

DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2024.03.003

• 指南与共识 •

阿尔茨海默病居家筛查专家共识

徐群¹, J. Wesson Ashford², 陈彪³, 陈树斌⁴, Jeffrey Cummings⁵, 顾柏俊⁶, 郭起浩⁷, 韩璎³, 花迎雪⁸, 金华⁹, Nagaendran Kandiah¹⁰, 李海雁¹¹, 刘晓蕾¹², 刘新¹³, 卢佩琳¹⁴, 裴中¹⁵, 施晓耕¹⁶, 孙凯¹⁷, 汤彬¹⁸, Goerge Vradenburg¹⁹, 王惠芳²⁰, 王军²¹, 王小明²², 王艳蕊²³, 王艳梅²⁴, 王玉林²⁵, 翁文锋²⁶, 辛美哲²⁷, 张玉兰²⁸, 赵禾欣²⁹, 周显波³⁰, 王虹峥³¹

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127; 2. Stanford University, Palo Alto, CA, 美国; 3. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053; 4. 上海市安达医院, 上海 201204; 5. University of Nevada, Las Vegas, NV, 美国; 6. 澳大利亚墨尔本大学 Florey 研究所, 墨尔本, 澳大利亚; 7. 上海市第六人民医院, 200233 上海; 8. 上海市新场社区卫生服务中心, 上海 200065; 9. University of California, San Diego, CA, 美国; 10. Nanyang Technological University, 新加坡; 11. 大理市第一人民医院, 云南大理 671013; 12. 昆明医科大学第一附属医院, 昆明 650032; 13. 成都大学附属医院, 成都 610040; 14. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310009; 15. 中山大学附属第一医院, 广州 510080; 16. 广东省干部保健中心, 广州 510080; 17. 汕头大学医学院龙岗影像研究所, 广东汕头 515041; 18. 上海剪爱公益发展中心, 上海 201824; 19. Davos Alzheimer's Collaborative, Wayne, PA, 美国; 20. 同济大学附属养志康复医院(上海市阳光康复中心), 上海 201613; 21. 北京交通大学生命科学与生物工程研究院, 北京 100044; 22. 川北医学院附属医院, 四川南充 637002; 23. 北京市石景山区乐龄老年社会工作服务中心, 北京 100040; 24. 昆明市中医医院, 昆明 650011; 25. 深圳龙城医院, 深圳 518100; 26. 广州市白云区新市街社区卫生服务中心, 广州 510410; 27. 中华预防医学会, 北京 100021; 28. 中国人民解放军总医院, 北京 100039; 29. 北京医院, 北京 100730; 30. 华盛顿临床研究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); 31. 阿尔茨海默病防治协会, 100027 北京

中图分类号 R749 文献标识码 A

[摘要] 老年人痴呆或认知障碍多由一种以上年龄相关的常见脑部疾病所致。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是其中最常见的神经变性疾病, 且是全球前 10 位死因中唯一无法治愈或缺乏长期对症疗效的疾病, 给个人、家庭和全球经济都带来了巨大的负担。早期及时发现和干预是对抗 AD 的最佳策略。在过去的 30 年中, 许多研究都提出了降低痴呆风险的方法, 2020 年《柳叶刀》杂志的痴呆预防报告已阐明通过应对风险因素可以预防或延缓超过 40% 的痴呆。然而, 目前全球医疗体系尚未具备早期或及时发现 AD 的足够能力。最近的一项研究发现, 只有不到 10% 的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是在初级医疗机构中诊断出来的。近来, 抗淀粉样蛋白 β (Amyloid beta, A β) 抗体药物 lecanemab 和 donanemab 被批准上市用于早期 AD 治疗, 以及 30 年的随访研究证明改善风险因素显著减少 AD 痴呆的发病率并延长了寿命, 使得人们对 AD 早期识别的关注迅速增加。阿尔茨海默病防治协会(China Association for Alzheimer's Disease, CAAD)认识到居家早期和及时发现 AD 的重要性, 并成立了一个由协会成员、临床医生和研究人员组成的全球 AD 多领域专家团队, 就以下目标达成共识: ①为个人、家庭、社区、协会和组织提供专家指导意见; ②介绍用于认知障碍和痴呆居家筛查的数字工具和可用资源, 并为 AD 高危人群或疑似患者制定下一步应对策略; ③讨论现有可用或将来可能的居家筛查适宜 AD 生物标志物; ④为未来的改进和全球应用建立可行性框架。专家组对于当前可用的证据、工具和资源进行综述, 并进一步考量其在 AD 居家筛查中的价值。

[关键词] 认知评估; 阿尔茨海默病; 认知障碍; 痴呆; 居家; 筛查

Consensus of An International Expert Panel on At-Home Screen for Alzheimer's Disease

