

·标准与规范·

中国阿尔茨海默病一级预防指南

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

通信作者:贾建平,首都医科大学宣武医院神经高创中心,北京市老年认知障碍疾病重点实验室,首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究中心,教育部神经变性病重点实验室,国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100053, Email: jjp@ccmu.edu.cn; 杜怡峰,山东第一医科大学附属省立医院神经内科,济南 250021, Email: duyifeng2013@163.com

基金项目:国家重点研发计划资助(2017YFC1310100);国家自然科学基金资助(81530036,31627803,81861138008,82011530139);北京学者

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200702-02017

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆最常见的一种类型,以进行性发展的神经系统变性为特征,是导致老年人失能的重要原因^[1]。近年来,学者们逐渐认识到 AD 是一种复杂的多因素疾病,其中年龄、性别、家族史和携带载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE)ε4 等位基因是 AD 发病的重要危险因素;除这些不可控危险因素之外,尚有多种可控危险因素,主要包括血管相关危险因素、生活行为方式、社会心理因素等。此外,还有多种与 AD 发生发展相关的保护性因素,包括青少年期文化教育、成年期工作复杂程度以及中老年业余时间参加社交、认知或智力刺激活动以及体力锻炼活动等^[2]。

由于目前尚无有效阻止 AD 发生或延缓其进展的治疗药物,因此 AD 的早期预防尤为关键。从针对尚未出现 AD 病理改变和临床症状的中老年人群识别和管理可控危险因素的一级预防,到基于临床前阶段或已经发生轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)人群的早期诊断及早期干预的二级预防,以提高对 AD 早期预防的重视,从而避免或延缓 AD 相关的病理改变,降低 AD 发病风险(I 级证据)。我们根据国内外流行病学和临床研究相关文献,结合我国实际情况,提出 AD 的一级预防指南,供人群预防和临床实践参考。

【推荐】 应加强 AD 相关危险因素的早期识别和早期干预(A 级推荐)。

AD 的概述

一、我国 AD 的流行病学和社会经济负担

(一)流行病学

近 40 年来,随着我国人口老龄化趋势加快以及主要心血管疾病及相关因素流行趋势增加等多种因素的影响,AD 的患病率和患者数量呈逐年递增的趋势。流行病学资料显示,我国 AD 患病人数从 1990 年的 193 万增加到 2010 年的 569 万^[3],而且老年女性患病率约为男性的 2 倍^[3,4]。2013 年一项全国流行病学调查表明 65 岁以上人群中痴呆的患病率为 5.6%^[5],结合多项调查表明 AD 约占痴呆的 60%^[3,6],因此估计在我国 65 岁以上人群中 AD 患病率约在 3% 到 4% 之间。据预测,2020 年我国 AD 患者约有 900 万,2050 年将达到 2 100 万^[7]。2009 年国内调查显示在三甲医院神经内科门诊就诊的 AD 患者仅有约 30% 接受抗痴呆治疗^[8]。2017 年 AD 及其他痴呆患病人群的特异性死亡率为 0.35‰,全国平均减寿年数为 374 年/10 万人^[9]。近年来民众对于 AD 的知晓率有所提高,但仍有相当一部分人对 AD 及其他类型痴呆有所忽视,并且对疾病的干预和治疗持消极态度^[10]。因此宣传普及 AD 的预防和治疗等知识非常必要。

(二)卫生经济学

由于 AD 患者基本生活自理能力下降,他们需要长期全天候家庭照顾(护)和社会保健服务,因此给家庭和社会带来沉重的经济负担和照护负担。在经济负担方面,2015 年在全国进行的 AD 患者经济负担调查表明,我国 AD 患者年人均年花费高达 2 万美元,其中直接医疗负担(包括药物以及诊疗费用等)占约 32.5%,间接费用(主要是照护费用)占约 51.9%^[11]。据此估计全国 AD 患者的年经济支

出约 1 670 亿美元,约占当年 GDP 的 1.47%,预计到 2030 年约 5 000 亿美元,而到 2050 年将达到 1.89 万亿美元^[11]。

在照护负担方面,2009 年对国内三甲医院就诊断痴呆患者的调查显示绝大多数痴呆患者均由家人照护,但仍有约 8.3% 的痴呆患者独自生活^[8]。国内另一项调查显示照护者中约 57% 为全天陪同,将近 2/3 的照护者表示感到轻度及以上的负担,并且对疾病的了解有限^[12]。AD 患者的增多以及照护负担的不断加重,对医疗机构的诊疗能力和社会服务机构的照护服务能力提出了更高的要求,因此我国需加大相关方面的投入和支持,以期预防 AD 的发生,减轻 AD 给我国社会和经济可持续发展带来的压力^[13]。

【推荐】 应加强普及宣传 AD 的相关公共卫生知识(A 级推荐)。

二、AD 的主要可控危险因素

过去 20 多年来,国内外数百项药物临床试验均以失败告终,目前尚未开发出任何一种能改变 AD 病程的临床药物。其根本原因之一在于 AD 是一种复杂的多因素疾病,其发病的危险性是由遗传和终生环境因素及其相互作用共同决定的,因此针对 AD 发病的可控危险因素的临床研究已成为目前预防痴呆的研究热点。我们根据国内外流行病学和临床研究相关文献,列出以下与 AD 发病相关的可控危险因素。

(一) 血管危险因素

1. 高血压病:高血压病被认为是 AD 的独立危险因素之一,一项纳入了 16 488 例 50 岁以上中老年人的队列研究发现中年期高血压病可使老年期 AD 发病风险增加近 1 倍^[14](Ⅲ级证据)。但确切机制尚不明确,多数认为高血压病能够导致多种心脑血管疾病,或者影响脑内病理变化,如导致神经原纤维缠结增多,进而与 AD 的发生有关。然而也有研究认为,老年期舒张压低 [<70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)] 与 AD 风险增加有关^[15](Ⅲ级证据),对于老年期血压波动与 AD 的关系尚缺乏一致性结论。

2. 糖尿病:糖尿病也是 AD 的危险因素之一,一项纳入 13 351 例 48~67 岁受试者的队列研究显示,中年期糖尿病患者 20 年后认知功能下降风险增加 19%。糖尿病控制不佳患者及糖尿病病程较长者均与更大幅度的认知功能下降有关^[16](Ⅲ级证据)。Hisayama 队列研究结果表明糖尿病患者的

AD 发病风险是非糖尿病患者的 2 倍^[17](Ⅲ级证据)。糖尿病还可增加 MCI 的患病风险,且可使 MCI 转化为痴呆的风险增加 1.5~3 倍(Ⅱ级证据),糖尿病前期状态也会增加 AD 的发病风险^[18]。此外,糖尿病相关并发症(例如糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变)也会增加患痴呆的风险^[19-20](Ⅲ级证据)。

3. 血脂异常:流行病学研究证实中年期高胆固醇水平是痴呆的独立风险因素。中年期血清总胆固醇水平高 (≥ 6.5 mmol/L) 的 AD 发病风险是总胆固醇水平 <6.5 mmol/L 者的 2.8 倍^[21](Ⅲ级证据)。一项回顾性队列研究发现,中年吸烟、高血压、高胆固醇和糖尿病中每一项因素均会使痴呆患病风险增加 20%~40%^[22]。同时血脂异常与脑内神经炎性斑块的形成等神经退行性病理变化以及血脑屏障的完整性有关,这些都是导致 AD 发生的可能机制^[23-24]。

4. 超重或肥胖:一项纳入了 1 013 例 40~45 岁受试者队列研究经过平均 36 年的随访表明,与正常身体质量指数 (Body Mass Index, BMI <25 kg/m²) 者相比,中年期超重 (BMI ≥ 25 且 <30 kg/m²) 使 AD 发病风险升高了 1.1 倍,肥胖 (BMI ≥ 30 kg/m²) 使 AD 的发病风险升高了 2.1 倍^[25](Ⅲ级证据),这可能与脂肪组织产生大量细胞因子激活炎症反应以及胰岛素抵抗有关^[26]。然而老年期肥胖与 AD 之间的关系较为复杂,多项研究认为老年期体重减轻与痴呆的发病风险升高有关^[27-28],而且与正常人群相比,AD 患者中体重减轻的发生率更高^[29],造成这种现象的原因目前尚未明确(Ⅲ级证据)。

5. 吸烟与有害饮酒:一项大样本队列研究证实吸烟能够使 AD 的发病风险升高 56%,且多项临床研究也得出了类似的结论^[30-31](Ⅲ级证据)。出现这种现象的原因可能是,吸烟使自由基的产生增多、激活脑内的氧化应激反应从而导致脑内的病理改变^[31]。有害饮酒也与 AD 发病有关,有研究表明中年期频繁饮酒的老年人患 MCI 的风险是不常饮酒者的 2.6 倍,中年期频繁饮酒的 APOE $\epsilon 4$ 等位基因携带者患痴呆的风险是不饮酒的非携带者的 3.6 倍^[32](Ⅲ级证据)。

