 和 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值相比,p-tau217 或其与非磷酸化 tau 蛋白 217 比值(p-tau217/np-tau217)异常可以独立、高精度地预测 $A\beta$ 阳性;p-tau217 亦是老年非痴呆人群进展为痴呆的最敏感血浆标志物^[19,22-24]。目前,阿

尔茨海默病标志物逐渐应用于临床,可以提高诊断准确性,早期发现无症状阿尔茨海默病;对于症状性疑似阿尔茨海默病,在提高早期诊断准确性方面具有较大潜力^[5,25-26]。随着阿尔茨海默病脑变化早期表征的发现、新的血液标志物的开发、对阿尔茨海默病高风险人群脑变化意义的理解,生物学标志物检测将应用于脑认知健康管理或担心记忆力下降的成人健康体检中,以促进痴呆的超早期识别和干预^[19,27-28]。

推荐意见:

1. 临床诊断的主观认知下降患者是脑认知健康管理重点人群,可依据个体化情况开展早期筛查(Ⅱa 级推荐,B 级证据)。

2. 主观认知下降患者推荐采用 MoCA 量表进行轻度认知障碍筛查、MMSE 量表进行痴呆筛查(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

3. 对于有主观认知下降主诉的患者,可根据认知功能和日常生活活动能力客观评价结果(神经心理学测验)鉴别轻度认知障碍与主观认知下降(专家共识)。

4. 对于临床诊断的主观认知下降患者,建议详细的病史询问及体格检查、血液标志物测定,必要时行结构性 MRI 检查以辅助病因筛查,有助于明确可治性病因(专家共识)。

5. 根据 SCD-plus 诊断框架,有助于将主观认知下降归因于阿尔茨海默病临床前期主观认知下降(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

6. 根据 SCD-plus 框架诊断的主观认知下降,建议明确 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因状态,用于主观认知下降进展风险分层(Ⅱa 级推荐,B 级证据)。

7. 临床诊断的主观认知下降,血浆 p-tau217 或者 p-tau217/np-tau217 比值异常可预测脑组织 $A\beta$ 病理改变,建议用于辅助识别阿尔茨海默病临床前期并预测进展(Ⅰ级推荐,B 级证据)。

8. 对于临床诊断的主观认知下降,开展高质量阿尔茨海默病临床试验时,推荐基于 ATN 诊断框架,至少行 $A\beta$ -PET 或脑脊液 $A\beta$ 标志物测定,必要时可行 tau-PET 或脑脊液 p-tau 测定,以提高纳入临床前期阿尔茨海默病患者的诊断准确性(Ⅰ级推荐,A 级证据)。

9. 对于临床诊断的主观认知下降,其临床处置应遵循个体化原则,并非均须行生物学标志物测定,可临床随访观察后再评估(专家共识)。

10. 对于临床鉴别诊断主观认知下降病因困难或主观认知下降持续加重者,生物学标志物测定是最佳选择之一,建议到有条件的医疗中心行 A β -PET 或脑脊液 A β 标志物测定,以早期精准诊断阿尔茨海默病临床前期(I 级推荐,A 级证据)。

三、主观认知下降生物学标志物结果披露的建议

阿尔茨海默病特异性标志物的脑脊液和 PET 检查促使疾病的临床诊断向生物学标志物精准诊断转变,简便、无创、可靠的血液标志物有望突破生物学标志物测定难以普及的“瓶颈”^[19],特别是随着阿尔茨海默病疾病修饰药物(DMA)的研发,人们对生物学标志物测定接受度及对脑认知健康关注度的提高,因记忆力下降就诊的主观认知下降患者逐渐增多,生物学标志物测定愈发普遍^[29]。2024 年美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会更新的《阿尔茨海默病诊断和分期的修订标准》^[19],将血浆标志物纳入定性诊断的核心标志物中,并赋予其与脑脊液标志物同等重要的临床地位,使担心记忆力下降或患阿尔茨海默病的患者较易接受血浆标志物测定,从而开启阿尔茨海默病早期诊断的新篇章。然而临床研究和临床实践中,相当一部分临床医护人员和患者对 ATN 生物学标志物术语不甚熟悉,生物学标志物结果的披露流程、沟通策略的制定与传播落后于生物学标志物的开发,因此应规范临床诊断的主观认知下降患者的生物学标志物结果解读流程,为患者提供专业咨询,将生物学标志物结果和疾病预期风险精准传达给患者^[30]。

《2023 中国阿尔茨海默病:事实与数字》^[29]指出,认知障碍性疾病患者及其家属对血液和脑脊液标志物测定及 PET 检查具有较高的接受度和需求度,约 50% 以上患者及其家属愿意接受上述 3 种 A β 标志物测定方法。生物学标志物在认知障碍性疾病的临床研究及早期精准诊断中日益受到重视,许多主观认知下降患者均积极寻求 A β 状态的相关信息和检查建议^[31-33]。临床研究者或临床医师应遵循伦理学原则、受试者权益保护、受试者自主权和知情权等规定,按生物学标志物结果披露流程,科学客观地向患者或其家属(经患者同意)披露 ATN 结果^[34-37]。生物学标志物结果的正确解读十分重要,当前观点认为,A β 沉积可反映脑组织正在进行的病理事件,存在 A β 沉积的主观认知下降患者进展为阿尔茨海默病源性痴呆的风险增加($OR = 17.000$,