Qun XU¹, J. Wesson Ashford², PIU CHAN³, Shubin CHEN⁴, Jeffrey Cummings⁵, Ben J. Gu⁶, Qihao GUO⁷, Ying HAN³,

除第一作者和通信作者外作者按姓氏拼音(英文)首字母顺序排序。

通信作者: 徐群, E-mail: xuqun@renji.com

王虹峥, E-mail: whongzheng@163.com

Yingxue HUA⁸, Hua JIN⁹, Nagaendran Kandiah¹⁰, Haiyan LI¹¹, Xiaolei LIU¹², Xin LIU¹³, Peilin LU¹⁴, Zhong PEI¹⁵, Xiaogeng SHI¹⁶, Kai SUN¹⁷, Bin TANG¹⁸, Goerge Vradsburg¹⁹, Huifang WANG²⁰, Jun WANG²¹, Xiaoming WANG²², Yanrui WANG²³, Yanmei WANG²⁴, Yulin WANG²⁵, Wenfeng WENG²⁶, Meizhe XIN²⁷, Yulan ZHANG²⁸, Hexin ZHAO²⁹, Xianbo ZHOU³⁰, Hongzheng WANG³¹

1. Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Stanford University, Palo Alto, CA, USA; 3. Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 4. Shanghai Anding Hospital, Shanghai 201204, China; 5. University of Nevada, Las Vegas, NV, USA; 6. Florey Institute, University of Melbourne, Melbourne, Australia; 7. The Sixth People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200233, China; 8. Shanghai Xinchang Community Health Service Center, Shanghai 200065; 9. University of California, San Diego, CA, USA; 10. Nanyang Technological University, Singapore; 11. The First People's Hospital of Dali, Yunnan 671013, China; 12. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; 13. Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China; 14. Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; 15. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 16. Guangdong Provincial Cadre Health Center, Guangzhou 510080, China; 17. Longgang Medical Imaging Institute of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong, China; 18. Shanghai Jian'ai Public Welfare Development Center, Shanghai 201824, China; 19. Davos Alzheimer's Collaborative, Wayne, PA, USA; 20. Yangzhi Rehabilitation Hospital Affiliated to Tongji University (Shanghai Sunshine Rehabilitation Center), Shanghai 201613, China; 21. Institute of Life Science and Biological Engineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044; 22. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637002, Sichuan, China; 23. Leling Elderly Social Work Service Center in Shijingshan, Beijing 100040, China; 24. Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650011, China; 25. Shenzhen Longcheng Hospital, Shenzhen 518100, China; 26. Guangzhou Baiyun District Xinshi Street Community Health Service Center, Guangzhou 510410, China; 27. Chinese Preventive Medicine Association, CPMA, Beijing 100021, China; 28. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 29. Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 30. Alzheimer's Research Center, Washington Institute for Clinical Research (USA), AstraNeura Pharma Co., Ltd., Shanghai 200131, China; 31. China Association for Alzheimer's Disease, Beijing 100027, China

[Abstract] Dementia/cognitive impairment in elderly persons is often caused by more than one common age-related brain diseases. Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease that leads to or contributes to dementia/cognitive impairment. It is the only one of the 10 top deadliest diseases globally that has no curative nor long lasting effective symptom treatments. AD places tremendous burdens on individuals, their families, and the economies of essentially all societies. Early and timely detection and intervention has been increasingly considered to be the best strategy to combat AD. Over the last 3 decades, numerous studies have suggested approaches to reducing the risk of dementia, and up to 40% of dementia cases could be prevented or delayed by addressing risk factors, which are outlined in the 2020 Lancet report on dementia prevention. However, the current global healthcare system is not equipped sufficiently to detect AD early or in a timely fashion. For example, a recent study found that less than 10% of mild cognitive impairment (MCI) is diagnosed in primary care setting. Recently, with the full approval of the anti-Amyloid beta (A β) antibody drug lecanemab and donanemab for early AD and the publications of ~20-year follow-up studies establishing that modification of risk factors could markedly reduce AD-dementia incidence and increase life span, there is rapidly growing interest in early AD recognition. The Chinese Association of Alzheimer's Disease (CAAD) recognizes the importance of early and timely detection of AD in an at-home setting and has assembled a global panel of association professionals, clinicians and researchers who are expert in different areas of AD to reach the consensus reported here with the following goals: 1) to provide individuals, family, community, associations and organizations with expert guidance, 2) on the digital tools and available resources for the screen of cognitive impairment/dementia at home and describe a work flow for the next steps for those at risk or suspected of AD, 3) discuss current available or future resources for AD biomarker as at-home screen, and 4) to establish a framework for future improvement and worldwide application if results warrant such a direction. The experts reviewed the current available evidence, tools, resources and considered the significance of screening for AD at home and the consensus recommendations are reported here.