6. 多种血管危险因素的联合作用:事实上,高血压病、糖尿病、血脂异常、吸烟、超重或肥胖等血管危险因素常同时存在^[33]。一项纳入糖尿病、高血压病、心脏病和目前吸烟 4 项危险因素的队列研究发现,存在 3 种或以上危险因素的人的 AD 发病风险是无危险因素的人的 3.4 倍^[34](Ⅲ级证据)。另一项研究表明,7 项 AD 的可控危险因素(糖尿病、中

年期高血压、中年期肥胖、缺少体力活动、抑郁、吸烟、低教育程度)的综合人群归因危险度为 49.4%^[35](Ⅲ级证据)。研究还发现 Framingham 心血管危险评分高风险者(同时存在多种心血管危险因素),相较于低风险的人群,从 MCI 到 AD 的转化率更高^[36-37](Ⅲ级证据)。

7. 心脑血管疾病:心脑血管疾病也是 AD 的可控危险因素之一。卒中能够增加 AD 的发病风险,队列研究表明,有卒中史的老年人 AD 发病风险是无卒中史者的 2 倍^[38](Ⅲ级证据)。心血管疾病也与 AD 发病密切相关,其中老年期伴有房颤病史患者的 AD 发病风险是无房颤病史者的 2.5 倍^[39-40](Ⅲ级证据)。Framingham 研究表明,较低的心脏指数与 AD 发病风险升高近 3 倍相关^[41](Ⅲ级证据),而且心衰患者的 AD 发病风险是无心衰者的 1.8 倍^[42](Ⅲ级证据),这可能也与心衰导致低灌注,进而导致神经细胞缺氧损伤有关^[43]。

(二)社会心理因素

1. 低教育程度:目前大量纵向研究证实,教育水平与各种类型痴呆的患病风险呈负相关^[44-49](Ⅲ级证据)。低教育水平增加了痴呆的风险^[50-58]且与更高的 AD 患病率相关^[59](Ⅲ级证据),而这也可能是我国农村地区 AD 患病率要高于城市地区的原因之一。上世纪末一项队列研究显示平均受教育年限约为 5.3 年的低教育水平的人群的痴呆发病风险是平均受教育年限约为 13 年的高教育水平人群的 2 倍^[44](Ⅲ级证据)。2008 年一项全国多中心的调查显示,城市中教育程度分别为文盲、小学、初中及初中以上的老年人群 AD 患病率分别为 7.29%、2.14%、1.02% 和 0.82%^[6],这可能与教育程度高的人有着更高的认知储备有关^[60-61]。

2. 抑郁状态:AD 患者中有抑郁症的比例较正常人群高,有研究表明有早发抑郁症病史的患者 AD 发病风险是无抑郁症者的 3.8 倍,迟发性抑郁症者为 2.3 倍^[62](Ⅲ级证据)。瑞典一项大型随访队列研究发现,抑郁患者 AD 发病风险是非抑郁患者的 1.79 倍^[63](Ⅲ级证据)。这可能是由于抑郁状态过度激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,长时间暴露在糖皮质激素中导致海马体积的减小,进而促使 AD 的发生^[64-65]。

3. 睡眠障碍:睡眠障碍与 AD 的发生可能存在双向关联^[66]。失眠是 AD 的危险因素之一,失眠患者的 AD 发病风险是无失眠者的 1.5 倍^[67](Ⅱ级证据)。睡眠呼吸障碍者 MCI 或 AD 的患病年龄提前,

认知功能下降速度加快^[68],AD 的发病风险是无睡眠呼吸障碍者的 1.58 倍^[69](Ⅲ级证据)。一项纳入 737 例无痴呆症的社区老年人的队列研究经过平均 3.3 年的随访发现,睡眠碎片化程度高的人(大于第 90 百分位数)AD 的患病风险是睡眠碎片化程度低的人(小于第 10 百分位数)的 1.5 倍^[70](Ⅲ级证据)。

4. 其他:已有多项临床研究表明包括嗅觉、听觉和视觉系统在内的感觉系统的异常能够增加 AD 患病风险,而且可能在 AD 临床症状出现之前就已经存在^[71-74]。Ford 等^[75]的研究表明听力丧失的老年人痴呆发病风险约为无听力障碍者的 1.5~1.7 倍(Ⅱ级证据)。轻度、中度或重度听力损失分别使患痴呆的风险增加 2 倍、3 倍或 5 倍^[76](Ⅱ级证据)。另外,嗅觉减退与更高的遗忘型轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)发病风险相关,而且可以预测 aMCI 至 AD 的转化^[77](Ⅲ级证据)。此外,AD、MCI 患者视觉对比敏感度及视网膜神经纤维层厚度均明显低于健康组^[78-79](Ⅲ级证据)。大量流行病学研究证实脑外伤史与 AD 具有相关性,中重度脑外伤史是 AD 发病的重要危险因素^[80]。其中伴有意识丧失的脑外伤可使 AD 发病风险升高 82%^[81](Ⅱ级证据),这可能与脑外伤导致的神经炎症反应、弥漫性脑损伤等有关^[82]。

【推荐】 应详细了解与 AD 发病相关的多种可控危险因素:生活行为方式、心脑血管相关疾病史以及社会心理因素等(A 级推荐)。

三、AD 发病风险综合评估

除上述提到的 AD 可控危险因素,还存在年龄、性别、遗传因素以及家族史等不可控因素,这些因素并非相互独立,而是互相关联,因此综合评估能够更准确地预测 AD 的发病风险^[35],有助于识别 AD 高危人群,从而有效预防 AD 的发生。

目前国际上存在不少经过多中心随机对照的临床研究和队列研究得到的风险预测模型。首先是 Reitz 等^[83]基于 1 051 例居住于纽约曼哈顿的 65 岁以上老年人的长期随访队列,建立了晚发型 AD(late onset Alzheimer's disease, LOAD)的风险预测模型(Ⅰ级证据)。澳大利亚国立大学 Anstey 等^[84]基于循证理论建立 AD 发病风险评估工具,并在三项队列中进行了检验^[85]。除了这些较为明确的危险因素外,Song 等^[86]对 7 239 例认知正常的社区老年人进行随访观察后,建立了基于包括整体健康水平、视力、听力等在内 19 项非传统危险因素组成的非传统风险因素衰弱指数(frailty index of

nontraditional risk factors, FI-NTRF) 的 AD 和全因痴呆发病风险的预测模型(Ⅲ级证据)。另外, Barnes 等^[87]纳入了 382 例 aMCI 受试者,根据当前的神经心理学测试与影像学表现建立了从 MCI 向 AD 转化的风险预测模型(Ⅲ级证据)。此外,基于芬兰的心血管、老化与痴呆队列研究(cardiovascular aging and dementia study cohort, CAIDE)编制的 CAIDE 痴呆风险评分^[88],已在多个队列中得到验证,较广泛地用于预测痴呆风险(Ⅰ级证据)。

这些模型纳入的危险因素虽有不同,但都指出可控的危险因素是预防 AD 的关键^[89](Ⅰ级证据)。特别是中年时期即存在的危险因素较晚年时出现的危险因素对晚年的认知功能和脑结构的影响更大^[90-91](Ⅱ级证据),因此,如果能够早期识别并干预这些危险因素,可以有效减少 AD 的发生,减轻社会和家庭负担。

【推荐】 根据人群年龄与疾病特点和实验室及影像学检查结果,选用适当的 AD 风险预测模型,综合评估相关危险因素,能够更准确评估 AD 发病风险并识别 AD 高危人群和具有高转化风险的 MCI 患者(A 级推荐)。

AD 的一级预防

一、高血压管理

高血压是痴呆的重要危险因素之一,有效控制高血压,尤其是中年期高血压对痴呆有重要防治作用^[92-94]。一项持续 6 年的纵向队列研究表明,降压治疗具有降低 AD 发病风险的作用^[95](Ⅰ级证据)。研究显示,使用降压药的人群痴呆患病风险降低了 12%,其中 AD 患病风险降低了 16%,这提示控制血压能有效降低认知功能障碍及痴呆发病率^[96]。其中常用的降压药物包括:(1)利尿剂:尤其是保钾利尿剂可以降低 AD 发病风险^[97-100](Ⅱ级证据)。(2)钙通道阻滞剂:钙通道阻滞剂降压治疗可以预防痴呆,包括 AD 和血管性痴呆^[101-102];但二氢吡啶类钙通道阻滞剂降低痴呆发病可能与降压本身无关,其机制有待进一步研究^[92](Ⅱ级证据)。(3)肾素-血管紧张素系统阻断剂:近年来,通过血管紧张素 II 受体拮抗剂降压,防治 AD 的效果得到了印证^[92,94,97]。一项通过强化血管因素干预预防痴呆的研究发现,与其他降压药物相比,使用血管紧张素 II 受体拮抗剂降压药物者痴呆发病风险降低更加明显,尤其是在没有心血管病史或血压控制不佳