95%CI: 3.600 ~ 79.000)^[16],但该数据是群体水平的估计,无法代表个体的进展风险。此外,一定比例的老年人脑组织发生无症状淀粉样变性,其他年龄相关疾病(如脑血管病)发病率相对较高,均影响阿尔茨海默病标志物的表达^[38]。因此,对于 A β 阳性的主观认知下降患者,应告知其归属于阿尔茨海默病疾病连续体,进展为阿尔茨海默病源性痴呆的风险增加^[16-18,39],但个体进展风险仍难以预测,多数患者可在很长一段时间内保持稳定,亦有患者可恢复正常认知水平^[3];对于其他神经系统变性疾病标志物(如 tau)阳性的主观认知下降患者,应告知其进展为某种特定类型痴呆的风险增加^[4],但个体进展风险仍难以预测,多数患者可在很长一段时间内保持稳定;对于生物学标志物测定不确定的主观认知下降患者,应告知其病因和预后难以预测^[4],可考虑¹⁸F-FDG PET 等二线生物学标志物;对于生物学标志物阴性的主观认知下降患者,应告知其病因可能为非神经退行性变,建议病情进展时重新评估。

A β 等生物学标志物结果披露可带来一系列伦理问题,不充分的结果披露可能影响主观认知下降患者的预防与治疗效果,临床医师应清楚生物学标志物结果披露给主观认知下降患者或临床研究等带来的利弊及应对策略,因此应建立安全、有效的全面、标准化的 A β 结果咨询和披露流程^[5,35]。根据国际 A β 等生物学标志物披露流程,再结合国内临床实践,共识提出 A β 结果披露应由专业人员按照五步法实施:(1)评估个体 A β 测定的适宜性,明确 A β 结果报告的返回要求。(2)检测前的宣教(可能结果、结果意义及其对未来认知功能下降风险的影响等),心理准备的评估(心理稳定性的筛查、接受结果披露意愿的评估等),患者的知情同意。(3)行 A β 测定。(4)确定 A β 结果披露提供者的要求(培训有素的临床医师或认知障碍专家),进行结果披露,提供阿尔茨海默病风险评估(包括 A β 升高“并不意味着会出现阿尔茨海默病相关记忆力丧失”,但可能与风险增加有关;A β 不升高“并不意味着将来永远不会患阿尔茨海默病或 A β 升高”等)。(5)评估患者对 A β 结果的理解及 A β 结果披露后的影响。A β 结果披露后,应确保患者充分理解其含义和潜在影响,并提供定期随访和心理教育,以优化临床研究和临床实践中的预后^[33,39-41]。因此可以认为,基于上述流程,生物学标志物结果披露应该是相对安全的。

1. 知晓 A β 结果对主观认知下降患者的益处

临床前期阿尔茨海默病患者众多,最新数据表明,基于疾病的生物学特性而非临床定义,阿尔茨海默病患病率可能增加 3 倍^[42],表明生物学诊断的潜在重要性,A β 结果披露可以支持临床医师的诊断信心,并建议患者进行个性化健康和生活方式改变,以期阻止疾病进展至痴呆^[26,43]。因此,临床医师不能因为不符合痴呆的临床诊断标准而不对患者透露潜在疾病信息,这有可能剥夺患者采取降低风险的生活方式、为未来做准备或参与痴呆预防试验的机会^[34,36]。知晓自身 A β 水平升高是患者做出改变的关键驱动因素,他们会思考并对健康行为和未来计划做出更多改变,会规划未来,会优先安排自己认为重要的事情并获得家庭支持,从而为医疗计划的制定做好准备^[33,44-45],因此,及时的 A β 结果披露十分重要,有利于早期诊断与治疗,防止疾病进展,并为患者获得更多的社会支持。

2. 知晓 A β 结果对主观认知下降患者的弊端

知晓 A β 升高的患者常将 A β -PET 结果视为严重、敏感的健康信息,强调其对个人身份、自我决定、社会交往和病耻感(stigma)的独特影响^[44]。病耻感体现在知晓 A β 升高的患者谨慎地告知他人 A β -PET 结果,以及这一结果改变他人对患者的感知和对治疗的担忧。知晓 A β 升高的患者对来自就业和保险方面的歧视表示担忧,如果雇主和保险公司知晓这些信息,有可能导致患者受到歧视,表明目前的法律和政策对临床前期阿尔茨海默病患者的保护能力有限^[46]。此外,经前瞻性多中心的淀粉样蛋白成像预防阿尔茨海默病诊断和患者管理研究(AMYPAD-DPMS)^[47]、无症状阿尔茨海默病抗淀粉样蛋白治疗(A4)研究^[48]、日本老年主观认知下降队列研究^[49]证实,知晓 A β 升高结果可诱发患者负面情绪,但不导致极度痛苦,且随时间推移,这些负面情绪逐渐减少,但并不完全消失。故在上述 A β 等生物学标志物结果披露影响试验结果的情况下,临床研究人员可能不被允许披露结果。采用标准化的结果披露流程并予以定期随访和心理教育,阿尔茨海默病标志物结果的披露将不会对患者抑郁、焦虑或压力等心理问题产生重大的短期危害^[31,45,50]。