[Key words] Cognitive assessment; Alzheimer's disease; Cognitive impairment; Dementia; At-home setting; Screening

1 共识背景

老龄化正在不断加剧全球疾病负担，增龄导致的 认知障碍，已经成为全球和中国社会面临的公共卫生

难题。认知障碍渐进发展，到达痴呆阶段，将导致个体丧失职业能力和日常生活功能的独立性，部分或者全程需要照护。根据世界卫生组织（WHO）数据，全球痴呆患者已经超过 5500 万，预计到 2050 年全球痴呆患病人数会比现在增加 3 倍^[1]。根据 2018 年的最新数据，中国 60 岁以上人群中痴呆患病人数已达 1507 万，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是导致痴呆最主要的病因，目前患病人数已达 983 万，而痴呆前期轻度认知障碍（MCI）患者人数高达 3877 万^[2]。AD 对社会经济造成了严重负担，目前全球每年已经超过一万亿美元^[1]，对中国经济造成的损失 2015 年已经超过一万亿人民币^[3]。

痴呆与 AD 各有所指，并非同一种疾病。痴呆是指由脑部疾病所致的重度认知障碍，各种年龄阶段均可发生，老年人群发生痴呆通常是由神经变性疾病和脑血管病造成，前者如 AD，额颞叶痴呆、路易体痴呆和帕金森病痴呆等，后者则造成血管性痴呆，也可能是几种病因导致的混合性痴呆。依据认知和功能障碍逐渐恶化的程度可将 AD 分为 3 个阶段：①临床前期 AD（preclinical AD），个体脑内已有 AD 病理改变但尚无或仅有轻微的认知下降；②临床早期 AD，即 AD 所致轻度认知障碍（mild cognitive impairment due to AD, MCI-AD），个体出现了认知下降，但还不足以影响职业功能和日常生活的独立性；③临床晚期即前述的痴呆阶段表现^[4]。根据遗传方式，AD 可分为家族型和散发型。家族型 AD 是由于淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein, APP）或早老蛋白-1（presenilin-1, PS1）和早老蛋白-2（presenilin-2, PS2）等与淀粉样病蛋白相关的基因突变所致，发病年龄通常早于 65 岁。而增龄则是散发型 AD 的主要危险因素之一，通常大于 65 岁发病，在 AD 中占比 >95%，65 岁以上每 5 ~ 6 年增加 1 倍^[5-6]。以每 10 年为计，65 ~ 74 岁 AD 发病率约为 3%，75 ~ 84 岁 17%，85 岁以上约 32%^[7]。散发型 AD 的风险增高与多个基因相关，其中载脂蛋白 E 的基因多态性是散发性 AD 的主要遗传风险因素，研究提示 APOE ϵ 4 增强 AD 发病风险，而 APOE ϵ 2 对 AD 则有保护作用；APOE ϵ 4 杂合子携带者患 AD 风险升高约 3 倍，而 APOE ϵ 4 纯合子个体的患病风险则升高约 9 倍^[8]，并随年龄增加而升高^[9]。还有很多基因与 AD 有关，对 AD 的发病和预后影响仍在持续研究中^[10]。

AD 发病机制尚未明确，有诸多假说，包括淀粉样蛋白（A β ）级联，Tau 蛋白异常磷酸化，去甲肾上腺素、血清素和乙酰胆碱损伤，神经炎症，谷氨酸系统异常兴奋，线粒体功能紊乱，氧化应激异常，糖代谢异常等。AD 病理直接影响大脑神经元的突触结构和神经可塑性^[11-12]。突触的丢失与认知障碍密切相关^[13]，AD 的病因及其机制仍在积极探索中。

AD 是全球前 10 位致死疾病中唯一尚无治愈手段但发病持续增加的疾病。目前的一线治疗药物如胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸 NMDA 受体拮抗剂仅有对症效果。2019 年 11 月，中国国家药监局有条件批准甘露特钠胶囊（GV-971）上市，可用于轻、中度 AD，改善患者认知功能。基于相关机制的精准靶向治疗正在成为全球药物研发的热点。针对 β 淀粉样蛋白的单抗药物能部分延缓早期病人的疾病进展，lecanemab 单抗在 2023 年 7 月经美国 FDA 完全批准上市，同年 9 月和 2024 年 1 月也分别经日本和中国药监部门批准上市，适用于早期 AD 患者^[14]。在三期临床试验中发现，另一个同类作用机制的药物 donanemab 的改善认知疗效主要体现在情景记忆方面^[15]，并在 2024 年 7 月由美国 FDA 完全批准上市。虽然这些新药还面临一些争议，如是否有足够和持久的临床获益以及脑水肿和出血的风险等，但已为 AD 患者和家庭带来了新的治疗选择和希望，同时也让 AD 早识别和早诊断变得更为迫切。