的患者中,这种关系更加显著^[92]。但目前的研究结果并不一致^[103](Ⅲ级证据)。(4) β 受体阻滞剂: β 受体阻滞剂对于认知功能的保护作用仍知之甚少,因其通常与其他降压药物联合应用,对于认知功能保护的机制仍不明确,关于 β 受体阻滞剂降压治疗与认知功能关系的临床研究也鲜有发表(Ⅳ级证据)。此外,SPRINT-MIND (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial)研究表明强化降压治疗(收缩压<120 mmHg)和标准降压治疗(收缩压<140 mmHg)相比,可显著降低 MCI 的发病率,但并没有降低痴呆的发病率^[104]。因此,目前没有证据表明强化降压治疗可以显著预防痴呆。

【推荐】 高血压人群应进行高血压管理,这可能有利于降低痴呆患病风险(B 级推荐)。建议高血压人群都应采取生活方式干预(A 级推荐)。

二、糖尿病管理

多项随机对照研究显示,糖耐量异常(impaired fasting glucose, IGT)人群接受适当的生活方式干预可延迟或预防 2 型糖尿病的发生^[105-107](Ⅰ级证据)。糖尿病前期患者应通过饮食控制和运动以降低糖尿病的发生风险,定期监测血糖,同时密切关注其他心血管危险因素(如吸烟、高血压、血脂异常等),并给予适当的干预措施。

2 型糖尿病理想的综合控制目标视患者的年龄、合并症、并发症等不同而异。对 65 岁以下非妊娠成年 2 型糖尿病患者而言,合理的糖化血红蛋白控制目标为<7%。对于 65 岁及以上的老年糖尿病患者,如合并较少的慢性疾病、具备完整的认知和功能状态、预期寿命较长,合理的糖化血红蛋白控制目标为<7.5%。对于 2 型糖尿病患者,目前尚未有显著证据证明饮食及生活方式干预能改变认知结局^[108],且对于药物治疗糖尿病是否能有效降低认知风险,研究结果也并不一致^[109-111]。澳大利亚一项横断面研究发现服用二甲双胍的糖尿病患者会表现出更差的认知水平^[110],而 Singapore Longitudinal Aging Study 表明长期服用二甲双胍可降低认知下降的风险^[111]。虽然对改善认知的作用尚存争议,但是 WHO 建议糖尿病患者仍需进行规范的生活方式干预和(或)药物干预来控制高血糖,这对于糖尿病患者的预后来说利大于弊^[112-113]。因此,对于认知正常的糖尿病患者,采用血糖控制标准方案即可,无需采取更强的降糖干预措施。

【推荐】 应该对糖尿病人群进行规范的生活方式和(或)降糖药物干预,这可能有利于降低痴呆

患病风险(B级推荐)。建议糖尿病人群都应采取生活方式干预(A级推荐)。1型糖尿病须每日注射胰岛素治疗(A级推荐)。二甲双胍对于体重超重(A级推荐)及无体重超重(C级推荐)的2型糖尿病人群均应作为首选药物。

三、血脂异常管理

有效控制人群血清胆固醇水平的升高将对心脑血管病事件的防治具有重要意义,但对AD疾病进程的影响仍需要更多的研究证实。早期筛查与长期合理干预是预防血脂异常的可行之策^[114]。生活方式的干预和饮食的改变是管理血脂异常的基础措施,同时健康的饮食结构也与认知功能的保护息息相关^[115-116]。

降脂药物对认知功能的作用至今仍存在争议。多项前瞻性研究及其荟萃分析表明他汀类降脂药物的使用并未降低AD患者认知功能下降的速度^[117-121]。Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) study 也发现降压药物、降脂药物的应用以及降压降脂综合治疗并未改变认知功能下降的速度^[122]。与此不同的是,2013年一项荟萃分析发现长期使用他汀类药物可能会预防痴呆的发生^[119]。对于患有心脏疾病和携带APOEε4基因的特殊人群,他汀类药物的使用能够有效减缓学习能力和长时延迟记忆的下降^[118,123]。高质量的证据表明具有血管风险因素人群接受他汀类药物治疗不能减低认知功能下降和痴呆的风险(I类证据)。

【推荐】 建议血脂异常人群进行规范的结构调整和生活方式干预(A级推荐)。药物治疗可能有利于降低痴呆患病风险(B级推荐),临床上建议以控制血脂异常为目标。

四、戒烟和限酒等生活方式干预

大量观察性研究表明吸烟与认知功能下降及痴呆发病相关^[124],烟草烟雾也会对被动吸烟者的认知功能造成损害^[125]。虽然目前没有随机对照研究的数据支持,但是通过合理的健康教育宣传对认知功能仍然是有益的。通过生物-心理-社会干预模式对烟草依赖者进行健康教育和督促戒烟,对改善认知可能有益^[126]。

Lafortune 等^[127]的研究发现中年期大量饮酒与老年期认知功能障碍相关。Hersi 等^[128]的综述也提示减少饮酒与AD发病风险降低相关。另外,对于社区居住的健康老年人,长期中等强度饮酒并不会加重老化引起的认知下降^[129]。同时,针对欧洲的老年人研究也强调饮酒者的认知功能更佳且女

性中度饮酒者有更好的认知行为,戒酒或过度饮酒都会加重认知功能障碍^[130]。多项荟萃分析显示,轻至中等量的饮酒可以减少AD的发生,对于认知水平具有保护作用^[131-132](II级证据)。

【推荐】 对于健康老年人,提倡戒烟和少量饮酒。对吸烟和过度饮酒者采取非药物和药物干预措施,以降低认知功能下降和痴呆的风险。提倡对大多数吸烟和过度饮酒者采取生物-心理-社会干预模式,进行健康教育宣传,必要时采取药物干预方式(B级推荐)。

五、日常休闲活动干预

休闲活动作为老年人日常生活中的一部分,在预防AD中起着重要的作用。我们常将其分为三大类:智力活动、体力活动和社交活动。

Doi 及其同事开展的一项针对MCI患者的随机对照研究显示,长达40周的智力休闲活动(跳舞和演奏音乐仪器)干预能明显提升MCI患者的记忆和认知水平^[133];另外同时进行40周的智力和体力活动也改善了MCI患者的认知水平和体能,特别是对aMCI患者作用更为明显^[134]。然而,Barnes 等^[135]进行的针对主观认知下降的老年人群的随机对照研究显示,进行12周的体力和智力活动与对照组相比无明显的认知改善作用。Zhu 等^[136]进行的20项随机对照研究的荟萃分析也显示同时进行智力和体力活动对认知的改善作用仍是有争议的。

近年来,研究显示体力活动可以改善脑灌注,促进神经发生和突触形成,减少神经元丢失,并在易患AD的区域保留脑容量^[137]。针对AD转基因动物进行体力活动(包括自愿和被迫踏转轮两种形式)的干预试验也已经证实体育锻炼可减少脑内Aβ和tau蛋白的沉积^[138]。然而,针对人群队列研究的结果目前仍存在不一致性。Rabin 等^[139]开展的一项针对认知正常老年人群的纵向观察性研究显示体力活动(计步器检测活动步数)可独立于血管危险因素减弱Aβ沉积对认知下降的影响。相反,de Souto Barreto 等^[140]开展了一项针对社区认知正常老年人和MCI患者的横断面研究,发现自我报告的体力活动与正电子发射断层显像(Positron emission tomography, PET)检测的脑内Aβ沉积没有相关性^[140]。Lamb 等^[141]进行的一项随机对照研究显示中高强度有氧运动和力量训练并没有延缓轻中度痴呆患者的认知功能的下降。另一项对久坐老年人开展的为期24个月的中等强度体力活动的随机对照研究也显示,体育训练未对老年人的整

体认知水平产生明显的改善作用^[142]。由此可见,体力活动能否改善老年人的认知水平目前仍存在争议,更多的客观证据仍需进一步探索。

老年人的认知功能还会受到社交活动的影响^[143]。一项前瞻性队列研究结果显示活跃的社交活动可能延缓 MCI 患者的认知减退^[144]。Bryan 等对无痴呆的老年人进行为期 12 年的随访研究显示,社会活动参与越多,老年人的认知功能下降越慢^[145]。Wang 等^[146]开展的针对正常老年人的观察性研究发现智力和社会活动参与越高的老年人整体认知功能下降缓慢,特别是语言和执行功能尤为突出。目前仍缺乏社交活动对正常老年人认知功能影响的随机对照研究,但上述观察性研究显示参加社交活动很可能为中老年人提供可替代的社交环境,增加他们的社会参与感,从而延缓老化带来的认知功能下降。

【推荐】 建议老年人群进行智力活动(如书法、绘画、演奏乐器、广场舞等)、体育锻炼(推荐每周至少 150 min 的中高强度的有氧运动、耐力训练、太极拳)和社交活动(如参加生日聚会、集体度假旅游等),有助于预防 AD 发病(B 级推荐)。