临床医师必须认识到,尽管 A β 等生物学标志物结果可以明确患者进入阿尔茨海默病疾病连续体,但预测其进展为阿尔茨海默病源性痴呆仍具有不确定性。随着生物学标志物精准检测技术的应

用,医疗模式向早期识别阿尔茨海默病和个性化治疗转变,临床医师与患者之间的沟通将面临新的挑战^[51]。阿尔茨海默病相关 A β 升高结果披露利弊同在,潜在获益多与个人态度、信仰和期望、个人资源和感知角色、生活质量、社会环境和支持密切相关。阿尔茨海默病标志物检测和痴呆风险预测咨询是一个复杂的过程,可能导致不同临床医师在病情沟通、痴呆风险披露等方面存在较大差异,甚至有可能对患者造成伤害,因此对 A β 升高结果披露的指导以及结果披露流程的标准化至关重要。目前,生物学标志物咨询和风险披露流程尚未完善,需专业人员提供标准化和合乎伦理道德的最佳沟通策略,A β 升高披露对患者的其他可能影响尚待进一步的队列研究^[35,52]。

推荐意见:

1. 主观认知下降患者的生物学标志物结果应遵循伦理原则由认知障碍专家或经过培训的临床医师告知患者本人,若患者同意,也可以告知其家属(Ⅱa级推荐,B级证据)。

2. 对于主观认知下降患者,临床研究中生物学标志物结果披露至少在短期内相对安全,耐受性良好(Ⅱa级推荐,B级证据)。

3. 对于 A β 阳性的主观认知下降患者,应告知其归属于阿尔茨海默病疾病连续体,进展为阿尔茨海默病源性痴呆的风险增加,但个体进展风险仍难以预测(专家共识)。

4. 对于其他神经系统变性疾病标志物阳性的主观认知下降患者,应告知其进展为某种特定类型痴呆的风险增加,但个体进展风险仍难以预测(专家共识)。

5. 对于生物学标志物测定不确定的主观认知下降患者,应告知其病因和预后难以预测,可考虑进一步的诊断测验,并重新评估(专家共识)。

6. 对于生物学标志物阴性的主观认知下降患者,应告知其病因可能为非神经退行性变,若病情进展应重新评估(专家共识)。

7. 主观认知下降患者生物学标志物结果的披露应视个体化情况,并综合考虑阳性结果披露的利弊,涉及社会公正等方面需要社会和法律的支持和约束(专家共识)。

8. 建议建立全面、标准化 ATN 生物学标志物咨询和披露流程,用于主观认知下降患者的生物学标志物结果披露,应向患者及其家属提供宣教和帮助

(I 级推荐, B 级证据)。

四、主观认知下降预防与治疗的管理

主观认知下降的预防与治疗应遵循个体化原则,早期识别潜在病因,特别是可逆性、可治性疾病,进行病因治疗^[53]。对于病因不明的主观认知下降患者,应告知其转归和高痴呆转化风险,进行随访观察,并指导健康生活方式等脑认知健康综合治疗^[12]。主观认知下降患者作为阿尔茨海默病等认知障碍性疾病的高危人群,为痴呆预防与治疗关口的提前提供机会。循证医学证据显示,阿尔茨海默病是可预防的,贯彻早发现、早诊断、早预防的策略,通过有效控制危险因素、合理利用保护因素(健康饮食、良好睡眠、定期体育锻炼、戒烟、保持适当社交活动等)等措施,可以减少和延迟 40% 的痴呆发生^[54]。

