

DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2024.03.002

· 指南与共识 ·

中国阿尔茨海默病早期预防指南（2024）

林璐¹, 马辛², 王刚³, 王虹峥⁴, 王志群⁵, 王志稳⁶, 王晓明⁷, 王惠芳⁸, 朱飞奇⁹, 乔立艳¹⁰, 刘肇瑞¹¹, 齐志刚¹², 汤彬¹³, 李坤成¹², 李朝辉¹⁴, 肖世富¹⁵, 郁金泰¹⁶, 周显波¹⁷, 赵禾欣¹⁸, 赵忙所¹⁰, 赵红彬¹⁹, 顾耘²⁰, 郭红²¹, 郭玲²², 郭起浩²³, 富丽萍²⁴, 雷敏²⁵, 潘伟刚², 徐勇²⁶, 王军²⁷, 阿尔茨海默病防治协会²⁸

1. 苏州大学附属第一医院, 江苏苏州 215000; 2. 首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100032; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 4. 北京协和医学院, 北京 100005; 5. 航天中心医院影像科, 北京 100049; 6. 北京大学护理学院, 北京 100191; 7. 川北医学院附属医院, 四川南充 637002; 8. 同济大学附属养志康复医院(上海市阳光康复中心), 上海 201613; 9. 深圳市罗湖区人民医院/深圳大学第三附属医院神经内科, 广东深圳 518005; 10. 清华大学玉泉医院, 北京 100040; 11. 北京大学第六医院, 北京 100083; 12. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053; 13. 上海剪爱公益发展中心, 上海 201824; 14. 郑州大学第一附属医院, 郑州 450052; 15. 上海交大医学院附属精神卫生中心, 上海 200025; 16. 复旦大学附属华山医院, 国家神经疾病医学中心, 上海 200040; 17. 华盛顿临床研究学院阿尔茨海默研究中心(美国), 阿斯诺来(上海)医药科技有限公司, 上海 200131; 18. 北京医院, 北京 100730; 19. 上海市中医老年医学研究所, 上海 200031; 20. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 21. 北京中医药大学护理学院, 北京 102401; 22. 昆明理工大学附属安宁第一人民医院暨昆明市第四人民医院, 昆明 650302; 23. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 24. 中日友好医院, 北京 100029; 25. 河北医科大学第三医院, 河北廊坊 065799; 26. 苏州大学苏州医学院, 江苏苏州 215000; 27. 北京交通大学, 北京 100091; 28. 阿尔茨海默病防治协会, 北京 100027

中图分类号 R74 文献标识码 A

【摘要】 阿尔茨海默病是一种病因复杂的严重智力致残疾病, 目前尚无有效的治疗方法。我国是世界上老年人口最多、增长最快的国家之一, 也是阿尔茨海默病发病率较高的国家。因此, 如何早期预防阿尔茨海默病的发生, 是现今健康领域最重要的课题之一。我们在国内外相关研究的基础上, 通过文献循证、干预研究实践、案例分析、经验总结和专家咨询, 结合中国老年健康和社会文化特点, 体现中国传统医学、武术、养生以及社区组织优势, 制订出具有中国特色的阿尔茨海默病早期预防指南, 涵盖了个人、家庭和社会三个层面的预防策略, 从积极生活态度、社会活动参与、认知训练、体育锻炼、戒烟限酒、营养、睡眠, 血压、血糖、血脂管理, 体重和其他慢病管理以及中医开展针对阿尔茨海默病的一级预防。本指南仅供个人、家庭和社会开展阿尔茨海默病预防时参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 早期预防; 指南

Chinese Guidelines for Early Prevention of Alzheimer's Disease (2024)

Lu LIN¹, Xin MA², Gang WANG³, Hongzheng WANG⁴, Zhiqun WANG⁵, Zhiwen WANG⁶, Xiaoming WANG⁷, Huifang WANG⁸, Feiqi ZHU⁹, Liyan QIAO¹⁰, Zhaorui LIU¹¹, Zhigang QI¹², Bin TANG¹³, Kuncheng LI¹², Zhaohui LI¹⁴, Shifu XIAO¹⁵, Jintai YU¹⁶, Xianbo ZHOU¹⁷, Hexin ZHAO¹⁸, Mangsuo ZHAO¹⁰, Hongbin ZHAO¹⁹, Yun GU²⁰, Hong GUO²¹, Ling GUO²², Qihao GUO²³, Liping FU²⁴, Min LEI²⁵, Weigang PAN², Yong XU²⁶, Jun WANG²⁷, China association for Alzheimer's disease²⁸

1. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China; 2. Beijing Anding Hospital Capital Medical University, Beijing 100032, China; 3. Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025; 4. Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; 5. Aerospace Center Hospital, Beijing 10049, China; 6. School of Nursing, Peking University, Beijing 100191, China; 7. Affiliated Hospital of North