六、营养干预

饮食因素可能直接或通过其在其他危险因素中的作用间接参与痴呆的发展,而健康饮食具有预防认知障碍的巨大潜力^[147]。

地中海饮食(Mediterranean diet)是一种以蔬菜水果、鱼类、五谷杂粮、豆类和橄榄油为主的饮食模式。研究发现地中海饮食可以降低心脏病的患病风险,还可以减少脑部血管损伤,以降低发生卒中和记忆力减退的风险^[148]。Wengreen 等^[149]对于 3 831 例 65 岁以上老年人进行了长达 11 年的观察性研究,结果显示地中海饮食模式与老年人群认知功能相关。Elena 等开展的关于老年人地中海饮食干预的随机对照研究显示,以橄榄油和坚果为主的地中海饮食可以有效改善老年人的认知水平^[150]。FINGER 研究进行的包括血管危险因素控制、健康饮食、体育锻炼和认知训练在内的多模干预研究也发现饮食调节改善了老年人的执行功能,这种长期的改变也会影响整体的认知水平^[151]。

MIND (Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay, MIND)饮食是地中海饮食与 DASH (Dietary approaches to stop hypertension, DASH)饮食的结合。其与地中海饮食的不同之处在于对绿色蔬菜和浆果类细分为不同的种类,调整

了水果和鱼的摄入比例^[152]。Hosking 等^[152]对来自澳大利亚的 1 220 例老年人进行长达 12 年的纵向队列研究显示,相对于地中海饮食,MIND 饮食模式更能有效地降低认知功能受损的风险,并且与 AD 的患病风险相关。Morris 等^[148]对于 923 例受试者(年龄 58~98 岁,平均随访 4.5 年)的前瞻性研究显示地中海饮食、DASH 饮食与 MIND 饮食均与降低 AD 发病率具有相关性,其中 MIND 饮食作用更为明显。Song 等^[153]认为,关于膳食补充剂如 B 族维生素、抗氧化剂、omega-3 和银杏等对于痴呆的作用临床证据支持不足,仍具有争议。因此,目前不建议使用维生素 B、维生素 E 及多种复合补充剂来降低认知下降和(或)痴呆的风险。

国内多项临床实践证明,中医辨证施治的个体化治疗能有效预防及延缓 AD 的发生及发展^[154-155],但目前中医保健、中草药提取物对 AD 的早期预防作用仍需要更多的研究证实。

【推荐】 认知障碍高危老年人群提倡 MIND 饮食,对预防 AD 有益(A 级推荐)。同时倡导老年人饮食多样化。中医预防保健可能不同程度地预防 AD。

七、教育水平管理

提高教育水平对痴呆具有一定的保护作用。已有证据显示教育因素可以缓解脑损伤病理的认知障碍临床表现^[156],其效果在早期疾病阶段较为明显,但最终会随着脑损伤病理的增加而失去作用^[157]。由此可见,提高人群教育水平可以在未病及疾病的早期起到一定的降低 AD 发病风险的作用,然而其具体作用机制有待进一步探索研究。

目前关于老年人健康宣教的干预性研究在认知方面的结果存在不一致性。Casemiro 等^[158]对 MCI 患者进行为期 5 个月、共 20 次的健康教育后,发现健康教育组在注意/定向、记忆、语言及总体认知水平方面均有改善(Ⅱ级证据)。Johari 等^[159]对老年 MCI 患者进行为期 12 个月的多方面包括营养、生活方式等的健康教育干预后,发现试验组显著改善了自身的营养状况、知识和态度得分,并未发现在认知方面的作用(Ⅱ级证据)。除家庭、社区等以外,老年大学为老年人提供了一个学习、生活、休闲、娱乐等活动的场所和人际交往的新平台,它在丰富老年人晚年生活的同时,亦有效提高了老年人的教育水平,为痴呆的早期预防提供了积极的作用。在一项旨在检验大学教育提高老年人认知储备能力的前瞻性研究中^[160],359 例 50~79 岁的健康老年人完成 12 个月以上的非全日制大学学习后,

对其进行4年以上的情景记忆、工作记忆、执行功能和语言处理能力的评估,并与100名未上大学的健康者对比后发现干预组的语言处理能力随时间的推移而显著提高^[161](Ⅰ级证据)。Peeters等^[162]研究结果显示参与晚年教育比不参与的受试者具有更好的整体认知功能并更积极地参与社交活动。晚年教育作为一种认知储备,有助于降低与低教育水平相关的认知下降风险(Ⅰ级证据)。

【推荐】 建议对老年人群进行健康宣教,鼓励老年人参加老年大学进行终生学习,提高人群认知储备,有利于降低AD的发病风险(A级推荐)。

八、认知训练

认知储备是大脑应对或补偿神经病理损伤的能力,被认为是一种保护性因素,可以降低痴呆临床发病和认知功能下降的风险^[163]。认知训练是指通过对不同认知域和认知加工过程的训练来提升认知功能、增加认知储备^[164],可应用计算机化训练或纸笔面谈形式,针对记忆、注意力和执行加工过程等多个认知域开展训练。

随机对照临床试验及荟萃分析的结果显示,认知训练对健康老年人认知功能有不同程度的积极影响。Chiu等^[165]对31项健康老年人认知训练的研究进行荟萃分析,结果显示健康老年人的认知训练对整体认知功能和执行功能有中度的积极影响,对记忆力、注意力有轻度的影响。Strout等^[166]对18项健康老年人认知训练的研究进行系统性回顾,有50%的老年人至少在一项认知域对改善认知功能有效(Ⅱ级证据)。Butler等^[167]对52项针对健康老年人的认知训练研究的荟萃分析研究显示,中等程度的证据表明认知训练提高了训练领域的认知能力(Ⅰ级证据)。Lampit等^[168]对52项针对健康老年人的认知训练研究的荟萃分析显示认知训练改善健康老年人的认知功能有一定作用,总体影响较小(Ⅰ级证据)。另外,一项大样本随机对照研究在认知训练结束后的10年随访期间发现,除记忆训练组外,推理及处理速度训练组各分认知域的水平均得到显著提升^[169](Ⅰ级证据)。

【推荐】 认知训练可改善健康老年人的整体认知和多个分认知域水平。建议采用涵盖多认知领域的综合性、个体化的认知训练方案;联合生活方式干预、有氧锻炼和神经调控技术等其他非药物治疗,进行多形式综合干预(A级推荐)。

九、抑郁管理

研究表明,对老年抑郁症患者进行抗抑郁治疗

可改善其认知功能。Bartels等^[170]研究发现,在有抑郁症病史的MCI患者中,与短期服用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)治疗、使用其他抗抑郁药物治疗或不治疗相比,长期(>4年)使用SSRI治疗者进展为AD的时间延迟至少3年(Ⅱ级证据)。Lu等^[171]研究结果表明更高的贝克抑郁量表得分与更高的AD转化率有关,且与维生素E和安慰剂相比,多奈哌齐可减少合并抑郁的aMCI患者向AD的发展,但不能减少未合并抑郁的aMCI患者向AD的发展(Ⅰ级证据)。在一项纳入50岁以上抑郁症合并MCI患者的随机双盲安慰剂对照试验中,所有研究对象均服用舍曲林8周后,试验组服用12周多奈哌齐,对照组服用12周安慰剂,与对照组相比,试验组抑郁症的MCI患者的认知功能得到改善^[172](Ⅰ级证据)。

目前发现问题解决疗法等非药物治疗能够改善抑郁症老年人的抑郁症状^[173](Ⅱ级证据),但尚缺乏非药物抗抑郁疗法降低抑郁患者AD发病风险的相关研究。在患有轻到中度认知障碍的抑郁症老年人中进行认知障碍的人际心理治疗可以提高患者对疾病的认识、提高治疗的积极性,增进患者与照顾者的相互理解,提高患者解决问题和角色冲突的能力,从而使合并认知功能障碍的抑郁症患者及其照顾者更好地应对病情,提高生活质量^[174](Ⅲ级证据)。

【推荐】 建议对AD高危人群定期进行抑郁筛查。临床上严重的抑郁症患者可以应用SSRI进行治疗(B级推荐)。对于合并抑郁症的AD高危人群使用抗抑郁药物加多奈哌齐治疗可能会改善病情,延缓疾病进展(A级推荐)。

十、睡眠障碍管理

服用苯二氮草类药物(benzodiazepines, BZDs)能够改善老年人的失眠症状,但其对认知功能的影响仍存在争议,目前没有足够的数据来确定催眠药物与认知功能减退之间的因果关系^[175](Ⅱ级证据)。一项病例对照研究发现使用过BZDs的老年人的AD发病风险是未使用过BZDs者的1.5倍。但是否为因果关系还无法确定,也许这种相关性是因为BZDs的使用与使痴呆风险增加的相关疾病有关^[176](Ⅱ级证据)。但另一项回顾性研究表明,长期使用BZDs与AD的发病风险无关^[177](Ⅲ级证据)。有研究表明唑吡坦等非苯二氮草类受体激动剂对于认知功能无负面影响。一项研究纳入6 782例基线期认知正常的老年人经过平均4.3年