另一方面，就目前而言，虽然 AD 早期治疗已经具有一定的前景，但疾病预防更为重要仍是该领域的共识。《柳叶刀》委员会指出，根据多年大量的研究证据，大约 40% 的痴呆通过主动健康生活方式和慢病管理可以预防^[16]。从 65 岁开始，遵守有助于脑健康的 MIND 饮食方式，进行规律的脑力和体力锻炼，不吸烟和少喝酒，可以延长寿命和降低 AD 源性痴呆症的发病率^[17]。防治关口前移，不仅可以避免 AD 高危人群进展到痴呆阶段，而且可以让早期 AD 患者最大可能获得现有新疗法的干预机会，起到延缓疾病进展的效果^[18]。

然而，AD 早诊断是一个全球性挑战^[19]。最新数据显示美国 MCI 诊断率不到 10%^[20]。重视和及时发现是解决问题的基础，因此，积极开展 AD 居家筛查将有效助力疾病早发现，为主动脑健康的管理策略奠定基础。在此背景下，中国 AD 防治协会（CAAD）组织相关领域专家对国内外 AD 居家筛查的研究进行了充分评估，并结合中国国情撰写本共识，对 AD 居家筛查的潜在益处和风险、适用人群、筛查方法和规范流程提出建议，旨在为 AD 居家筛查的科学实施提供指导原则。

2 AD 居家筛查的意义和优势

在中国开展 AD 居家筛查的意义：①有助于识别 AD 风险因素并积极预防，以及疾病早诊断、早干预，尤其是尽早启动 AD 的靶向药物治疗，并为患病后规范化居家照护、社会照护及人生家庭规划提供指导；②有助于患者和家属主动发现问题，满足个人和家庭的隐私需求；③有助于建立脑健康和认知功能的基线和连续监测档案，便于医务人员确定疾病相关症状及其时间；④有助于医务人员鉴别导致认知障碍的可能原因，为解决痴呆异质性的问题奠定基础，有效助力精准神经科学研究；⑤减轻医疗系统负担和压力，为脑健康和认知功能筛查普查提供辅助场景；⑥提高疾病知晓率和强化公众教育，有助于降低患者病耻感和社会对 AD 的偏见；⑦全球各国 AD 研究的差异很大，在中国开展 AD 居家筛查可以为全球 AD 研究提供多样化数据。

3 AD 居家筛查适用人群

研究发现，大脑的淀粉样蛋白病变早在 AD 临床症状前 20 ~ 30 年即可出现^[21]。因此 AD 居家筛查适用于主动关注脑健康的人群，尤其是中年以上人群进行自测和随访。基于现有文献，65 岁后痴呆高发，前推 25 年左右的病理进程和临床演变期，从可行性角度考虑，推荐一般风险人群的 AD 居家筛查可以从 40 岁开始，认知障碍和 AD 高风险人群以及特别关注脑疾病预防的人群则不设置主动筛查的年龄限制，越早关注和自测越好。

研究发现，中国人群痴呆的高风险因素包括 65 岁以上^[2]，女性（三分之二的 AD 病人为女性），AD 家族史，农村居民，受教育年数少，丧偶、离异或独居，吸烟，高血压，高血脂，心脏病，脑血管疾病。其他研究报道的痴呆风险因素还包括听力丧失，抑郁病史，脑外伤，缺乏锻炼，空气污染和过度饮酒（每周超过 21 单位酒，相当于 21 盎司约 597 毫升 40 度烈酒）^[15]。多数风险因素可以通过健康生活方式和慢病管理改善或至少部分改善^[22]，芬兰预防认知障碍和残疾老年干预研究（finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability, FINGER）^[23] 和美国通过生活方式干预降低风险的脑健康保护研究（U.S. study to protect brain health through lifestyle intervention to reduce risk, U.S. POINTER）正在进一步验证其效果^[24]。

4 AD 居家筛查方式

临床诊断 AD 的传统流程如下：首先使用传统神经精神量表对认知功能和日常生活能力进行测评，明确是否存在认知障碍及其程度，再进一步排除其他原因导致的认知障碍，最终根据中枢 AD 特异性生物标志物阳性等证据进行疾病确诊，目前临床上应用脑脊液或 PET 显像对 AD 特异性标志物进行检测。

传统神经精神量表如简明精神状态评定（mini-mental state examination, MMSE）和蒙特利尔认知评估（montreal cognitive assessment, MoCA）量表需要医务人员一对一测试，耗时耗力，且相当一部分神经精神量表在欧洲人群中开发，尚需进一步验证其在多种族和语言文化环境中的应用价值^[25]，这些量表还存在学习和练习效应的问题，不适合重复测试和密切随访，因此不适用于居家测试的场景。近年来，随着以智能手机为代表的消费电子产品的流行，主动和被动健康数据采集的数字健康产品的逐步成熟^[18, 26]，数字化认知评估工具的开发为起病隐匿且病程长的 AD 提供了很好的疾病早期发现、病程随访和疗效观察的可能，也为 AD 居家筛查提供了可靠和便捷可行的方法。AD 是一个连续疾病谱，隐匿而慢性的病程为居家早筛提供了窗口期，这些早期患者的识别也为现有疾病修饰疗法提供了最可能获益的人群^[27]。