除第一作者和通信作者外作者按姓氏笔画排序。

第一作者: 林璐, E-mail: linlu@suda.edu.cn

通信作者: 徐勇, E-mail: childhealth@suda.edu.cn

王军, E-mail: junwang1234sup@163.com

Sichuan Medical College,Nanchong 637002,Sichuan,China; 8.Yangzhi Rehabilitation Hospital Affiliated to Tongji University (Shanghai Sunshine Rehabilitation Center), Shanghai 201613,China; 9.Department of Neurology,Shenzhen Luohu Hospital Group Luohu People's Hospital/The third Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518001, Guangdong, China; 10.Tsinghua University Yuquan Hospital,Beijing 100040,China; 11.Peking University Sixth Hospital,Beijing 100083,China; 12.Xuanwu Hospital Capital Medical University,Beijing 10005,China; 13.Shanghai Jian'ai Public Welfare Development Center,Shanghai 201824,China; 14.The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450052,China; 15.Mental Health Center affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine,Shanghai 200023,China; 16.Huashan Hospital Affiliated to Fudan University,National Center for Neurology,Shanghai 200040; 17.Alzheimer's Research Center, Washington Institute for Clinical Research(USA),AstraNeura Pharma Co., Ltd., Shanghai 200131,China; 18.Beijing Hospital,Beijing 100730,China; 19.Shanghai Institute of Traditional Chinese Geriatrics,Shanghai 200031,China; 20.Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200032,China; 21.School of Nursing, Beijing University of Chinese Medicine,Beijing 102401,China; 22. Kunming University of Science and Technology Anning First People's Hospital /Kunming Fourth People's Hospital,Kunming 650302,China; 23.Huashan Hospital,Fudan University,Shanghai 200040,China; 24.China-Japan Friendship Hospital,Beijing 100029; 25.Hebei Medical University Third Hospital,Langfang 065799,Hebei,China; 26.Suzhou Medical College of Soochow University,Suzhou 215000,Jiangsu,China; 27.Beijing Jiaotong University,Beijing 100091,China; 28.China Association for Alzheimer's Disease,Beijing 100027,China

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a severe neurodegenerative disorder with complex etiology, currently lacking effective treatment options. China is among the countries with the largest and fastest-growing elderly population globally, also identified as a high-risk nation for AD. Consequently, early prevention of AD emerges as one of the most crucial endeavors in the field of healthcare today. Building upon domestic and international research, we have formulated a Chinese-specific AD early prevention guideline, integrating evidence-based literature, intervention studies, case analyses, experiential insights, and expert consultations, and showcasing the advantages of traditional Chinese medicine, martial arts, health preservation practices, and community organization. This guideline addresses distinctive features of preventive measures and encompasses strategies at the individual, family, and society levels, advocating for proactive lifestyles, social engagement, cognitive training, physical exercise, tobacco cessation and moderate alcohol consumption, nutritional balance, adequate sleep, management of blood pressure, glucose and lipid levels, weight, and other chronic conditions, along with incorporating traditional Chinese medicine (TCM) into primary prevention efforts against AD. This guideline serves as a reference for individuals, families and communities engaged in AD prevention initiatives.

[Key words] Alzheimer's disease; Early prevention; Guideline

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种病因复杂、严重智力致残的神经变性疾病,是最常见的痴呆类型。患者从轻度记忆与认知障碍进展至生活自理能力完全丧失,要经历几年甚至几十年,且至今尚未发现长期有效或可治愈的治疗方法,这对患者和家属都是一个极其痛苦的过程,给个人、家庭和社会造成了严重的经济、心理和社会负担。

随着人类平均寿命的日益延长,AD的影响在全球也迅速扩大。目前全世界有4000多万名患者,而到2030年时这一数字预计将增加到7000万。2015年,全球与AD相关的费用超过8000亿美元,这相当于全世界排名第18的经济体的国内生产总值。据预测,到2050年美国AD患者数将达到1300万^[1]。国际阿尔茨海默病协会发布的《2023年世界阿尔茨海默病报告》指出,预计到2030年,AD相关的诊治费用将增加一倍以上,从2019年的每年1.3万亿美元增加到2.8万亿美元^[1],而癌症和糖尿病相关医疗费用增长较AD缓慢^[2]。

我国是世界上老年人口最多、增长最快的国家之

一,也是AD的高发国家。据国家统计局报告显示^[3],截至2023年12月,我国60岁及以上人口29697万人,占全国人口的21.1%,其中65岁及以上人口21676万人,占全国人口的15.4%。据预测,2030年我国60岁以上人口将达4.09亿,如果不加以有效预防和控制,到2030年我国将有2160万AD患者^[4],这将大大增加医疗和社会服务成本,同时也将给我国社会经济发展造成严重影响。因此,如何早期预防AD的发生,是今后健康领域最重要的课题之一。

我们在国内外相关研究的基础上,通过文献循证、干预研究实践、案例分析、经验总结和专家咨询,结合中国老年健康和社会文化特点,体现中国传统医学、武术、养生以及社区组织优势,制订出具有中国特色的AD早期预防指南,包括个人、家庭和社会三个层面的预防策略,重点突出AD的一级预防。

1 AD预防指南的特色

1.1 突出早期预防(一级预防)的重要性

虽然目前有关AD早期预防效果的明确证据还

不是非常充分,但对于老年人群必须提高早期预防意识,加强 AD 早期预防的技能训练,最大限度地促进全社会开展 AD 的早期预防工作。

一级预防亦称为病因预防,是在疾病尚未发生时针对病因或危险因素采取措施,降低有害暴露的水平,增强个体对抗有害暴露的能力,预防疾病的发生或至少推迟疾病的发生。本指南就是重点突出 AD 的一级预防,针对危险因素采取措施,预防 AD 的发生或至少推迟疾病的发生。