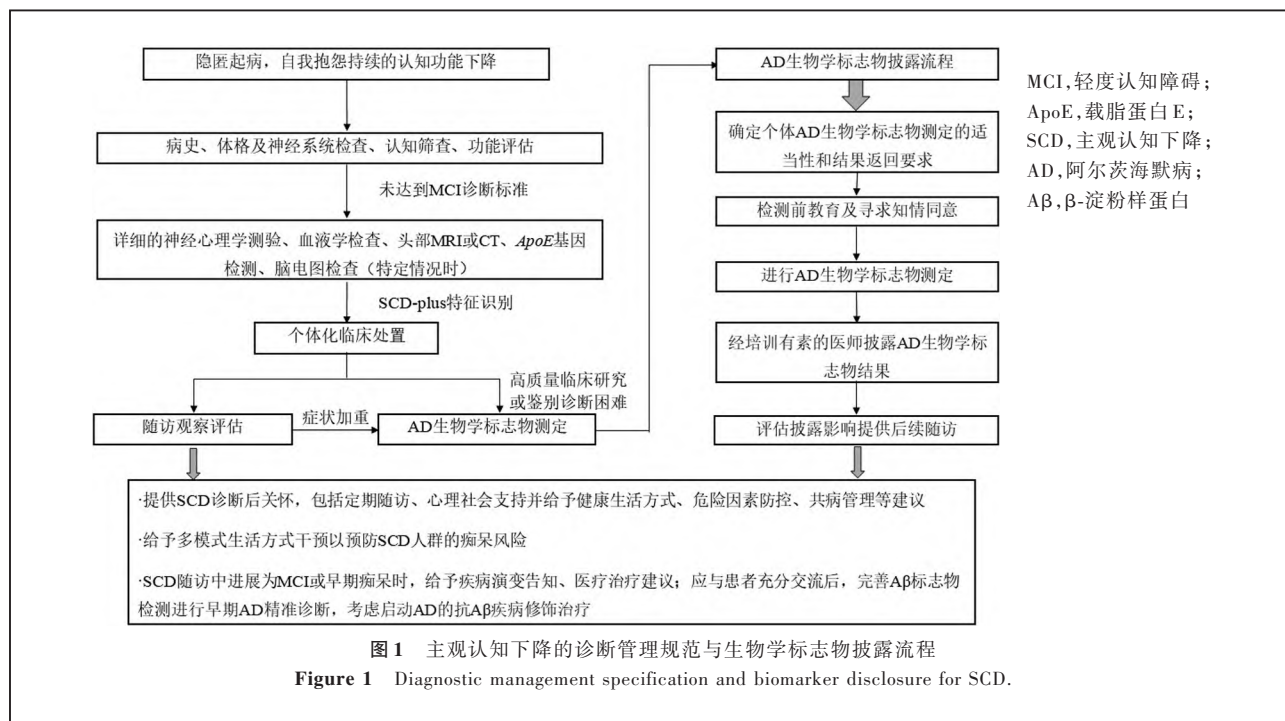
针对高痴呆风险的主观认知下降患者的研究显示,多模式生活方式干预等非药物治疗对预防阿尔茨海默病源性痴呆有良好作用。一项纳入 56 项随机对照试验的 Meta 分析显示,健康生活方式(如饮食调整、放松技巧、助记策略等)、物理干预(中等强度体育锻炼)和认知训练对主观认知下降患者有益,可降低痴呆风险^[55]。此外,多模式生活方式干预对 A β 阳性的主观认知下降患者同样具有改善整体认知功能的作用。来自随机对照多模式阿尔茨海默病预防试验(MAPT)的亚组分析显示,A β 阳性的主观认知下降患者予以多模式生活方式联合多不饱和脂肪酸干预,12 和 36 个月复合认知功能均改善^[56-57]。未来尚待更大样本量和更长随访时间的高质量临床试验,以确定多模式生活方式干预在主观认知下降患者中的预防痴呆作用。此外,物理治疗如经颅直流电刺激(tDCS)对改善主观认知下降患者记忆力和减少自我感知记忆力下降具有潜在作用^[58]。

主观认知下降存在向轻度认知障碍和痴呆的高转化风险,因此应采取更积极的随访策略,建议每 3~6 个月随访 1 次。主观认知下降持续存在但未进展为客观认知功能障碍,提示发生潜在的临床前期阿尔茨海默病或其他神经系统变性疾病源性痴呆的风险较小;若随访中病情进展或变化,疑似认知功能障碍时,应进行更精准、全面的神经心理学测验并得到照料者的确认。研究显示,记忆力下降者评定结果和照料者评定结果均是痴呆的预测因素,且照料者评定结果与阿尔茨海默病疾病连续

体的相关性及其预测价值越来越高^[59]。在客观认知功能测验正常的主观认知下降患者中,照料者评定结果与认知功能和阿尔茨海默病生物学标志物的相关性更高^[60]。通过对主观认知下降患者进行动态监测发现,出现客观认知功能下降时,应告知患者主观认知下降、轻度认知障碍与痴呆的演变关系及其对认知功能的影响,并与患者充分讨论后给予治疗建议,使其在认知决策能力尚完整时对个人事务做出明智决定,包括未来希望接受的医疗护理类型,以及健康管理、法律和财务事宜决定相关授权书的指定等。必要时推荐 A β -PET 或脑脊液 A β 等生物学标志物测定以进一步精准诊断,针对经生物学标志物精准诊断的早期阿尔茨海默病,国际多中心随机对照双盲试验——EMERGE 和 Clarity AD 表明,抗 A β 单克隆抗体阿杜卡单抗(aducanumab)和仑卡奈单抗(lectanemab)具有疾病修饰作用^[61-62]。一项纳入 6 项随机对照试验的 Meta 分析显示,抗 A β 单克隆抗体可显著延缓早期阿尔茨海默病患者的疾病进展,并增加脑脊液 A β_{42} 和血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值,降低脑脊液 p-tau、t-tau 和血浆 p-tau181 水平,但不良反应风险较高^[63]。另一项纳入 33 项随机对照试验包含 8 种不同抗 A β 单克隆抗体的系统综述显示,抗 A β 单克隆抗体可以有效改善阿尔茨海默病源性轻度认知障碍和轻度阿尔茨海默病源性痴呆患者的认知功能^[64]。因此,对于主观认知下降进展为 A β 阳性的阿尔茨海默病源性轻度认知障碍或轻度阿尔茨海默病源性痴呆患者,应充分沟通,考虑启动抗 A β 疾病修饰治疗,以保证患者尽可能在疾病最早阶段接受干预,最大程度延缓疾病进展。

推荐意见:

1. 对于主观认知下降患者,建议每 3~6 个月随访 1 次,并予以健康生活方式干预、危险因素控制、共病管理等建议(专家共识)。
2. 多模式生活方式干预对主观认知下降患者的痴呆风险具有良好预防作用(I 级推荐, B 级证据)。
3. 多模式生活方式干预对 A β 阳性的主观认知下降高危人群的痴呆风险仍具有预防作用(II 级推荐, C 级证据)。
4. 主观认知下降随访中,若病情进展或变化,应全面告知患者主观认知下降、轻度认知障碍与痴呆的演变情况,与患者充分讨论后提供医疗治疗建议,使其确定个人事务相关决策(专家共识)。
5. 主观认知下降随访中,进展为轻度认知障碍