精准诊断 AD 所需的生物标志物检测，如 β -淀粉样蛋白（ β amyloid, $A\beta$ ）和 Tau 蛋白等，通常需要昂贵的仪器设备，因此很难做到居家检测，生物标志物的居家检测目前还在探索阶段，一些研究发现这些标志物在血液、尿液^[28-29]、唾液^[30-31]和泪液^[32]等容易居家获得的体液中均可以被检测到，近年来很多新型 AD 生物标志物也在体液甚至是呼气中被发现^[33-36]，因此理论上 $A\beta$ 和 Tau 具有作为居家早筛生物标志物的潜力。但因为 $A\beta$ 和 Tau 在外周体液中含量极低，因此在居家检测适宜技术中开发对这些标志物的检测尚存在很大困难，还需重大技术突破，相关探索工作正在进行中：如 AD 血液生物标志物检测近年有了很大进展，将血液生物标志物与血斑技术结合，有望使在家中采集 AD 生物标志物变得像糖尿病管理过程中进行指尖采血一样简单^[37]；尿液和唾液 AD 生物标记物检测技术也是相关开发的热点之一，尤其是尿液 $A\beta$ 及其前体蛋白的检测已取得一些令人关注的进展^[28-31]。期待这类体液样本检测技术不断改进，将来可以在 AD 居家筛查中得到普及应用。

虽然可供居家使用的简便认知测试和 AD 体液生物标志物等检测工具还没有形成高证据级别的研究发

表,但已有不少简便认知测试工具在国内开展了验证研究并且在实践过程中能够对风险人群的初步识别及向基层单位的转诊起到参考作用。综上,结合居家筛查工作开展的紧迫性与必要性,本共识建议现阶段根据自身和家庭条件,采用下述适用和可及方式开展认知障碍居家筛查,有条件者可进一步检查,促进疾病的早发现早诊疗。

5 AD 居家筛查方法的认知功能评估系统现状

认知功能评估可采用:①他人观察或主动意识到问题后及时就医或主动干预;②使用可以居家应用的认知功能问卷如痴呆评定8项问卷(AD8);③数字化认知功能自测和被动测评工具。

AD8是8项知情者半结构性晤谈量表,评估受试者因认知问题导致的改变,可用于AD痴呆期的筛查。如果知情人认为 ≥ 2 个项目有缺陷,则认为受试者可能有显著的认知障碍^[38]。

进行主动数据采集的数字化认知功能测试工具适用于早期AD居家筛查。2020年国际MCI和AD专家组提出了居家认知功能测试系统的部分原则^[21]:①居家认知功能测试评估的目的是帮助被试者及早发现认知问题而去就诊,并非替代医生进行评估;②受试者可以自行或在他人指导下通过移动通信终端(手机、平板电脑)和PC端电脑等消费类电子产品进行自我测评;③居家测试应包括多个认知域并耗时较少,避免因长时间的测评影响被试日常活动,或因测试任务繁琐而影响被试依从性;④测试结果需包括下一步建议,包括认知障碍的就医指南等,系统应支持记录实时和长期测试结果,并可将结果传输给医生。同时无论结果正常与否,报告应主动提示被试者有任何疑虑都应该去找专科医生咨询;⑤理想状况是测试系统通过大量不同的语言和文化环境的人群完成验证。

为适用于更多中低收入国家国情和不同地区差异,本共识建议在上述原则的基础上,做进一步修改和增补:①居家认知功能评估目的除了提示及时就医,在尚不方便就医的情形下,也可考虑作为采取主动健康措施的替代依据;②测试的认知领域至少需要包括情景记忆和执行功能;③测试便捷易行;④学习和练习效应小,题库量大,可以连续和反复测试,便于记录病情进展和进行疗效观察;⑤有良好的信度和效度,尤其是具备MCI-AD的临床效度检测结果,显示对于早期AD具有较高的识别灵敏度;⑥实现自动化评分及数据的自动存储;⑦相对客观,有机会实现标准化

和全球通用,比如用图像或其他受语言或文化背景影响较小的测试工具。

与此同时,被动/自动健康数据采集如语言/语音特征识别,眼动、行为/情感、睡眠特征、呼吸和心率、智能手机使用习惯、活动和活力及步态体态的监测与分析等产品有了长足进展,也可用于认知障碍疾病早期识别。在不适合做主动健康数据采集的人群和场景中,依托智能手机,可穿戴设备和居家设备上的不同感应器/检测器如红外线、雷达和摄像头,开展自动、连续、长期的被动采集数据及分析^[39],也开始成为认知功能评估与AD居家和社区筛查的主要手段^[25]。