1.2 突出积极生活态度和个人-家庭-社区相互协作的重要性

2002年,世界卫生组织首次提出积极老龄化概念^[5],即“通过优化老年人的健康、参与和保障的机会,提升其生活质量”。与其他具有积极取向的老龄化概念相比,这一概念包含丰富内涵。它不仅肯定政府和社会积极地为老年人提供物质与服务保障,而且重视规范老年人社会参与的义务,同时强调向老年人赋能,为老年人参与提供制度、政策、经济、舆论、物理和文化环境的支持,提升老年人社会参与的能力,为老年人提供社会参与的机会。本指南重点突出积极老龄化的精神内涵,突出老年人积极生活态度和个人-家庭-社区相互协作的重要性。

1.3 强调多种方法配合和健康生活方式的重要性

人的大脑是一个复杂而精密的巨系统,而人体本身又是一个有机的整体。大脑与人体各个组织器官都有密切联系,同时人与社会环境和自然环境也保持着统一的整体关系。基于 AD 发病危险因素的复杂性,机理的不确定性,在不能完全精准确定病因的情况下,仅针对单一危险因素的位点进行干预远远不够,必须从生物-心理-社会多个风险因素位点进行干预,才能达到预期的效果。健康生活方式是综合性的措施,许多研究都显示健康生活方式有利于 AD 的早期预防。一项回顾性队列研究^[6]显示,良好生活习惯可降低痴呆患病风险。与低遗传风险且拥有良好生活方式的参与者相比,高遗传风险且存在不良生活方式的人患痴呆症的全因风险提高了 2.83 倍;而高遗传风险的人群如果遵循良好的生活方式,痴呆患病风险就降低 32%。这表明无论 AD 的基因遗传风险多高,良好的生活方式都能起到预防作用。

1.4 强调坚持的重要性

AD 的发生是一个长期的过程,其预防措施也需长期坚持。任何一项措施,如果不能长期坚持,其效果都可能是有限的。

2 个人预防

2.1 树立积极的生活态度和信念

老年人应树立积极的生活态度和信念,保持心理健康。积极的生活态度能增强主观幸福感,能促进积极思考、提升活动参与度,减少孤独感,以及抑郁、焦虑等心理问题的发生。

一项研究发现^[7],生活中的重复性负面思维 (Repetitive negative thought, RNT) 与认知能力下降以及导致 AD 的两种有害蛋白质的大量沉积有关。该研究纳入了 292 名经过纵向认知评估的 55 岁以上成年人,其中 113 位接受淀粉样蛋白正电子发射断层扫描 (PET) 和 tau-PET 扫描,结果显示,表现出较高 RNT 模式的人在试验期间经历了更多的认知能力下降和记忆力下降,并且他们的淀粉样蛋白和内嗅皮层 tau 蛋白沉积程度也更高。抑郁和焦虑与随后的认知能力下降相关,但与淀粉样蛋白或 tau 蛋白沉积无关,这表明 RNT 可能是抑郁和焦虑导致 AD 风险的主要原因之一。一项美国耶鲁大学公共卫生学院的研究表明^[8],对老化持消极信念的个体更容易出现 AD 相关的大脑改变。该研究首次将 AD 相关的大脑改变与基于文化的社会心理危险因素联系在了一起。该研究提示,消除针对老化的消极偏见,如“老年人衰老枯朽,行将就木”,或可延缓老年痴呆患病率的快速增长。调查研究还表明^[9],超级老人 (superagers, 80 岁以上身体健康且有良好认知功能的老年人) 大多有积极的生活态度。超级老人与普通老人在大脑结构、临床因素、生活方式特征方面都存在显著的差异,与普通老人相比,超级老人更有可能表现出“行动灵活”“积极向上”的特征。美国的一项研究表明^[10],乐观的人更有可能活得久,并实现超长寿命,即 85 岁或以上。因此,可以通过多种途径“训练大脑”,使人变得更加乐观、大脑更为健康^[11]。

2.2 经常参与社交活动,经常与邻里交流

社会交往活动是指老年人与其他社会成员 (亲戚、朋友、邻居等) 或组织 (如社区、宗教及非政府组织等) 进行的沟通或交流活动。社会交往对个体认知功能具有深远的影响。研究表明,在控制社会人口学变量、健康水平等因素之后,社会网络越广、社会参与程度越高的老年人认知能力越不容易衰退,回避社交活动的老年人则容易产生认知损害,社交活动参与度在某种程度上能够预测认知损害。^[12-13] 研究发现,贫瘠的社会联系、较少参与社交活动以及与社会脱离可以预测老年群体认知损害的风险。无论男女,凡是频繁与亲友