或轻度痴呆时,应与患者充分交流,并推荐 Aβ-PET 或脑脊液 Aβ 等生物学标志物测定以早期精准诊断,考虑启动仑卡奈单抗等抗 Aβ 疾病修饰治疗,并评估和随访疗效(Ⅱa级推荐, B级证据)。

综上所述,共识结合现有的国内外证据从主观认知下降诊断管理规范、生物学标志物结果解读及建议、预防与治疗管理等三方面提出专家推荐意见,并制订相应流程(图 1),供临床医师参考,以期能够对主观认知下降患者进行更合理的评估及精准的预防与治疗。

执笔人:李冰玉(同济大学附属同济医院)、孔敏(山东省烟台市烟台山医院)、任超(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)、马国诏(同济大学附属东方医院)、巴茂文(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)

共识撰写小组专家委员会成员(按姓氏汉语拼音排序):巴茂文(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)、柏峰(南京大学医学院附属鼓楼医院)、蔡国恩(福建医科大学附属协和医院)、陈莉芬(重庆医科大学附属第二医院)、陈小武(深圳大学总医院)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院)、葛巍(徐州医科大学附属医院)、耿德勤(徐州医科大学附属医院)、洪棋(四川大学华西医院)、侯炳辉(青岛大学附属医院)、孔敏(山东省烟台市烟台山医院)、李冰玉(同济大学附属同济医院)、李湘青(山东省淄博市市中心医院)、李小凤(重庆医科大学附属第二医院)、刘明(青岛大学附属烟台毓璜顶医院)、刘晓云(河北医科大学第一医院、首都医科大学宣武医院河北医院)、马国诏(同济大学附属东方医院)、马建华(新疆医科大学第一附属医院)、屈秋民(西安交通大学第一附属医院)、任超(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,山东省神经

免疫交互与调控重点实验室)、宋西成(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)、汪锡金(同济大学附属同济医院)、王青(南方医科大学珠江医院)、王永祥(山东第一医科大学附属省立医院)、王振海(宁夏医科大学总医院)、武力勇(首都医科大学宣武医院)、谢成龙(温州医科大学附属第一医院)、谢春明(东南大学附属中大医院)、徐仁舫(江西省人民医院)、徐祖才(遵义医科大学附属医院)、杨红旗(河南省人民医院)、杨清武(陆军军医大学第二附属医院)、杨新玲(新疆医科大学)、叶民(南京医科大学附属明基医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张春华(同济大学附属东方医院胶州医院)、张毅(甘肃省人民医院)、张煜(上海交通大学医学院附属新华医院)、张忠玲(哈尔滨医科大学附属第一医院)、赵裕君(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia[J]. Am J Psychiatry, 1982, 139:1136-1139.
- [2] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD - I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10:844-852.
- [3] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B,

- Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14:535-562.
- [4] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfgruber S, Wagner M. The characterisation of subjective cognitive decline[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:271-278.
- [5] Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment; Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on the application of amyloid - PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2023, 103:3615-3626.[中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 中华医学会核医学分会. 淀粉样蛋白 PET 显像在阿尔茨海默病诊断中的应用专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103:3615-3626.]
- [6] Morley JE. An overview of cognitive impairment[J]. *Clin Geriatr Med*, 2018, 34:505-513.
- [7] Hejl A, Høgh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73:390-394.
- [8] van der Flier WM, Pijnenburg YA, Prins N, Lemstra AW, Bouwman FH, Teunissen CE, van Berckel BN, Stam CJ, Barkhof F, Visser PJ, van Egmond E, Scheltens P. Optimizing patient care and research: the Amsterdam Dementia Cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41:313-327.
- [9] Slot RER, Sikkes SAM, Barkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavado E, Dardiotis E, Guillo-Benarous F, Hampel H, Kochan NA, Lista S, Luck T, Maruff P, Molinuevo JL, Kornhuber J, Reisberg B, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Roehr S, Sachdev PS, Scarmeas N, Scheltens P, Shulman MB, Saykin AJ, Verfaillie SCJ, Visser PJ, Vos SJB, Wagner M, Wolfgruber S, Jessen F; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, DESCRIPA Working Group, INSIGHT-preAD Study Group, SCD-I Working Group; van der Flier WM. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15:465-476.
- [10] Han Y. Recommendations for diagnosis and treatment of subjective cognitive decline due to preclinical Alzheimer disease in China[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yi Xue Ying Xiang Za Zhi*, 2018, 29:534-538.[韩瑗. 中国阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的诊治策略[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 29:534-538.]
- [11] Chinese Expert Consensus Committee on Brain Cognitive Health Management; Chinese Journal of Health Management Editorial Committee. Chinese expert consensus on cognitive health management (2023)[J]. *Zhonghua Jian Kang Guan Li Xue Za Zhi*, 2023, 17:881-892.[脑认知健康管理中国专家共识制定委员会,《中华健康管理学杂志》编辑委员会. 脑认知健康管理中国专家共识(2023)[J]. *中华健康管理学杂志*, 2023, 17:881-892.]
- [12] Frisoni GB, Altomare D, Ribaldi F, Villain N, Brayne C, Mukadam N, Abramowicz M, Barkhof F, Berthier M, Bieler-Aeschlimann M, Blennow K, Brioschi Guevara A, Carrera E, Chételat G, Csajka C, Demonet JF, Dodich A, Garibotto V, Georges J, Hurst S, Jessen F, Kivipelto M, Llewellyn DJ, McWhirter L, Milne R, Minguillón C, Miniussi C, Molinuevo JL, Nilsson PM, Noyce A, Ranson JM, Grau-Rivera O, Schott JM, Solomon A, Stephen R, van der Flier W, van Duijn C, Vellas B, Visser LNC, Cummings JL, Scheltens P, Ritchie C, Dubois B. Dementia prevention in memory clinics: recommendations from the European task force for brain health services[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2023, 26:100576.
- [13] Pike KE, Cavauto MG, Li L, Wright BJ, Kinsella GJ. Subjective cognitive decline: level of risk for future dementia and mild cognitive impairment, a meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Neuropsychol Rev*, 2022, 32:703-735.
- [14] Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 130:439-451.
- [15] Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2021[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2022, 55:421-440.[中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55:421-440.]
- [16] Eibenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, Verberk IMW, Verfaillie SCJ, Slot RER, van Harten AC, Teunissen CE, Barkhof F, van den Bosch KA, van Leeuwenstijn M, Tomassen J, Braber AD, Visser PJ, Prins ND, Sikkes SAM, Scheltens P, van Berckel BNM, van der Flier WM. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: the SCIENCe project[J]. *Neurology*, 2020, 95:e46-e58.
- [17] Lim YY, Ellis KA, Pietrzak RH, Ames D, Darby D, Harrington K, Martins RN, Masters CL, Rowe C, Savage G, Szeoke C, Villemagne VL, Maruff P; AIBL Research Group. Stronger effect of amyloid load than APOE genotype on cognitive decline in healthy older adults[J]. *Neurology*, 2012, 79:1645-1652.
- [18] Roberts RO, Aakre JA, Kremers WK, Vassilaki M, Knopman DS, Mielke MM, Alhurani R, Geda YE, Machulda MM, Coloma P, Schauble B, Lowe VJ, Jack CR Jr, Petersen RC. Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:970-979.
- [19] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20:5143-5169.
- [20] Rostamzadeh A, Bohr L, Wagner M, Baethge C, Jessen F. Progression of subjective cognitive decline to MCI or dementia in relation to biomarkers for Alzheimer disease: a Meta-analysis[J]. *Neurology*, 2022, 99:e1866-e1874.
- [21] Huszár Z, Engh MA, Pavlekovic M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, Terebessy T, Molnár Z, Hegyi P, Csukly G. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16:81.
- [22] Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, Salvadó G, Ortiz-Romero P, Montoliu - Gaya L, Benedet AL, Karikari TK, Lantero - Rodriguez J, Vanmechelen E, Day TA, González-Escalante A, Sánchez-Benavides G, Minguillón C, Fauria K, Molinuevo JL, Dage JL, Zetterberg H, Gispert JD, Suárez-Calvet M, Blennow K. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2022, 28:1797-1801.
- [23] Gonzalez - Ortiz F, Ferreira PCL, González - Escalante A, Montoliu - Gaya L, Ortiz - Romero P, Kac PR, Turton M, Kvartsberg H, Ashton NJ, Zetterberg H, Harrison P, Bellaver B, Povala G, Villemagne VL, Pascoal TA, Ganguli