的随访发现,在未服用唑吡坦的受试者中,睡眠障碍的 AD 发病风险增加了 70%,而在服用唑吡坦的受试者中,睡眠障碍与 AD 的发病风险无相关性^[178](Ⅲ级证据)。一项随访研究报告了 96 例 MCI 门诊患者服用速释型褪黑素制剂的数据,经过 15~60 个月随访,发现褪黑素可能对于 MCI 患者的认知功能有一定改善作用^[179](Ⅱ级证据)。

Wang 等^[180]的研究观察持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)对患有轻度阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的 MCI 患者认知功能的影响,CPAP 依从性高组的 MCI 患者精神运动/认知处理速度明显改善,Richards 等^[181]研究同样发现 CPAP 依从性高组的 MCI 患者精神运动/认知处理速度、注意力、日间功能均得到改善(Ⅱ级证据)。一项回顾性队列研究发现接受了悬雍垂腭咽成形术(uvulopalatopharyngoplasty, UPPP)的 OSA 患者组的 AD 发病风险与无 OSA 对照组差异无统计学意义,而未接受过 UPPP 术的 OSA 患者组的 AD 发病风险是无 OSA 对照组的 1.3 倍,表明 UPPP 术对 OSA 患者 AD 的发病有预防作用^[182](Ⅲ级证据)。

【推荐】 建议对 AD 高危人群定期进行睡眠质量评估,包括失眠、睡眠呼吸障碍等方面。对于存在睡眠障碍的老年人,首选非 BZDs,同时应定期评估药物的疗效及风险。推荐对合并 OSA 的 MCI 患者进行长期 CPAP 治疗(A 级推荐)。

十一、特殊感觉(视听觉)障碍管理

近年来,多种类型特殊感觉(包括听觉和视觉)障碍与 AD 发生之间的关系也受到了越来越多的关注。

(一)视觉障碍的管理

横断面研究表明视力障碍的人患认知障碍或痴呆的风险增加 2 到 3 倍^[183]。美国一项前瞻性研究(Salisbury Eye Evaluation Study)经过 8 年随访发现视力下降越严重,认知功能减退速度越快,由此提出保护视力可能是预防控制老年人认知下降的有效干预措施^[184]。视力障碍的主要病因是未矫正的屈光不正,白内障和与年龄有关的黄斑变性^[185]。目前已有多项研究观察白内障手术干预、视觉康复训练和棱镜镜片等方面对痴呆结局的影响,但视觉干预与痴呆结局之间的关系仍需更多的队列研究来证实^[186](Ⅲ级证据)。

(二)听觉障碍的管理

多项队列研究发现年龄相关性听力损失(aged related hearing loss, ARHL)早于临床痴呆发病 5~

10 年^[71,73],可能为诱发痴呆和 AD 的早期标志^[73]。预防或治疗听力损失可能降低 9.1% 新发痴呆,这是所有已知危险因素中减少发病比例最大的因素^[73,187-188]。与 ARHL 相关的认知能力下降可以通过早期康复和增加对老年人听力损伤的机会性筛查来预防^[76]。现阶段用于早期康复的方法主要有助听器和人工耳蜗两种,多项研究证明安装助听器或人工耳蜗后可以改善沟通,从而改善心理社会功能,提高整体认知能力,改善生活质量^[73,189](Ⅱ级证据)。当患者听力损失严重到助听器不能提供足够的语言清晰度,使用人工耳蜗已经成为治疗的金标准。

【推荐】 加强宣传以提高老年人群对视觉障碍的认识,并定期筛查老年人视觉问题,及时矫正屈光不正,治疗白内障等视觉障碍(C 级推荐)。

应加强宣传以提高老年人群对听力损伤和听力康复的认识,建议老年人定期进行听力损伤相关筛查并佩戴助听器或使用人工耳蜗(B 级推荐)。

十二、脑外伤管理

脑外伤尤其是伴有意识丧失 30 min 以上的脑外伤史能够增加 AD 发病风险^[82]。脑外伤后及时进行认知康复训练是预防脑外伤后认知障碍的重要环节。Cicerone 等^[190-191]研究发现,脑外伤后康复训练有助于注意、记忆和执行功能的改善,提高患者远期预后,能够延缓 AD 的发病年龄(Ⅰ级证据)。同时,Rohling 等^[192]的荟萃研究亦证实了脑外伤后对患者进行注意训练的有效性(Ⅰ级证据)。国内相关研究亦得出相似的结论,研究发现脑外伤后进行综合认知康复训练效果显著优于对照组^[193],生活自理能力和认知功能均有明显提高^[194](Ⅱ级证据)。然而,由于目前研究样本含量较小且缺乏远期预后评价指标,仍需要进一步的队列研究证实。

【推荐】 建议对有脑外伤史的老年人尽早进行认知康复训练(A 级推荐)。

近年来,随着我国人口老龄化趋势加快以及主要心血管疾病及相关因素流行趋势增加等多种因素的影响,我国 AD 的患病率和患者数量呈逐年递增的趋势,给家庭和社会带来沉重的经济负担。由于目前尚无有效阻止 AD 发生或延缓其进展的治疗药物,因此针对尚未出现 AD 病理改变和临床症状的中老年人群,通过识别和有效管理可控危险因素及加强保护性因素的一级预防措施,可以避免或延缓 AD 相关的病理改变,从而降低 AD 发病风险已成为应对 AD 挑战的主要策略。

专家委员会成员(按姓氏笔画为序):王永祥(山东第一医科大学附属省立医院神经内科);王延江(第三军医大学大坪医院神经内科);方旭明(贵州医科大学附属医院神经内科);丛琳(山东第一医科大学附属省立医院神经内科);石向群(兰州军区总医院神经内科);石胜良(广西医科大学附属第一医院神经内科);田仰华(安徽医科大学第一附属医院神经内科);毕建忠(山东大学第二医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);吕洋(重庆医科大学第一医院神经内科);吕艳(海南省人民医院神经内科);吕继辉(北京老年医院神经内科);刚宝芝(哈尔滨医科大学附属医院神经内科);刘之荣(第四军医大学第一附属医院神经内科);刘军(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科);汤荟冬(上海瑞金医院神经内科);孙莉(吉林大学第一附属医院神经内科);纪勇(天津环湖医院神经内科);杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院神经内科);李阳(山西省医科大学第一附属医院神经内科);李小凤(重庆医科大学第二附属医院神经内科);李红雷(浙江大学第二附属医院神经内科);肖世富(上海精神卫生中心精神科);吴琪(中山医科大学附属第一医院神经内科);张志琚(东南大学附属中大医院神经内科);张杰文(河南省人民医院神经内科);张昆南(江西省人民医院神经内科);张金涛(解放军联勤保障部队第九六〇医院神经内科);张楠(天津医科大学附属第一医院神经内科);陈晓春(福建医科大学);林红(福建医科大学一附院神经内科);罗本燕(浙江大学第一附属医院神经内科);季雪莲(内蒙古自治区人民医院神经内科);周琳(中南大学湘雅医院神经内科);屈秋氏(西安交通大学第一附属医院神经内科);赵会颖(石家庄市第一人民医院神经内科);赵洁皓(广东省人民医院神经内科);姜红燕(昆明医学院第一附属医院神经内科);贾龙飞(首都医科大学宣武医院神经内科);贾志荣(北京大学第一医院);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科);贾建军(解放军总医院第一医学中心神经内科);徐江涛(乌鲁木齐总医院神经内科);徐俊(苏北人民医院神经内科);殷梅(昆明医学院第二附属医院神经内科);高晶(北京协和医院神经内科);郭起浩(上海市第六人民医院老年病科);郭燕军(首都医科大学附属北京友谊医院神经内科);唐牟尼(广州脑科医院神经内科);唐诗(山东第一医科大学附属省立医院神经内科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);涂秋云(中南大学湘雅三医院神经内科);黄勇华(北京军区总医院神经内科);曹云鹏(中国医科大学附属第一医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);韩秀杰(鞍山长大医院神经内科);靳慧娟(华中科技大学附属协和医院神经内科);赖晓晖(四川大学华西医院神经内科);廖峥乘(浙江省立医院神经内科);谭兰(山东青岛市立医院神经内科);魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [2] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- [3] World Health Organization. WHO handbook for guideline development 2nd edition[M]. Geneva: WHO Press, 2014.
- [4] Dong MJ, Peng B, Lin XT, et al. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980-2004 studies[J]. *Age Ageing*, 2007, 36(6): 619-624. DOI: 10.1093/ageing/afm128.
- [5] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [6] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.012.
- [7] Clay E, Zhou J, Yi ZM, et al. Economic burden of Alzheimer's disease in China from 2010 to 2050: a modelling study[J]. *J Mark Access Health Policy*, 2019, 7(1): 1667195. DOI: 10.1080/20016689.2019.1667195.
- [8] Jia J, Zuo X, Jia XF, et al. Diagnosis and treatment of dementia in neurology outpatient departments of general hospitals in China[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 446-453. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.1892.
- [9] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.
- [10] Hsiao HY, Liu Z, Xu L, et al. Knowledge, attitudes, and clinical practices for patients with dementia among mental health providers in China: city and town differences[J]. *Gerontol Geriatr Educ*, 2016, 37(4): 342-358. DOI: 10.1080/02701960.2014.990152.
- [11] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 483-491. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.12.006.
- [12] Tang B, Harary E, Kurzman R, et al. Clinical characterization and the caregiver burden of dementia in China[J]. *Value Health Reg Issues*, 2013, 2(1): 118-126. DOI: 10.1016/j.vhri.2013.02.010.
- [13] Chen Z, Yang X, Song Y, et al. Challenges of dementia care in China[J]. *Geriatrics (Basel)*, 2017, 2(1): 7. DOI: 10.3390/geriatrics2010007.
- [14] Wu C, Zhou D, Wen C, et al. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China[J]. *Life Sci*, 2003, 72(10): 1125-1133. DOI: 10.1016/S0024-3205(02)02367-6.
- [15] Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(12): 1299-1306. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310548.