面对面交往以及与社区关系融洽都可以降低发生认知损害的可能性^[12-13]。此外,研究还表明,社会孤立和社会支持可能影响老年人脑结构和认知功能^[14-15]。

2.3 经常参加认知活动和进行认知训练,如阅读、计算等,经常接触或学习新知识如外语、电脑、电子游戏等

认知训练包括记忆单领域以及多领域(记忆力、注意力、执行能力等)的认知训练。研究显示,严格基于记忆训练干预比针对多个认知领域的干预能更有效地改善认知障碍老年人的认知能力^[16]。其原因可能是基于记忆的干预可以对大脑产生直接效应,即促进与记忆相关的大脑区域的激活,并间接影响其他脑区(如前额叶皮质、顶叶皮质)^[17]。一项针对认知障碍老年人的研究表明,干预组在认知训练后测量到的认知改善明显优于对照组,且这些变化在干预结束3个月后仍然存在^[18]。近年来,认知训练方式有了一定进步,从传统的纸笔练习到计算机化认知训练,包括利用电子产品对患者进行认知干预^[19],但认知训练是否能有效延缓认知障碍发展为痴呆需要更长期和更大规模的试验来验证。一项Meta分析表明,对于认知障碍老年人,计算机化认知训练组在干预期间认知能力显著改善,而对照组没有表现出认知能力的变化,且不受非特异性因素或重新测试的影响^[20]。韩国的一项研究表明,进行为期24周的认知和身体联合干预后,与对照组相比,认知障碍老年人的身体素质、体力活动、执行功能测试分数和工作记忆分数有所改善^[21]。世界卫生组织指出,身心锻炼能显著改善轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的注意力、短期记忆和视觉空间功能^[22]。然而,认知训练对AD的预防效果仍需进一步开展长期多中心的随机对照试验或真实世界研究证实。

2.4 坚持经常体育锻炼,做力所能及的家务劳动

针对老年人的体育锻炼干预措施包括有氧运动(步行、慢跑、游泳、乒乓球、羽毛球、太极、八段锦等)和阻力训练(包括俯卧撑、哑铃、杠铃、地面划桨等),这些形式的体育锻炼对老年人的健康都有积极影响^[23-24]。对于认知功能障碍老年人,有氧运动和阻力训练能有效增加神经营养因子,减少炎症细胞因子和促进神经认知功能^[25-26]。体育锻炼中最常见的干预方式为有氧运动,研究显示,有氧运动能显著改善认知功能障碍老年人的整体认知功能^[27]。适合老年人的阻力训练如户外地面划桨运动,被发现可改善认知功能障碍老年人的姿势平衡、肌肉表现和认知功能^[28-29]。Bloomberg及其同事的研究结果表明,随着成年人年龄的增长,充足的

体育锻炼和良好的睡眠对维持认知健康至关重要^[30],且体育锻炼还能增加脑容量,降低痴呆的风险^[31],而老年人过多的静坐行为却大大增加了痴呆的风险,从反面说明了体育运动锻炼的必要性^[32]。不同类型的体育锻炼干预在不同程度上都显示对老年人的认知功能有改善作用,但尚不清楚最优效果的运动形式和运动量,未来的研究需要确定最佳的体育锻炼活动量及强度(或理想范围)。有研究表明,对于剧烈体力活动(Vigorous physical activity, VPA),可以看到一个显著的L型剂量-反应关系,特别是在每周20分钟至190分钟的活动量之间。该研究确定了每周40分钟的VPA为最小有效量,可以降低AD相关死亡的风险(风险比HR为0.91,95%CI为0.84~0.95),而每周140分钟的VPA为最适量,可以进一步降低这一风险(风险比HR为0.79,95%CI为0.6~0.95)^[33]。有研究认为,身体活动不足会促进毛细血管堵塞并增加缺氧区的数量;相反,运动能迅速抑制缺氧的发生,这或许可以解释久坐的生活方式与痴呆风险增加之间的联系^[34]。

2.5 控制烟酒,不吸烟,不酗酒

国际阿尔茨海默病协会发布的《2023年世界阿尔茨海默病报告》^[1]和世界卫生组织发布的《降低认知减退和痴呆症风险指南》^[22]均指出,过度的饮酒和吸烟是AD的危险因素。加强对过度饮酒和吸烟的干预管理,对减少AD的危险因素,预防AD的发生具有重要意义。Manuello等^[35]的研究认为,饮酒是痴呆三个最有害的危险因素之一。贾建平等^[36]10年随访研究发现不喝酒、不抽烟、定期运动及积极社会交往等健康的生活方式可延缓记忆衰退。

2.6 保证良好的睡眠

关于睡眠时间和睡眠质量与老年痴呆发病的关系,目前尚缺乏充分的证据,但可以肯定的是睡眠障碍对健康有显著影响。睡眠对健康的影响可能是全方位的。一项Meta分析结果显示^[37],睡眠时间与老年痴呆发病风险间具有U型非线性的剂量反应关系,睡眠时间 ≤ 6 h/d者老年痴呆发病风险增加19.2%,每日睡眠时间 ≥ 8 h时,同样会加大老年痴呆的发病风险。由于每个人睡眠习惯不同,差异很大,对睡眠时间要求不同,在保证一定睡眠质量的情况下,建议60岁以上老年人群每天保持6~8小时的睡眠,这有利于预防AD及相关痴呆的发生。一项最新研究发现^[38],睡眠不足和嗜睡会导致人们感觉比实际年龄更老,从而对心理健康产生负面影响。