- M, Cohen AD, Minguillon C, Contador J, Suárez-Calvet M, Karikari TK, Blennow K. A novel ultrasensitive assay for plasma p-tau217: performance in individuals with subjective cognitive decline and early Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20:1239-1249.
- [24] Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, Benedet AL, Arslan B, Jonaitis E, Langhough RE, Cody K, Wilson R, Carlsson CM, Vanmechelen E, Montoliu - Gaya L, Lantero - Rodriguez J, Rahmouni N, Tissot C, Stevenson J, Servaes S, Theriault J, Pascoal T, Lleó A, Alcolea D, Fortea J, Rosa-Neto P, Johnson S, Jeromin A, Blennow K, Zetterberg H. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81:255-263.
- [25] Kunneman M, Pel - Littel R, Bouwman FH, Gillissen F, Schoonenboom NSM, Claus JJ, van der Flier WM, Smets EMA. Patients' and caregivers' views on conversations and shared decision making in diagnostic testing for Alzheimer's disease: the ABIDE project[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2017, 3:314-322.
- [26] Kunneman M, Smets EMA, Bouwman FH, Schoonenboom NSM, Zwan MD, Pel-Littel R, van der Flier WM. Clinicians' views on conversations and shared decision making in diagnostic testing for Alzheimer's disease: the ABIDE project [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2017, 3:305-313.
- [27] Erickson CM, Chin NA, Johnson SC, Gleason CE, Clark LR. Disclosure of preclinical Alzheimer's disease biomarker results in research and clinical settings: why, how, and what we still need to know[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2021, 13:e12150.
- [28] Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, Kiddle SJ, Batrla R, Blennow K. Blood - based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14:639-652.
- [29] Xiao JW, Li JP, Wang JT, Zhang XY, Wang C, Peng GP, Hu H, Liu HY, Liu J, Shen L, Zhang N, Yan N, Ma QY, Xu WZ, Liao ZL, Ren RJ, Wang MW, Yu EY, Tian JZ, Wang HL, Sun YA, Xie HG, Wang G. 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures[J]. *Human Brain*, 2023, 2.
- [30] Hendriksen HMA, van Gils AM, van Harten AC, Hartmann T, Mangialasche F, Kamondi A, Kivipelto M, Rhodius - Meester HFM, Smets EMA, van der Flier WM, Visser LNC. Communication about diagnosis, prognosis, and prevention in the memory clinic: perspectives of European memory clinic professionals[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15:131.
- [31] van der Schaar J, Visser LNC, Ket JCF, Groot C, Pijnenburg YAL, Scheltens P, Bredenoord AL, van den Hoven MA, van der Flier WM. Impact of sharing Alzheimer's disease biomarkers with individuals without dementia: a systematic review and meta-analysis of empirical data[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19:5773-5794.
- [32] Gooblar J, Roe CM, Selsor NJ, Gabel MJ, Morris JC. Attitudes of research participants and the general public regarding disclosure of Alzheimer disease research results [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72:1484-1490.
- [33] Ott BR, Pelosi MA, Tremont G, Snyder PJ. A survey of knowledge and views concerning genetic and amyloid PET status disclosure[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2016, 2:23-29.
- [34] Vanderschaeghe G, Schaevebeke J, Bruffaerts R, Vandenbergh R, Dierickx K. From information to follow-up: ethical recommendations to facilitate the disclosure of amyloid PET scan results in a research setting[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2018, 4:243-251.
- [35] de Wilde A, van Buchem MM, Otten RHJ, Bouwman F, Stephens A, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM. Disclosure of amyloid positron emission tomography results to individuals without dementia: a systematic review [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10:72.
- [36] Nebeker C, Leow AD, Moore RC. From return of information to return of value: ethical considerations when sharing individual-level research data[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71:1081-1088.
- [37] Vanderschaeghe G, Dierickx K, Vandenbergh R. Review of the ethical issues of a biomarker-based diagnoses in the early stage of Alzheimer's disease[J]. *J Bioeth Inq*, 2018, 15:219-230.
- [38] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, Visser PJ; Amyloid Biomarker Study Group; Aalten P, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BN, Bibeau K, Blennow K, Brooks DJ, van Buchem MA, Camus V, Cavado E, Chen K, Chetelat G, Cohen AD, Drzezga A, Engelborghs S, Fagan AM, Fladby T, Fleisher AS, van der Flier WM, Ford L, Förster S, Fortea J, Foskett N, Frederiksen KS, Freund - Levi Y, Frisoni GB, Froelich L, Gabryelewicz T, Gill KD, Gkatzima O, Gómez-Tortosa E, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Hildebrandt H, Ishihara L, Ivanoiu A, Jagust WJ, Johannsen P, Kandimalla R, Kapaki E, Klimkowicz-Mrowiec A, Klunk WE, Köhler S, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, Van Laere K, Landau SM, Lee DY, de Leon M, Lisetti V, Lleó A, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Mattsson N, de Mendonça A, Meulenbroek O, Meyer PT, Mintun MA, Mok V, Molinuevo JL, Möllegård HM, Morris JC, Mroczko B, Van der Mussele S, Na DL, Newberg A, Nordberg A, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Parnetti L, Perera G, Peters O, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Resende de Oliveira C, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rowe CC, Rütger E, Sabri O, Sanchez - Juan P, Santana I, Sarazin M, Schröder J, Schütte C, Seo SW, Soetewey F, Soininen H, Spuru L, Struys H, Teunissen CE, Tsolaki M, Vandenbergh R, Verbeek MM, Villemagne VL, Vos SJ, van Waalwijk van Doorn LJ, Waldemar G, Wallin A, Wallin ÅK, Wiltfang J, Wolk DA, Zboch M, Zetterberg H. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta - analysis [J]. *JAMA*, 2015, 313:1924-1938.
- [39] Li H, Tan CC, Tan L, Xu W. Predictors of cognitive deterioration in subjective cognitive decline: evidence from longitudinal studies and implications for SCD-plus criteria[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94:844-854.
- [40] Largent EA, Grill JD, O'Brien K, Wolk D, Harkins K, Karlawish J. Testing for Alzheimer disease biomarkers and disclosing results across the disease continuum [J]. *Neurology*, 2023, 100:1010-1019.
- [41] Harkins K, Sankar P, Sperling R, Grill JD, Green RC, Johnson KA, Healy M, Karlawish J. Development of a process to disclose amyloid imaging results to cognitively normal older adult research participants [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7: 26.
- [42] Jack CR Jr, Therneau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, Lowe VJ, Mielke MM, Roberts RO, Machulda MM, Graff - Radford J, Jones DT, Schwarz CG, Gunter JL, Senjem ML, Rocca WA, Petersen RC. Prevalence of biologically vs clinically defined Alzheimer spectrum entities using the National Institute on Aging - Alzheimer's Association research framework[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76:1174-1183.
- [43] van Maurik IS, Broulikova HM, Mank A, Bakker ED, de Wilde A, Bouwman FH, Stephens AW, van Berckel BNM, Scheltens P, van der Flier WM. A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower

- mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19:2006-2013.
- [44] Largent EA, Harkins K, van Dyck CH, Hachey S, Sankar P, Karlawish J. Cognitively unimpaired adults' reactions to disclosure of amyloid PET scan results[J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0229137.
- [45] Lim YY, Maruff P, Getter C, Snyder PJ. Disclosure of positron emission tomography amyloid imaging results: a preliminary study of safety and tolerability[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12:454-458.
- [46] Arias JJ, Karlawish J. Confidentiality in preclinical Alzheimer disease studies: when research and medical records meet[J]. *Neurology*, 2014, 82:725-729.
- [47] Caprioglio C, Ribaldi F, Visser LNC, Minguillon C, Collij LE, Grau-Rivera O, Zeyen P, Molinuevo JL, Gispert JD, Garibotto V, Moro C, Walker Z, Edison P, Demonet JF, Barkhof F, Scheltens P, Alves IL, Gismondi R, Farrar G, Stephens AW, Jessen F, Frisoni GB, Altomare D; AMYPAD Consortium. Analysis of psychological symptoms following disclosure of amyloid-positron emission tomography imaging results to adults with subjective cognitive decline[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6:e2250921.
- [48] Grill JD, Raman R, Ernstrom K, Sultzer DL, Burns JM, Donohue MC, Johnson KA, Aisen PS, Sperling RA, Karlawish J; A4 Study Team. Short-term psychological outcomes of disclosing amyloid imaging results to research participants who do not have cognitive impairment[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77:1504-1513.
- [49] Wake T, Tabuchi H, Funaki K, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, Kameyama M, Nakahara T, Murakami K, Jinzaki M, Mimura M. The psychological impact of disclosing amyloid status to Japanese elderly: a preliminary study on asymptomatic patients with subjective cognitive decline[J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30:635-639.
- [50] Wake T, Tabuchi H, Funaki K, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, Nakahara T, Jinzaki M, Yoshimasu H, Tanahashi I, Shimazaki H, Mimura M. Disclosure of amyloid status for risk of Alzheimer disease to cognitively normal research participants with subjective cognitive decline: a longitudinal study[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2020, 35:1533317520904551.
- [51] Nielsen KD, Boenink M. Ambivalent anticipation: how people with Alzheimer's disease value diagnosis in current and envisioned future practices[J]. *Sociol Health Illn*, 2021, 43:510-527.
- [52] Ketchum FB, Chin NA, Grill J, Gleason CE, Erickson C, Clark LR, Paulsen JS, Kind AJH. Moving beyond disclosure: stages of care in preclinical Alzheimer's disease biomarker testing[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18:1969-1979.
- [53] Wen C, Hu H, Ou YN, Bi YL, Ma YH, Tan L, Yu JT. Risk factors for subjective cognitive decline: the CABLE study[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11:576.
- [54] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2020, 396:413-446.
- [55] Roheger M, Hennersdorf XS, Riemann S, Flöel A, Meinzer M. A systematic review and network meta-analysis of interventions for subjective cognitive decline[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2021, 7:e12180.
- [56] Hooper C, Coley N, De Souto Barreto P, Payoux P, Salabert AS, Andrieu S, Weiner M, Vellas B. Cortical β -Amyloid in older adults is associated with multidomain interventions with and without omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2020, 7:128-134.
- [57] Delrieu J, Vellas B, Guyonnet S, Cantet C, Ovod V, Li Y, Bollinger J, Bateman R, Andrieu S; MAPT/DSA Group. Cognitive impact of multidomain intervention and omega 3 according to blood A β 42/40 ratio: a subgroup analysis from the randomized MAPT trial[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15:183.
- [58] Brioschi Guevara A, Bieler M, Altomare D, Berthier M, Csajka C, Dautricourt S, Démonet JF, Dodich A, Frisoni GB, Miniussi C, Molinuevo JL, Ribaldi F, Scheltens P, Chételat G. Protocols for cognitive enhancement: a user manual for Brain Health Services, part 5 of 6[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13:172.
- [59] Gifford KA, Liu D, Carmona H, Lu Z, Romano R, Tripodis Y, Martin B, Kowall N, Jefferson AL. Inclusion of an informant yields strong associations between cognitive complaint and longitudinal cognitive outcomes in non-demented elders[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43:121-132.
- [60] Molinuevo JL, Rabin LA, Amarglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, Ewers M, Hampel H, Klöppel S, Rami L, Reisberg B, Saykin AJ, Sikkes S, Smart CM, Snitz BE, Sperling R, van der Flier WM, Wagner M, Jessen F; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13:296-311.
- [61] Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, Dent G, Hansson O, Harrison K, von Hehn C, Iwatsubo T, Mallinckrodt C, Mummery CJ, Muralidharan KK, Nestorov I, Nisenbaum L, Rajagovindan R, Skordos L, Tian Y, van Dyck CH, Vellas B, Wu S, Zhu Y, Sandrock A. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9:197-210.
- [62] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388:9-21.
- [63] Wu W, Ji Y, Wang Z, Wu X, Li J, Gu F, Chen Z, Wang Z. The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28:544.
- [64] Qiao Y, Gu J, Yu M, Chi Y, Ma Y. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies for cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. *CNS Drugs*, 2024, 38:169-192.

(收稿日期:2024-07-11)

(本文编辑:彭一帆)