利用主动健康数据采集工具开展数字化认知功能测试,其识别MCI的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下的面积(area under the curve, AUC)在0.67~0.91之间^[40],MoCA识别MCI的AUC在0.50~0.95之间,两者有较好的可比性^[41]。在被动健康数据采集工具中,自动语言/语音分析系统检测MCI和AD的AUC在0.61~0.84之间^[42],眼动检测MCI的AUC在0.70~0.85之间^[43]。

6 AD 居家筛查方法的认知功能评估流程

建议认知功能居家评估采用主动评估和被动健康数据采集认知评估相结合的方式。主动评估应在自主观察和他人观察的基础上作为初筛,并结合被动数据采集评估进行动态管理。无法配合或不适合做主动认知功能测试者,建议选择被动数据采集认知评估作为初筛,可在老年人健康管理和慢病管理过程中应用,便于发现问题并及时干预。推荐无论是否有条件及时就医,均遵从世界卫生组织2019年发布的《降低认知能力下降和痴呆风险指南》(<https://iris.who.int/handle/10665/312180>)和本共识推荐的主动健康生活方式^[16, 22],进行脑疾病防治。

针对数字化产品不可及,或使用数字化工具能力有限、不愿意使用或无能力应用认知功能自测工具的人群,建议由家属或照料者定期完成知情者问卷(如AD8)居家筛查,发现问题根据下列相应筛查流程进行管理。对于拥有数字化产品且使用能力较高并愿意使用的中老年人群,推荐采用认知功能自评工具进行自我筛查。

居家认知功能测试频率建议根据具体情况进行个体化设定,对于健康人群或一般风险人群,测试频率可以相对较低,但每年至少不低于1次。而对于存在认知障碍风险的人群,需要更频繁的测试及早发现和

疾病干预, 建议每月1次到3个月1次不等, 如有明显主观察觉的认知下降, 则随时进行测试。

以下是通过数字化认知测试定期进行AD居家筛查的认知功能评估流程:

(1) 选择一个符合上述条件可以进行认知功能自测, 学习效应少和支持连续测试的便捷数字化认知功能测试工具, 定期在安静和不受干扰的环境下自行进行认知功能测试, 测试时间建议选择自己精神状态较好的相对固定时间。①认知功能测试结果正常者, 继续保持有科学依据的主动健康生活方式, 并定期进行认知功能测试。②认知功能测试结果不正常者, 包括认知持续下降或短期结果持续偏离正常区间, 建议及时就诊, 及时发现和解决问题。认知功能障碍诱因有多种, 除了神经和精神类疾病, 还包括维生素缺乏, 药物滥用, 营养不良等等。有条件的, 可以考虑就诊前在医务人员监督和指导下做常见可能病因的排查, 以及AD血液生物标志物检查和AD易感基因如APOE4检测^[44]。将来有适合居家使用的AD体液生物标志物检测工具时, 也可在就医前先做居家体液生物标志物自测。具体诊断流程请参考《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021》^[45]。③临床确诊AD或疑似AD, 可以在治疗和随访中持续使用便捷数字化认知功能测试工具进行疗效和病情监控, 并可以考虑自愿参加临床科研、药物临床试验和真实世界研究。

(2) 根据自身条件和偏好, 选择一种或多种产品在日常生活进行被动/自然数据采集的认知功能评估, 及时发现和解决认知障碍问题。

7 AD居家筛查方法的生物标志物探索和展望

居家AD生物标志物自检有助于初步探查认知问题的原因。要达到这一目的, 候选的生物标志物应该有如下特点: ①必须出现在AD发生的早期阶段。A β 在临床发病前20~30年就已经开始累积, 是目前公认的最早AD生物标志物, Tau蛋白和磷酸化Tau蛋白则可能是A β 沉积后的继发反应^[21]。因此理想的AD早筛生物标志物最好可以检测出那些尚未形成脑A β 斑块的极早期AD病人。②必须反映身体的实时状况, 而非病理性蛋白多年沉积的结果(如脑A β PET扫描所示)。③阳性率随人群年龄的增加而增加。④阳性率和不同地区以及不同人种的发病率趋势应该一致。