- [16] Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(11): 785-793. DOI: 10.7326 / M14-0737.
- [17] Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study[J]. *Neurology*, 2011, 77(12): 1126-1134. DOI: 10.1212 / WNL.0b013e31822f0435.
- [18] Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55:100944. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100944.
- [19] Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, et al. Mid-life predictors of cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42 Suppl 3:S63-S70. DOI: 10.3233/JAD-132654.
- [20] Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(3):183-190. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70048-2.
- [21] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(3):149-155. DOI: 10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00006.
- [22] Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life[J]. *Neurology*, 2005, 64(2):277-281. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2.
- [23] Matsuzaki T, Sasaki K, Hata J, et al. Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism: the Hisayama Study[J]. *Neurology*, 2011, 77(11):1068-1075. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e145d.
- [24] Xue-Shan Z, Juan P, Qi W, et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 456:107-114. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.024.
- [25] Whitmer RA, Gunderson EP, Quesenberry CP Jr, et al. Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4(2):103-109. DOI: 10.2174/156720507780362047.
- [26] Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 415-445. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
- [27] Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(3): 336-342. DOI: 10.1001/archneurol.2008.582.
- [28] Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden[J]. *Neurology*, 2009, 73(19): 1559-1566. DOI: 10.1212 / WNL.0b013e3181c0d4b6.
- [29] Droogsma E, van Asselt D, Bieze H, et al. The relationship of weight change trajectory with medial temporal lobe atrophy in patients with mild Alzheimer's disease: results from a cohort study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1):18. DOI: 10.1186 / s13195-015-0098-1.
- [30] Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, et al. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study[J]. *Neurology*, 2007, 69(10): 998-1005. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271395.29695.9a.
- [31] Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, et al. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(3 Suppl): S122-S145. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.009.
- [32] Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study [J]. *BMJ*, 2004, 329(7465):539. DOI: 10.1136/bmj.38181.418958.BE.
- [33] Gu D, Gupta A, Muntner P, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China: results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia) [J]. *Circulation*, 2005, 112(5):658-665. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.515072.
- [34] Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(4):545-551. DOI: 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc.
- [35] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8):788-794. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- [36] Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, et al. Framingham risk score and the risk of progression from mild cognitive impairment to dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(1): 67-75. DOI: 10.3233/JAD-170160.
- [37] Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, et al. Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(11): 2940-2945. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023.
- [38] Tosto G, Bird TD, Bennett DA, et al. The role of cardiovascular risk factors and stroke in familial Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(10): 1231-1237. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2539.
- [39] Rusanen M, Kivipelto M, Levälähti E, et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(1):183-191. DOI: 10.3233/JAD-132363.
- [40] Ihara M, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: epidemiological, pathological, and mechanistic evidence[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(1):61-72. DOI: 10.3233/JAD-170970.
- [41] Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2015, 131(15): 1333-1339. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012438.
- [42] Qiu C, Winblad B, Marengoni A, et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 1003-1008. DOI: 10.1001/archinte.166.9.1003.
- [43] de Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease[J]. *BMC Med*, 2014, 12:130. DOI: 10.1186/s12916-014-0130-5.
- [44] Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease[J]. *JAMA*, 1994, 271(13):1004-1010.
- [45] Qiu C, Bäckman L, Winblad B, et al. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(12):2034-2039. DOI: 10.1001/archneur.58.12.2034.

- [46] Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3113-3123. DOI: 10.1007/s12035-015-9211-5.
- [47] Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(11): 1737-1746. DOI: 10.1001/archneur.59.11.1737.
- [48] McDowell I, Xi G, Lindsay J, et al. Mapping the connections between education and dementia[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2007, 29(2): 127-141. DOI: 10.1080/13803390600582420.
- [49] Ott A, van Rossum CT, van Harskamp F, et al. Education and the incidence of dementia in a large population-based study: the Rotterdam Study[J]. *Neurology*, 1999, 52(3): 663-666. DOI: 10.1212/wnl.52.3.663.
- [50] Zhang MY, Katzman R, Salmon D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education[J]. *Ann Neurol*, 1990, 27(4): 428-437. DOI: 10.1002/ana.410270412.
- [51] Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, et al. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 264(1-2): 63-72. DOI: 10.1016/j.jns.2007.07.021.
- [52] Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Neuhaus JM, et al. Cardiovascular risk score, cognitive decline, and dementia in older Mexican Americans: the role of sex and education[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2): e004978. DOI: 10.1161/JAHA.113.004978.
- [53] Karp A, Kåreholt I, Qiu C, et al. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(2): 175-183. DOI: 10.1093/aje/kwh018.
- [54] Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(11): 1064-1071. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010149.
- [55] Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(5): 445-453. DOI: 10.1093/aje/kwf074.
- [56] Schmand B, Smit J, Lindeboom J, et al. Low education is a genuine risk factor for accelerated memory decline and dementia[J]. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50(9): 1025-1033. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00121-2.
- [57] Zhang M, Katzman R, Yu E, et al. A preliminary analysis of incidence of dementia in Shanghai, China[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1998, 52 Suppl: S291-S294. DOI: 10.1111/j.1440-1819.1998.tb03248.x.
- [58] Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia: what lies behind the association? [J]. *Neurology*, 2007, 69(14): 1442-1450. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277456.29440.16.
- [59] Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38268. DOI: 10.1371/journal.pone.0038268.
- [60] Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(11): 1006-1012. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
- [61] 杜怡峰, 仇成轩. 重视阿尔茨海默病认知储备的跨学科研究[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(7): 521-524. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.07.001.
- [62] Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2008, 70(15): 1258-1264. DOI: 10.1212/01.wnl.0000308937.30473.d1.
- [63] Holmquist S, Nordström A, Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: a Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(1): e1003016. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003016.
- [64] Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression[J]. *Horm Behav*, 2003, 43(1): 60-66. DOI: 10.1016/s0018-506x(02)00016-8.
- [65] Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis[J]. *Endocr Rev*, 1991, 12(2): 118-134. DOI: 10.1210/edrv-12-2-118.
- [66] Ju YE, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(2): 115-119. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.269.
- [67] Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 40: 4-16. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.
- [68] Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly[J]. *Neurology*, 2015, 84(19): 1964-1971. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001566.
- [69] Lee JE, Yang SW, Ju YJ, et al. Sleep-disordered breathing and Alzheimer's disease: a nationwide cohort study[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 273: 624-630. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.01.086.
- [70] Lim AS, Kowgier M, Yu L, et al. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons[J]. *Sleep*, 2013, 36(7): 1027-1032. DOI: 10.5665/sleep.2802.
- [71] Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(1): 70-98. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.514.
- [72] Kusne Y, Wolf AB, Townley K, et al. Visual system manifestations of Alzheimer's disease[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(8): e668-e676. DOI: 10.1111/aos.13319.
- [73] Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Age-related hearing loss and tinnitus, dementia risk, and auditory amplification outcomes[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 56: 100963. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100963.
- [74] Lim JK, Li QX, He Z, et al. The eye as a biomarker for Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 536. DOI: 10.3389/fnins.2016.00536.
- [75] Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Hearing loss and the risk of dementia in later life[J]. *Maturitas*, 2018, 112: 1-11. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.004.
- [76] Ray J, Popli G, Fell G. Association of cognition and age-related hearing impairment in the English longitudinal study of ageing[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 144(10): 876-882. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.1656.
- [77] Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia[J]. *JAMA Neurol*,