2.7 预防高血压、糖尿病,将血压和血糖控制在正常水平

高血压和糖尿病是 AD 及相关痴呆的重要危险因素,也是老年期可干预的生活方式危险因素。通过多种手段和方法尽早进行血压和血糖管理,可以在很大程度上预防和控制 AD 及相关痴呆的发生,减缓老年大脑认知功能衰退的速度^[12, 22]。Manuello 等^[35]的研究认为,糖尿病排在痴呆三个最有害危险因素之首。复旦大学附属华山医院的一项研究发现,通过积极干预,可以预防 47.0% ~ 72.6% 的痴呆病例发病。随着研究的深入,许多研究指出,更重要的是不仅要预防痴呆的发生,还要主动减少危险因素,促进老年人大脑的健康^[39]。

2.8 保持膳食平衡、品种多样,建议维持健康膳食模式

营养是大脑健康重要的物质基础,老年营养重点是各种营养素摄入要均衡、全面,同时也要考虑到个体差异,适当补充一些维生素和矿物质。

国内外研究结果显示^[40-50],有多种健康饮食模式被证实可以减缓老年人认知功能下降,如地中海饮食(Mediterranean diet, MD)、DASH 饮食(Dietary Approaches to Stop Hypertension)和 MIND 饮食(Mediterranean-DASH intervention for Neurodegenerative Delay)。MIND 饮食强调天然植物性食物的摄入,限制动物性和高不饱和脂肪酸食物的摄入,主要由 10 种健康食物组成(绿叶蔬菜、其他蔬菜、坚果、浆果、豆类、全谷物、鱼、家禽、橄榄油和葡萄酒)。除此之外,MIND 饮食还限制了 5 种不健康食物(红肉、黄油和人造奶油、奶酪、糕点和甜食、油炸食物和快餐)的摄入。MIND 饮食几乎纳入了所有被证实有利于大脑健康的因素,尽量排除了不利于大脑健康的因素,是专注于脑健康的饮食模式,可以减缓老年人的认知功能下降速度,降低 AD 的发病风险。有研究强调补充叶酸^[50]、混合维生素补充剂^[51],常吃水果、蔬菜有利于改善老年认知功能^[52]。另有研究发现,益生元补剂可以改善肠道菌群,有益于提升老年人认知功能^[53]。

需要注意的是,关于营养膳食改善老年认知功能的效果,已有的研究结果并不完全一致,例如有 MIND 饮食试验未发现显著的认知功能改善或脑形态学改变^[54]。

2.9 保持适宜体重,积极主动及时治疗和预防其他慢性病如高血脂、骨质疏松、白内障、心脏病、听力障碍、口腔疾病、便秘等

从整体角度看,人体各个组织器官相互联系,保持大脑本身不受损伤及其他组织器官的健康有利于大脑健康及痴呆的早期预防。世界卫生组织倡导加强体重管理,减少超重和肥胖,同时老年期也应注意防止

低体重和营养不良,因为这也会增加痴呆风险。高血脂、骨质疏松、白内障、心脏病、听力障碍、口腔疾病、便秘等也可能与痴呆有一定关联^[12, 22, 55-58],需要及时治疗和积极主动预防。针对有家族史或个人强烈要求者,建议进行基因检测、影像学检查和体液生物标志物检测。同时,应重视麻醉和药物副作用对认知功能的潜在损伤。

2.10 积极采用中医及传统健身运动等预防措施

虽然目前尚无充分证据证明中医药对 AD 及其他痴呆的防治效果,但在缺乏更好预防措施的情况下,从中医这个伟大宝库中寻找、挖掘和探究中医药的防治策略,也不失为一路径。多项研究显示,中医中的针灸、芳香疗法、按摩、食疗、耳甲电针以及传统健身运动如八段锦、太极拳、手指操等对老年人认知功能的改善具有一定作用^[59-64],例如有研究显示:太极干预组和社会干预组的脑容量变化,与对照组相比,其增加值都有统计学差异($t=2.28, t=2.03, P < 0.05$)^[64]。然而,中医及传统健身运动等效果仍需进一步开展多中心的随机对照试验加以证实。

3 家庭预防

家庭在 AD 的早期预防上能发挥积极作用。家庭成员主要承担着温暖、鼓励、促进和监督功能。

(1) 子女要经常看望父母,与父母多交流,子女对父母多陪伴、拥抱和抚触,有助于减少父母孤独感和抑郁情绪,有利于减缓老年脑功能衰退速度。

(2) 老年夫妻之间应相互鼓励、督促参与体育活动、社会活动和其他益智活动。子女应关注并积极促进父母参与体育锻炼、社会活动和其他益智活动,夫妻之间或子女积极的鼓励对老年健康行为习惯的养成非常重要。

(3) 子女要监督和督促父母及时治疗各种慢性病。各种慢性病可能与 AD 及其他痴呆的发生有关,因此,子女积极主动地监督和督促父母及时治疗各种慢性病,对 AD 及其他痴呆的早期预防至关重要。

4 社会预防

社会预防是指除了个人和家庭之外,政府卫生健康、民政、教育、体育、环境等部门,以及社区和社区卫生服务中心、医院、卫生保健机构及其他机构,在 AD 的早期预防中都发挥着积极作用。政府卫生健康、民政、教育、体育部门应制定积极的养老政策,由社区具体落实,同时建立良好的社会心理环境;社区卫生服务中心、医院和卫生保健机构进行专业技术