此外, 2024年6月最新发表的美国AD协会工作

组《AD诊断和分期修订版标准》指出, 只需疾病特异性生物标志物阳性即可确诊AD, 提出症状是疾病过程的结果, 而非诊断AD的必要条件^[46]。同时工作组也指出: “这些标准并非旨在为临床工作流程或特定治疗方案提供分步临床实践指南, 而是作为反映当前科学的AD诊断和分期的一般原则”; “目前疾病靶向疗法尚未被批准用于认知功能未受损的AD患者。建议不要在观察性或治疗性研究之外对认知未受损的个体进行AD诊断性检查。如果目前正在开展的疾病靶向疗法在预防认知功能下降方面显示出益处, 并被批准用于临床前AD患者, 则该建议将来会被修改”。基于此背景, 本共识仍采用临床上现行AD筛查流程, 并在将来根据新的循证证据进行调整。

8 结语

本共识为AD居家筛查提供了建议和原则性流程。AD居家筛查在中国的实施, 将为全球AD疾病防治, 精准神经学发展, 科研和药物研发提供更多的中国数据、方案 and 方向, 期待通过本共识的实施, 助力多种有高级别循证医学证据支持的居家认知自测和生物标志物工具的研发, 促进AD早发现 and 早干预, 攻坚全球老龄化难题。

志谢: 感谢Rhoda Au, Clifford R. Jack, Jr 博士的批判性审稿和建设性建议。

We thank Drs. Rhoda Au, Clifford R. Jack, Jr. for their critical review and constructive suggestions.

利益冲突声明: 所有作者均声明在本文件制订过程中无利益冲突。

参考文献

- [1] Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Accessed April 30, 2024.
- [2] Jia L, Du Y, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [3] 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.
- [4] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment 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): 270-279.

- [5] Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 1998, 51:728–733.
- [6] Ziegler-Graham K, Brookmeyer R, Johnson E, *et al.* Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates[J]. *Alzheimers Dement*, 2008, 4(5):316–323.
- [7] Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, *et al.* Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census[J]. *Neurology*, 2013, 80(19):1778–1783.
- [8] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families[J]. *Science*, 1993, 261(5123):921–923.
- [9] Raber J, Huang Y. Ashford ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD neuropathology[J]. *Neurobiology Aging*, 2004, 25(5):641–650.
- [10] Bellenguez C, Kucukali F, Jansen IE, *et al.* New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(4):412–436.
- [11] Huang Z. Evidence that Alzheimer's disease is a disease of competitive synaptic plasticity gone awry[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 99(2):447–470.
- [12] Ashford JW. Neuroplasticity: the critical issue for Alzheimer's disease and links to obesity and depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2023, S1064–7481(23)00354–8.
- [13] DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity[J]. *Ann Neurol*, 1990, 27(5):457–464.
- [14] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, *et al.* Icanemab in early Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1):9–21.
- [15] Sims JR, Iwatsubo T, Greenberg SM, *et al.* S2-donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: additional insights from TRAILBLAZER-ALZ 2. 16th clinical trials on Alzheimer's disease (CTAD) boston, MA (USA) October 24–27, 2023: symposia[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2023, 10(1):S6–7.
- [16] 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.
- [17] Dhana K, Franco OH, Ritz EM, *et al.* Healthy lifestyle and life expectancy with and without Alzheimer's dementia: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 377:e068390.
- [18] Alzheimer disease international. World Alzheimer Report 2023[R/OL]. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/> Accessed April 30, 2024
- [19] Anda-Duran I, Hwang PH, Popp ZT, *et al.* Matching science to reality: how to deploy a participant-driven digital brain health platform[J]. *Front Dement*, 2023, 2:1135451.
- [20] Matke S, Jun H, Chen E, *et al.* Expected and diagnosed rates of mild cognitive impairment and dementia in the U.S. Medicare population: observational analysis[J/OL]. *Alz Res Therapy* 15, 128 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01272-z>
- [21] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, *et al.* Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19):1924–1938.
- [22] Reiman EM, Cummings JL, Langbaum JB, *et al.* A chance to prevent Alzheimer's disease sooner than you think[J]. *The Lancet Neurology*, 2024, 23(2):144–145.
- [23] Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T, *et al.* World wide fingers will advance dementia prevention[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1):27.
- [24] Baker LD, Snyder HM, Espeland MA, *et al.* Pointer study group. study design and methods: U.S. study to protect brain health through lifestyle intervention to reduce risk (U.S. POINTER) [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(2):769–782.
- [25] Ellison TS, Cappa SF, Garrett D, *et al.* Outcome measures for Alzheimer's disease: a global inter-societal delphi consensus[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(6):2707–2729.
- [26] Popp Z, Low S, Igwe A, *et al.* Shifting from active to passive monitoring of Alzheimer disease: the state of the research[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(2):e031247.
- [27] Ashford JW, Schmitt FA, Bergeron MF, *et al.* Now is the time to improve cognitive screening and assessment for clinical and research advancement[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022.
- [28] Takata M, Nakashima M, Takehara T, *et al.* Detection of amyloid beta protein in the urine of Alzheimer's disease patients and healthy individuals[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 435:126–130.
- [29] Ghiso J, Calero M, Matsubara E, *et al.* Alzheimer's soluble amyloid beta is a normal component of human urine[J]. *FEBS Lett*, 1997, 408:105–108.
- [30] Shi M, Sui YT, Peskind ER, *et al.* Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27:299–305.
- [31] Bermejo-Pareja F, Antequera D, Vargas T, *et al.* Saliva levels of abeta1–42 as potential biomarker of Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *BMC Neurol*, 2010, 10:108.
- [32] van de Sande N, Ramakers I, Visser PJ, *et al.* Tear biomarkers for Alzheimer's disease screening and diagnosis (the TearAD study): design and rationale of an observational longitudinal multicenter study[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23:293.
- [33] Wang Y, Pan F, Xie F, *et al.* Correlation between urine formaldehyde and cognitive abilities in the clinical spectrum of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:820385.
- [34] Di Gioia C, Santonicio M, Zampanti A, *et al.* Detecting dementia by saliva analysis: a fingerprinting unobtrusive method based on a fast and cheap sensor system[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 95:1067–1075.
- [35] Wijesinghe P, Xi J, Qui J, *et al.* MicroRNAs in tear fluids predict underlying molecular changes associated with Alzheimer's disease[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6.
- [36] Jiao B, Zhang S, Bei Y, *et al.* A detection model for cognitive dysfunction based on volatile organic compounds from a large Chinese community cohort[J]. *Alzheimers Dement*, 2023.
- [37] Huber H, Blennow K, Zetterberg H, *et al.* Biomarkers of Alzheimer's disease and neurodegeneration in dried blood spots-A new collection method for remote settings[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(4):2340–2352.
- [38] 李涛, 王华丽, 杨渊韩, 等. 中文版《AD8》信度与效度的初步研究 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(10):777–780.
- [39] Rykov YG, Patterson MD, Gangwar BA, *et al.* Predicting cognitive scores from wearable-based digital physiological features using