- 2016, 73(1):93-101. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2952.
- [78] Cerquera-Jaramillo MA, Nava-Mesa MO, González-Reyes RE, et al. Visual features in Alzheimer's disease: from basic mechanisms to clinical overview[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 2941783. DOI: 10.1155/2018/2941783.
- [79] Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1):11-24. DOI: 10.1038/s41582-018-0097-5.
- [80] Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias[J]. *Neurology*, 2000, 55(8): 1158-1166. DOI: 10.1212/wnl.55.8.1158.
- [81] Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group[J]. *Int J Epidemiol*, 1991, 20 Suppl 2:S28-S35. DOI: 10.1093/ije/20.supplement_2.s28.
- [82] Moretti L, Cristofori I, Weaver SM, et al. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(12): 1103-1112. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70226-0.
- [83] Reitz C, Tang MX, Schupf N, et al. A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(7):835-841. DOI: 10.1001/archneurol.2010.136.
- [84] Anstey KJ, Cherbuin N, Herath PM. Development of a new method for assessing global risk of Alzheimer's disease for use in population health approaches to prevention[J]. *Prev Sci*, 2013, 14(4):411-421. DOI: 10.1007/s11121-012-0313-2.
- [85] Anstey KJ, Cherbuin N, Herath PM, et al. A self-report risk index to predict occurrence of dementia in three independent cohorts of older adults: the ANU-ADRI[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86141. DOI: 10.1371/journal.pone.0086141.
- [86] Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia[J]. *Neurology*, 2011, 77(3):227-234. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318225c6bc.
- [87] Barnes DE, Cenzer IS, Yaffe K, et al. A point-based tool to predict conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 646-655. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.014.
- [88] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(9): 735-741. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70537-3.
- [89] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 819-828. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.
- [90] Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between vascular risk across adulthood and brain pathology in late life: evidence from a British birth cohort[J]. *JAMA Neurol*, 2019; 1-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3774.
- [91] Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10): 1246-1254. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1658.
- [92] van Middelaar T, van Vught LA, Moll van Charante EP, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(10): 2095-2101. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001411.
- [93] Nation DA, Ho J, Yew B, et al. Older adults taking AT1-receptor blockers exhibit reduced cerebral amyloid retention[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(3): 779-789. DOI: 10.3233/JAD-150487.
- [94] 何秉贤. 降压治疗预防阿尔茨海默病[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(3):201-202.
- [95] Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study [J]. *Neurology*, 2013, 81(10): 896-903. DOI: 10.1212 / WNL.0b013e3182a35228.
- [96] Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 61-70. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30393-X.
- [97] Kuan YC, Huang KW, Yen DJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers reduced dementia risk in patients with diabetes mellitus and hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 462-466. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.215.
- [98] Tully PJ, Hanon O, Cosh S, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(6):1027-1035. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000868.
- [99] Yasar S, Xia J, Yao W, et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study [J]. *Neurology*, 2013, 81(10): 896-903. DOI: 10.1212 / WNL.0b013e3182a35228.
- [100] Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(5): 686-692. DOI: 10.1001/archneur.63.5.noc60013.
- [101] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial[J]. *Lancet*, 1998, 352(9137):1347-1351. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)03086-4.
- [102] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18): 2046-2052. DOI: 10.1001 / archinte.162.18.2046.
- [103] Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(5):875-886. DOI: 10.1097/00004872-200305000-00011.
- [104] SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(6): 553-561. DOI: 10.1001/jama.2018.21442.
- [105] Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(4):537-544. DOI: 10.2337/diacare.20.4.537.
- [106] Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors[J]. *Lancet Neurol*,

- 2008;7(9):812-826. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8.
- [107] Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1673-1679. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
- [108] Podolski N, Brixius K, Predel HG, et al. Effects of regular physical activity on the cognitive performance of type 2 diabetic patients: a systematic review[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2017, 15(10): 481-493. DOI: 10.1089/met.2017.0120.
- [109] Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus[J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(5): 437-444. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2414.
- [110] Moore EM, Mander AG, Ames D, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10): 2981-2987. DOI: 10.2337/dc13-0229.
- [111] Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(1): 61-68. DOI: 10.3233 / JAD-131901.
- [112] Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, et al. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6: CD003804. DOI: 10.1002/14651858.CD003804.pub2.
- [113] Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 969-977. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
- [114] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- [115] Fortune NC, Harville EW, Guralnik JM, et al. Dietary intake and cognitive function: evidence from the Bogalusa Heart Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(6): 1656-1663. DOI: 10.1093/ajcn/nqz026.
- [116] Allès B, Samieri C, Jutand MA, et al. Nutrient patterns, cognitive function, and decline in older persons: results from the three-city and nuAge studies[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1808. DOI: 10.3390/nu11081808.
- [117] McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (1): CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
- [118] Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, et al. Effects of statins on memory, cognition, and brain volume in the elderly[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(21): 2554-2568. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.041.
- [119] Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short-and long-term cognitive effects[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(11): 1213-1221. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.07.013.
- [120] Taylor BA, Dager AD, Panza GA, et al. The effect of high-dose atorvastatin on neural activity and cognitive function[J]. *Am Heart J*, 2018, 197: 166-174. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.10.027.
- [121] Power MC, Weuve J, Sharrett AR, et al. Statins, cognition, and dementia—systematic review and methodological commentary [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(4): 220-229. DOI: 10.1038 / nrneurol.2015.35.
- [122] Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition: results from the HOPE-3 study[J]. *Neurology*, 2019, 92(13): e1435-e1446. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007174.
- [123] Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, et al. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 10. DOI: 10.1186/s13195-017-0237-y.
- [124] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking-50 years of progress: a report of the surgeon general[R]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.
- [125] Killin LO, Starr JM, Shiue IJ, et al. Environmental risk factors for dementia: a systematic review[J]. *BMC Geriatr*, 2016, 16(1): 175. DOI: 10.1186/s12877-016-0342-y.
- [126] Van Schayck O, Williams S, Barchilon V, et al. Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the IPCRG[J]. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2017, 27(1): 38. DOI: 10.1038 / s41533-017-0039-5.
- [127] Lafortune L, Martin S, Kelly S, et al. Behavioural risk factors in mid-life associated with successful ageing, disability, dementia and frailty in later life: a rapid systematic review[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0144405. DOI: 10.1371 / journal.pone.0144405.
- [128] Hersi M, Irvine B, Gupta P, et al. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence[J]. *Neurotoxicology*, 2017, 61: 143-187. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.03.006.
- [129] Moussa MN, Simpson SL, Mayhugh RE, et al. Long-term moderate alcohol consumption does not exacerbate age-related cognitive decline in healthy, community-dwelling older adults [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 341. DOI: 10.3389 / fnagi.2014.00341.
- [130] Horvat P, Richards M, Kubinova R, et al. Alcohol consumption, drinking patterns, and cognitive function in older Eastern European adults[J]. *Neurology*, 2015, 84(3): 287-295. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001164.
- [131] Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(7): 542-555. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07.
- [132] Peters R, Peters J, Warner J, et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review[J]. *Age Ageing*, 2008, 37(5): 505-512. DOI: 10.1093/ageing/afn095.
- [133] Doi T, Verghese J, Makizako H, et al. Effects of cognitive leisure activity on cognition in mild cognitive impairment: results of a randomized controlled trial[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(8): 686-691. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.02.013.
- [134] Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Effects of combined physical and cognitive exercises on cognition and mobility in patients with mild cognitive impairment: a randomized clinical trial[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2018, 19(7): 584-591. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.09.019.
- [135] Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(9): 797-804. DOI: 10.1001 / jamainternmed.2013.189.