指导和健康教育。政府还应加强环境污染治理,以防止环境污染对大脑健康的负面影响^[65-66]。

4.1 建立脑健康管理档案

社区卫生服务中心、医院积极开展老年健康信息收集,建立脑健康管理档案,每年至少开展一次认知功能筛查,发挥家庭医生的作用,重点关注独居老人、空巢老人,对有痴呆家族史或携带高风险基因的AD高风险人群,加强监测,开展风险评估,早期及时制订和实施预防方案。

4.2 重视文化娱乐活动

社区积极组织推广老年人喜闻乐见的文化艺术活动、社交活动、志愿者活动等,丰富老年人的生活内容,帮助老年人增加认知刺激,提升认知储备,提高生活质量。

4.3 普及AD相关知识

社区卫生服务中心、医院和卫生保健机构积极开展AD及其他痴呆早期预防方面的健康教育,普及AD防治知识。

4.4 加强老年人心理疏导

建立健全老年心理健康服务体系,为老年人提供心理咨询、情感支持等服务,帮助老年人应对生活中的各种困难和压力,减少其心理问题对认知功能的不利影响。

国家卫生健康委于2020年发布的《探索老年痴呆防治特色服务工作方案》明确指出,到2022年,在试点地区,公众对老年痴呆防治知识的知晓率提高到80%,老年人认知功能筛查率达80%。脑认知健康管理中国专家共识制定委员会^[67]也制定了脑认知健康管理中国专家共识。这些对于全面建立政府-社区-家庭-个人防控体系,积极倡导健康生活方式,建设老年痴呆早期预防示范基地,通过积极试点和追踪研究,形成更加完善的老年痴呆早期预防的中国策略和中国路径方案,具有重要的积极意义。

5 小结与展望

目前的国内外研究表明,在AD的治疗上所面临的主要挑战源于对其病因不明、发病机制不清和显著的个体差异。AD作为一种与衰老密切相关的疾病,本身具有病程漫长、病理机制复杂的特点。以往的研究存在过于局部化、简单化的问题,将这样一个慢性复杂疾病简单地归结为大脑局部的问题,并不一定能全面地反映疾病发病的真实面貌。对于AD,要打破重局部、轻整体的观念。现代生物-心理-社会医学模式或将为我们从生物心理社会全方位的角度分析研

究阿尔茨海默病的早期预防提供新的路径和方法。

鉴于AD危险因素的复杂性,我们认为,随着年龄的增长,AD的许多危险因素(例如易感基因、社会信息刺激不足、运动减少、营养问题、高血压、糖尿病等)会逐渐叠加。这种叠加效应不但可能相加,而且可能发生协同作用,使得发生AD的风险大大增加。我们认为,在无法精确定病情的情况下,仅针对单一危险因素的位点进行干预远远不够,必须针对生物-心理-社会多个危险因素位点进行干预,才能达到预期的效果。同时,还需针对每个老人危险因素的不同组合,制订个体化的精准预防方案。

目前的研究认为,减少痴呆危险因素,立防立治,无问早晚(Reducing dementia risk: never too early, never too late)^[12]。许多研究表明,AD及相关痴呆的主要危险因素包括缺乏足够教育经历、高血压、肥胖症、抑郁症、缺乏运动、听力障碍、吸烟、糖尿病、缺乏社交、过量饮酒、头部受伤、空气污染等,其中老年期可干预的生活方式危险因素包括高血压、肥胖症、抑郁症、缺乏运动、听力障碍、吸烟、糖尿病、缺乏社交、过量饮酒。通过多种手段和方法尽早干预,可以在很大程度上预防和控制AD及相关痴呆的发生,减缓老年大脑认知功能衰退的速度^[12,22]。另外,有研究认为,抑制个人的社会衰弱,即增强个人与家庭成员、亲朋好友的互动往来,可能是一个早期预防痴呆发生的有效策略^[68-69]。随着国内外研究的深入,更重要的是不仅要预防痴呆的发生,还要主动减少危险因素,促进老年大脑的健康^[13,35]。

AD并不是衰老的必然结果,虽然年龄是最大的危险因素,我们无法逆转年龄增加带来的各种功能的衰退,但各种预防措施仍然可以减缓大脑认知衰退的速度,预防AD的发生和延缓疾病进展。本指南的特色主要体现在4个方面,一是突出早期预防,特别是一级预防的重要性;二是突出积极生活态度和个人-家庭-社区相互协作的重要性;三是强调多种方法配合和健康生活方式的重要性;四是强调坚持的重要性,久久为功。只要积极主动及时采取多种综合早期预防措施,AD完全可以在一定程度上得到控制。由于目前研究的局限性,本指南的相关证据尚不充分,还有待今后开展多因素、多中心的队列研究和积累更多的实验证据。另外,本指南主要针对AD的早期预防(一级预防),仅供个人、家庭和社会开展AD预防时参考。