- machine learning: data from a clinical trial in mild cognitive impairment[J]. BMC Med, 2024, 22(1):36.
- [40] Ding Z, Lee TL, Chan AS, *et al.* Digital cognitive biomarker for mild cognitive impairments and dementia: a systematic review[J]. J Clin Med, 2022, 11(14):4191.
- [41] Malek-Ahmadi M, Nikkahanesh N. Meta-analysis of montreal cognitive assessment diagnostic accuracy in amnesic mild cognitive impairment[J]. Front Psychol, 2024, 15:1369766.
- [42] Toniolo S, Zhao S, Scholcz A, *et al.* Relationship of plasma biomarkers to digital cognitive tests in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2024, 16(2):e12590.
- [43] Martínez-Nicolás I, Llorente TE, Martínez-Sánchez F, *et al.* Ten years of research on automatic voice and speech analysis of people with alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review article[J]. Front Psychol, 2021, 12:620251.
- [44] Rosen AC, Arias JJ, Ashford JW, *et al.* The advisory group on risk evidence education for dementia: multidisciplinary and open to all[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 90(3):953-962.
- [45] 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(5): 421-440.
- [46] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, *et al.* Revised criteria for diagnosis and staging of alzheimer's disease: Alzheimer's association workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024.
- [收稿:2024-05-20 修回:2024-06-25]

• 消 息 •

书讯——关爱长者 品读书香

由阿尔茨海默病防治协会组织编撰的科普书籍正在发售中。请有需求和关注者咨询购买。

《老年期痴呆防治百问百答》40 元 / 本

《失智照护师》元 68 元 / 本

《关注老年期痴呆》30 元 / 本

《首届北京失智老人照护服务与管理论文大赛文集》30 元 / 本

《第二届北京失智老人照护服务与管理论文大赛文集》30 元 / 本

《第三届北京失智老人照护服务与管理论文大赛文集》30 元 / 本

《全国第四届百名失智照护师论文大赛》30 元 / 本

《2021 年国际阿尔茨海默病及相关病学术大会论文集》50 元 / 本

《2022 年国际阿尔茨海默病及相关病学术大会论文集》50 元 / 本

《2023 年国际阿尔茨海默病及相关病学术大会论文集》50 元 / 本

《2024 年国际阿尔茨海默病及相关病学术大会论文集》50 元 / 本

银行汇款时请在备注栏注明：“姓名 + 订阅杂志 + 联系方式”。如需开具发票必须注明抬头及税号（无需税号的注明“无”）。汇款寄出后请将汇款回执扫描件及订单回执发送至：alzchina@163.com

邮件主题为“姓名 + 我要订阅 + 电话”

收款单位：《阿尔茨海默病及相关病杂志》社有限责任公司

开户银行：中国工商银行股份有限公司北京新源里支行

帐号：0200 2046 0920 0053 655

联系人：朱聪聪 张立新 咨询电话：010-84110913