- [136] Zhu X, Yin S, Lang M, et al. The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults[J]. *Ageing Res Rev*, 2016,31:67-79. DOI: 10.1016/j.arr.2016.07.003.
- [137] Gomes da Silva S, Arida RM. Physical activity and brain development[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(9): 1041-1051. DOI: 10.1586/14737175.2015.1077115.
- [138] Brown BM, Peiffer J, Rainey-Smith SR. Exploring the relationship between physical activity, beta-amyloid and tau: a narrative review[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 9-18. DOI: 10.1016/j.arr.2019.01.003.
- [139] Rabin JS, Klein H, Kim DR, et al. Associations of physical activity and β -Amyloid with longitudinal cognition and neurodegeneration in clinically normal older adults[J]. *JAMA Neurol*, 2019,76(10):1203-1210. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1879.
- [140] de Souto Barreto P, Andrieu S, Payoux P, et al. Physical activity and amyloid- β brain levels in elderly adults with intact cognition and mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015,63(8):1634-1639. DOI: 10.1111/jgs.13530.
- [141] Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2018,361:k1675. DOI: 10.1136/bmj.k1675.
- [142] Sink KM, Espeland MA, Castro CM, et al. Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE randomized trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(8): 781-790. DOI: 10.1001/jama.2015.9617.
- [143] 赵丹, 余林. 社会交往对老年人认知功能的影响[J]. *心理科学进展*, 2016,24(1):46-54. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2016.00046.
- [144] Hughes TF, Flatt JD, Fu B, et al. Engagement in social activities and progression from mild to severe cognitive impairment: the MYHAT study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(4):587-595. DOI: 10.1017/S1041610212002086.
- [145] James BD, Wilson RS, Barnes LL, et al. Late-life social activity and cognitive decline in old age[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011,17(6):998-1005. DOI: 10.1017/S1355617711000531.
- [146] Wang HX, Jin Y, Hendrie HC, et al. Late life leisure activities and risk of cognitive decline[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013,68(2):205-213. DOI: 10.1093/gerona/gls153.
- [147] Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines[M]. Geneva:World Health Organization,2019.
- [148] Morris MC, Tangney CC, Wang Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9):1007-1014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.11.009.
- [149] Wengreen H, Munger RG, Cutler A, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension-and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013,98(5):1263-1271. DOI: 10.3945/ajcn.112.051276.
- [150] Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013,84(12):1318-1325. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304792.
- [151] Lehtisalo J, Levälähti E, Lindström J, et al. Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial-The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER)[J]. *Alzheimers Dement*, 2019,15(3):410-417. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.001.
- [152] Hosking DE, Eramudugolla R, Cherbuin N, et al. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(4): 581-589. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.12.011.
- [153] Song C, Shieh CH, Wu YS, et al. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer's disease: acting separately or synergistically? [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 62: 41-54. DOI: 10.1016/j.plipres.2015.12.003.
- [154] 李一平, 谢宁, 王素. 中医辨证论治阿尔茨海默病研究进展 [J]. *中医学报*, 2020, 35(3): 559-563. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.03.127.
- [155] 周金平, 郁东海, 王利丽. 轻度认知障碍运用中医预防保健干预后效果评价[J]. *内蒙古中医药*, 2014,33(12):20-21.
- [156] Morbelli S, Nobili F. Cognitive reserve and clinical expression of Alzheimer's disease: evidence and implications for brain PET imaging[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 4(3): 239-247.
- [157] ECLIPSE Collaborative Members, Brayne C, Ince PG, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 8): 2210-2216. DOI: 10.1093/brain/awq185.
- [158] Casemiro FG, Quirino DM, Diniz M, et al. Effects of health education in the elderly with mild cognitive impairment[J]. *Rev Bras Enferm*, 2018,71 Suppl 2 : 801-810. DOI: 10.1590/0034-7167-2017-0032.
- [159] Johari SiM, Shahar S, Ng TP, et al. A preliminary randomized controlled trial of multifaceted educational intervention for mild cognitive impairment among elderly Malays in Kuala Lumpur[J]. *Int J Gerontol*, 2014, 8(2): 74-80. DOI: 10.1016/j.ijge.2013.07.002.
- [160] Summers MJ, Saunders NL, Valenzuela MJ, et al. The Tasmanian Healthy Brain Project (THBP): a prospective longitudinal examination of the effect of university-level education in older adults in preventing age-related cognitive decline and reducing the risk of dementia[J]. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(7): 1145-1155. DOI: 10.1017/S1041610213000380.
- [161] Thow ME, Summers MJ, Saunders NL, et al. Further education improves cognitive reserve and triggers improvement in selective cognitive functions in older adults: the Tasmanian healthy brain project[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2018,10: 22-30. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.08.004.
- [162] Peeters G, Kenny RA, Lawlor B. Late life education and cognitive function in older adults[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020,35(6):633-639. DOI: 10.1002/gps.5281.
- [163] Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(11): 1006-1012. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
- [164] Baroni L, Bonetto C, Rizzo G, et al. Association between cognitive impairment and vitamin B12, folate, and homocysteine status in elderly adults: a retrospective study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(2): 443-453. DOI: 10.3233/JAD-190249.
- [165] Chiu HL, Chu H, Tsai JC, et al. The effect of cognitive-based training for the healthy older people: a meta-analysis of

- randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176742. DOI: 10.1371/journal.pone.0176742.
- [166] Strout KA, David DJ, Dyer EJ, et al. Behavioral interventions in six dimensions of wellness that protect the cognitive health of community-dwelling older adults: a systematic review[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(5):944-958. DOI: 10.1111/jgs.14129.
- [167] Butler M, McCreedy E, Nelson VA, et al. Does cognitive training prevent cognitive decline?: A systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(1):63-68. DOI: 10.7326/M17-1531.
- [168] Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(11):e1001756. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001756.
- [169] Rebok GW, Ball K, Guey LT, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(1):16-24. DOI: 10.1111/jgs.12607.
- [170] Bartels C, Wagner M, Wolfgruber S, et al. Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(3):232-241. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17040404.
- [171] Lu PH, Edland SD, Teng E, et al. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms [J]. *Neurology*, 2009, 72(24): 2115-2121. DOI: 10.1212 / WNL.0b013e3181aa52d3.
- [172] Pelton GH, Harper OL, Tabert MH, et al. Randomized double-blind placebo-controlled donepezil augmentation in antidepressant-treated elderly patients with depression and cognitive impairment: a pilot study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(7):670-676. DOI: 10.1002/gps.1958.
- [173] Areán PA, Raue P, Mackin RS, et al. Problem-solving therapy and supportive therapy in older adults with major depression and executive dysfunction[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(11): 1391-1398. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.09091327.
- [174] Miller MD, Reynolds CF 3rd. Expanding the usefulness of Interpersonal Psychotherapy (IPT) for depressed elders with co-morbid cognitive impairment[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(2):101-105. DOI: 10.1002/gps.1699.
- [175] Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, et al. Benzodiazepines and related drugs as a risk factor in Alzheimer's disease dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:344. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00344.
- [176] Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study[J]. *BMJ*, 2014, 349:g5205. DOI: 10.1136/bmj.g5205.
- [177] Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, et al. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease or vascular dementia: a case-control analysis[J]. *Drug Saf*, 2015, 38(10):909-919. DOI: 10.1007/s40264-015-0319-3.
- [178] Burke SL, Hu T, Spadola CE, et al. Treatment of sleep disturbance may reduce the risk of future probable Alzheimer's disease[J]. *J Aging Health*, 2019, 31(2):322-342. DOI: 10.1177/0898264318795567.
- [179] Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, et al. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment[J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2012, 1(3):280-291.
- [180] Wang Y, Cheng C, Moelter S, et al. One year of continuous positive airway pressure adherence improves cognition in older adults with mild apnea and mild cognitive impairment [J]. *Nurs Res*, 2020, 69(2):157-164. DOI: 10.1097/NNR.00000 00000000420.
- [181] Richards KC, Gooneratne N, Dickey B, et al. CPAP adherence may slow 1-year cognitive decline in older adults with mild cognitive impairment and apnea[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(3):558-564. DOI: 10.1111/jgs.15758.
- [182] Cho JH, Suh JD, Han KD, et al. Uvulopalatopharyngoplasty may reduce the incidence of dementia caused by obstructive sleep apnea: national insurance service survey 2007-2014[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(10): 1749-1755. DOI: 10.5664 / jcs.7388.
- [183] Chen SP, Bhattacharya J, Pershing S. Association of vision loss with cognition in older adults[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(9):963-970. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2838.
- [184] Zheng DD, Swenor BK, Christ SL, et al. Longitudinal associations between visual impairment and cognitive functioning: the salisbury eye evaluation study[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(9): 989-995. DOI: 10.1001 / jamaophthalmol.2018.2493.
- [185] Flaxman SR, Bourne R, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(12): e1221-e1234. DOI: 10.1016 / S2214-109X(17) 30393-5.
- [186] Dawes P, Wolski L, Himmelsbach I, et al. Interventions for hearing and vision impairment to improve outcomes for people with dementia: a scoping review[J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(2):203-221. DOI: 10.1017/S1041610218000728.
- [187] Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, et al. Association of subclinical hearing loss with cognitive performance[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 146(1): 57-67. DOI: 10.1001/jamaoto.2019.3375.
- [188] Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Hearing loss and the risk of dementia in later life[J]. *Maturitas*, 2018, 112: 1-11. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.004.
- [189] Rutherford BR, Brewster K, Golub JS, et al. Sensation and psychiatry: linking age-related hearing loss to late-life depression and cognitive decline[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(3):215-224. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17040423.
- [190] Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81(12): 1596-1615. DOI: 10.1053/apmr.2000.19240.
- [191] Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86(8): 1681-1692. DOI: 10.1016/j.apmr.2005.03.024.
- [192] Rohling ML, Faust ME, Beverly B, et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews[J]. *Neuropsychology*, 2009, 23(1): 20-39. DOI: 10.1037/a0013659.
- [193] 周梅君. 早期认知功能康复训练对颅脑外伤患者认知功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, (13):84-85. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2015.13.052.
- [194] 姜坤, 李爱萍, 林建强, 等. 改善认知能力对颅脑损伤患者康复疗效的影响[J]. *中国疗养医学*, 2013, 22(1):10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1005-619X.2013.01.006.

(收稿日期:2020-07-02)

(本文编辑:朱瑶)