参考文献

[1] Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's Disease Facts and

- Figures[J]. *Alzheimers Dement* 2023,19(4): 1598-695.
- [2] McDade E, Bateman RJ. Stop Alzheimer's before it starts[J]. *Nature*, 2017,547(7662):153-155.
 - [3] 国家统计局人口普查数据 . https://www.stats.gov.cn/zt_18555/zdtjgz/zgrkpc.
 - [4] Wang YQ, Jia RX, Liang JH, *et al*. Dementia in China (2015–2050) estimated using the 1% population sampling survey in 2015[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019,19(11):1096-1100.
 - [5] World Health Organization. Active Ageing: A Policy Framework [EB/OL]. (2002-04)[2024-06].<https://extranet.who.int/agefriendlyworld/active-ageing-a-policy-framework/>
 - [6] Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, *et al*. Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia[J]. *JAMA*, 2019.
 - [7] Marchant NL. Repetitive negative thinking is associated with amyloid, tau, and cognitive decline[J]. *Alzheimers Dement*, 2020.
 - [8] Levy BR, Ferrucci L, Zonderman AB, *et al*. A Culture-Brain Link: Negative Age Stereotypes Predict Alzheimer's Disease Biomarkers[J]. *Psychol Aging*, 2016,31(1):82-88.
 - [9] Garo-Pascual M. Brain structure and phenotypic profile of superagers compared with age-matched older adults: a longitudinal analysis from the Vallecas Project[J]. *The Lancet Healthy Longevity*, 2023.
 - [10] Lee LO, James P, Zevon ES, Kubzansky LD, *et al*. Optimism is associated with exceptional longevity in 2 epidemiologic cohorts of men and women[J]. *PNAS*, 2019,116(37):18357-18362.
 - [11] Malouff JM, Schutte NS. Can psychological interventions increase optimism? A meta-analysis[J]. *The Journal of Positive Psychology*, 2017.
 - [12] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2023[EB/OL].[2023-06] <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/>.
 - [13] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. *The Lancet*, 2020,396(10248):413-446.
 - [14] Lammer L. Impact of social isolation on grey matter structure and cognitive functions: A population-based longitudinal neuroimaging study[J]. *eLife*, 2023.
 - [15] Salinas J, O'Donnell A, Kojis DJ, *et al*. Association of Social Support With Brain Volume and Cognition[J]. *JAMA Netw Open*, 2021,4(8):e2121122.
 - [16] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, *et al*. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. *Arch Neurol*, 1999,56(3):303-308.
 - [17] Peng Z, Jiang H, Wang X, *et al*. The efficacy of cognitive training for elderly Chinese individuals with mild cognitive impairment[J]. *Biomed Res Int*, 2019,2019:4347281.
 - [18] Djabelkhir L, Wu YH, Vidal JS, *et al*. Computerized cognitive stimulation and engagement programs in older adults with mild cognitive impairment: comparing feasibility, acceptability, and cognitive and psychosocial effects[J]. *Clin Interv Aging*, 2017,12:1967-1975.
 - [19] Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, *et al*. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2017,174(4):329-340.
 - [20] 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.
 - [21] Zou L, Loprinzi PD, Yeung AS, *et al*. The beneficial effects of mind-body exercises for people with mild cognitive impairment: a systematic review with meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019,100(8):1556-1573.
 - [22] World Health Organization[J]. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines, 2019.
 - [23] Law CK, Lam FM, Chung RC, *et al*. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review[J]. *J Physiother*, 2020,66(1):9-18.
 - [24] Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, *et al*. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019,16(4):316-332.
 - [25] Zheng G, Xia R, Zhou W, *et al*. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Br J Sports Med*, 2016, 50(23): 1443-1450.
 - [26] Choi W, Lee S. Ground kayak paddling exercise improves postural balance, muscle performance, and cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3909-3915.
 - [27] Hanna-Maria Roitto. Relationship of Neuropsychiatric Symptoms with Falls in Alzheimer's Disease - Does Exercise Modify the Risk?[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2018.
 - [28] Biazus-Sehn LF, Schuch FB, Firth J, *et al*. Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2020, 89: 104048.
 - [29] Bisbe M, Fuente-Vidal A, López E, *et al*. Comparative cognitive effects of choreographed exercise and multimodal physical therapy in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomized clinical trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(2): 769-783.
 - [30] Bloomberg M, Brocklebank L, Hamer M, *et al*. Joint associations of physical activity and sleep duration with cognitive ageing: longitudinal analysis of an English cohort study[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2023, 4: e345-e353
 - [31] Raji CA, Meysami S, Hashemi S, *et al*. Exercise-Related Physical Activity Relates to Brain Volumes in 10,125 Individuals[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2023,1.
 - [32] Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B, *et al*. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6):CD003260.
 - [33] López-Bueno R, Yang L, Stamatakis E, *et al*. Moderate and vigorous leisure time physical activity in older adults and Alzheimer's disease-related mortality in the USA: a dose-response, population-based study[J]. *The Lancet Healthy Longevity*, 2023,4(12):e703-e710.
 - [34] Beinlich FRM, Asiminas A, Untiet V, *et al*. Oxygen imaging of hypoxic pockets in the mouse cerebral cortex[J]. *Science*, 2024,383(6690):1471.

- [35] Manuella J, Min J, McCarthy P, *et al.* The effects of genetic and modifiable risk factors on brain regions vulnerable to ageing and disease[J]. *Nat Commun*, 2024,15(1).
- [36] Jia J, Zhao T, Liu Z, *et al.* Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2023,380.
- [37] 刘培培, 赵镇雪, 赵春善, 等. 睡眠时间与老年痴呆发病风险的剂量反应 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2024,27(5):622-627.
- [38] Balter LJ, Axelsson J. Sleep and subjective age: protect your sleep if you want to feel young[J]. *Proc R Soc B*, 2024.
- [39] Zhang Y, Chen SD, Deng YT, *et al.* Identifying modifiable factors and their joint effect on dementia risk in the UK biobank[J]. *Nat Hum Behav*, 2023,7:1185-1195.
- [40] Thomas A, Ryan CP, Caspi A, *et al.* Diet, Pace of biological aging, and risk of dementia in the framingham heart study[J]. *Ann Neurol*, 2024.
- [41] Ventriglio A, Sancassiani F, Contu MP, *et al.* Mediterranean diet and its benefits on health and mental health: a literature review[J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2020,16(Suppl-1):156-164.
- [42] 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.
- [43] Dhana K, James BD, Agarwal P, *et al.* MIND diet, common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021,83(2):683-692.
- [44] Cherian L, Wang Y, Fakuda K, *et al.* Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet slows cognitive decline after stroke[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2019,6(4):267-273.
- [45] 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.
- [46] van Lent DM, O'Donnell A, Beiser AS, *et al.* Mind diet adherence and cognitive performance in the Framingham heart study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021,82(2):827-839.
- [47] Berendsen AM, Kang JH, Feskens EJ, *et al.* Association of long-term adherence to the mind diet with cognitive function and cognitive decline in American women[J]. *J Nutr Health Aging*, 2018,22(2):222-229.
- [48] Boumenna T, Scott TM, Lee JS, *et al.* MIND diet and cognitive function in Puerto Rican older adults[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022,77(3):605-613.
- [49] Di Lucente J, Persico G, Zhou Z, *et al.* Ketogenic diet and BHB rescue the fall of long-term potentiation in an Alzheimer's mouse model and stimulates synaptic plasticity pathway enzymes[J]. *Commun Biol*, 2024,7(1).
- [50] Zhang X, Bao G, Liu D, *et al.* The Association Between Folate and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Neurosci*, 2021,15:661198.
- [51] Fukui K, You F, Kato Y, *et al.* A Blended Vitamin Supplement Improves Spatial Cognitive and Short-Term Memory in Aged Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(5):2804.
- [52] Qin A, Wang M, Xu L, *et al.* Increased Intake of Vegetables and Fruits Improves Cognitive Function among Chinese Oldest Old: 10-Year Follow-Up Study[J]. *Nutrients*, 2023;15(9):2147.
- [53] Ni Lochlainn M, Bowyer RCE, Moll JM, *et al.* Effect of gut microbiome modulation on muscle function and cognition: the PROMOTE randomised controlled trial[J]. *Nat Commun*, 2024,15:1859.
- [54] Barnes LL. Trial of the MIND diet for prevention of cognitive decline in older persons[J]. *N Engl J Med*, 2023.
- [55] Matayoshi S, Tojo F, Suehiro Y, *et al.* Effects of mouthwash on periodontal pathogens and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2024,14(1).
- [56] Alzheimer's Association. Constipation associated with cognitive aging and decline[EB/OL], https://aaic.alz.org/releases_2023/constipation-gut-health-alzheimers-dementia-risk.asp.
- [57] Shi T, Shen S, Shi Y, *et al.* Osteocyte-derived sclerostin impairs cognitive function during ageing and Alzheimer's disease progression. *Nat Metab*[EB/OL]. 2024, <https://www.nature.com/articles/s42255-024-00989-x>.
- [58] Qiu C, Zhou W, Shen H, *et al.* Profiles of subgingival microbiomes and gingival crevicular metabolic signatures in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024.
- [59] 谭辉, 周峰然, 李俊良, 等. 中医非药物疗法治疗老年性痴呆的研究进展 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2022;44(3):183-184.
- [60] 方锐, 胡镜清, 葛金文, 等. 阿尔茨海默病社区中医适宜干预技术及其应用策略 [J]. *世界中医药*, 2013,8(6):604-609.
- [61] 刘伯男, 马宁, 史季, 等. 应用芳香疗法改善认知障碍 [J]. *生命的化学*, 2020,40(7):1079-1085.
- [62] 钱颖, 邵钰柔, 卢圣锋, 等. 中医药治疗阿尔茨海默症的研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019,35(6):761-765.
- [63] 陈庆燕, 高山山, 郭春蕾, 等. 耳甲电针 (taVNS) 治疗轻度认知障碍研究进展 [J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2024, 7(2):142-146.
- [64] Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, *et al.* Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented chinese elders[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012,30(4):757-766.
- [65] Christensen GM, Li Z, Liang D, *et al.* Association of PM2.5 Exposure and Alzheimer Disease Pathology in Brain Bank Donors-Effect Modification by APOE Genotype[J]. *Neurology*, 2024;102(5):e209162.
- [66] Cohn EF, Clayton BLL, Madhavan M, *et al.* Pervasive environmental chemicals impair oligodendrocyte development[J]. *Nat Neurosci*, 2024.
- [67] 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 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2023,17(12):881-892.
- [68] Mullin DS, Cockburn A, Welstead M, *et al.* Mechanisms of motoric cognitive risk—Hypotheses based on a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies of older adults[J]. *Alzheimer's Dement*, 2021.
- [69] Zhang H, Hu Z, Jiang S, *et al.* Social frailty and the incidence of motoric cognitive risk syndrome in older adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2024.