

阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024

【摘要】 随着社会人口老龄化的到来,阿尔茨海默病(AD)给全球公共卫生系统带来了沉重的社会经济负担。AD源性轻度认知障碍(MCI)是AD最早有临床症状的阶段,该阶段是AD早期诊断和防治最为重要的窗口期。基于近年全球在AD发病机制和诊治研究方面取得的重大进展,中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组在《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍中国专家共识2021》的基础上进行更新和修订。通过深度查找AD源性MCI的相关文献,包括荟萃分析、系统评价、随机对照试验、队列研究等,采用改编版的证据质量和推荐分级的评估、制订与评价系统方法对证据级别及推荐等级进行分级,从流行病学、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗、给医护人员的建议以及风险因素与预防7个方面对AD源性MCI的诊治提出了工作框架和专家推荐,以期为AD的规范诊断、有效干预和精准治疗提供专家共识和指导方案。

【关键词】 认知障碍; 阿尔茨海默病; 诊断; 治疗; 早期预防; 专家共识

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的认知障碍疾病类型,起病隐匿,早期诊断困难。该病以认知障碍、精神行为异常和社会活动及生活能力下降为主要临床表现,给患者家庭及社会带来沉重的负担。AD源性轻度认知障碍(mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease)简称AD源性MCI,是AD连续疾病谱的早期阶段。2020年流行病学调查指出,中国60岁以上人群MCI约3877万人,痴呆患者约1507万,其中AD患者约983万人[1]。

按照是否存在记忆受损,MCI通常分为两大亚型:遗忘型MCI(amnesic M



CI, aMCI)和非遗忘型MCI(non-amnesic MCI, naMCI)。aMCI主要表现为明显的记忆功能损害,而naMCI主要表现为其他认知域的功能损害,如注意力、语言、视觉空间功能和执行功能损害。按照累及的认知域,MCI可分为单认知域MCI和多认知域MCI。MCI的分型可能对疾病转归具有提示意义,aMCI很可能会进展为典型的AD,naMCI可能会进展为血管性痴呆、额颞叶痴呆等其他类型痴呆[2-3]。

为满足临床实践需求,提高广大医疗工作者对AD源性MCI的认知,中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组发布了《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021》(简称《2021年专家共识》)[4]。该共识的发布为AD源性MCI的早期诊断、早期干预和精准治疗提供了专家共识和指导方案。《2021年专家共识》认为,对于不能通过病理和生物标志物确认的MCI患者,如符合AD神经心理认知损害临床特征(海马型遗忘障碍综合征)和头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结构影像损害特征,并排除其他类型的MCI(如帕金森病、脑血管病、路易体病、自身免疫性脑炎等所致的MCI),可以临床诊断为“很可能的AD源性MCI”,以此满足更广大的临床工作者在筛查诊断AD源性MCI中的临床实践需求。

随着AD发病机制研究的不断深入和最新进展,美国阿尔茨海默病学会(Alzheimer's Association, AA)于2023年提供了新的AD临床诊断标准建议草案[简称2023AA临床诊断标准(草案)],强调通过生物学概念定义AD,通过特异性生物标志物确诊疾病。该草案指出AD的定义应基于生物学与临床症状的结合;AD是一个连续疾病谱系(Alzheimer's continuum),从出现脑内病理改变的无症状节点开始,经过病理负担持续增加的阶段,最终出现临床症状并不断



进展；AD 应通过体内核心生物标志物的异常来诊断 [5]。对于符合 AD 核心病理并处于 MCI 阶段的患者，可诊断为“AD 源性 MCI” [2]。

近年来 AD 的疾病修饰疗法 (disease-modifying therapy, DMT) 相关工作取得了重大进展。DMT 是指对导致疾病的潜在病理生理过程进行干预，以期达到改善疾病临床进展轨迹的治疗方法 [6]。靶向 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的 DMT 药物，如仑卡奈单抗 (lecanemab) 和 donanemab 相继在国内外获批上市或已经公布 III 期临床试验结果，标志着 AD 治疗药物的开发进入了新阶段。

基于近年 AD 诊治方面的重大进展，中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组在《2021 年专家共识》的基础上进行更新和修订，形成《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024》，以指导 AD 源性 MCI 的早期识别、精准诊断及规范治疗，也指导临床研究的科学开展。本共识分为流行病学、发病机制、临床表现、诊断与鉴别诊断、非药物和药物治疗、给医护人员的建议、风险因素与预防 7 个部分。本共识根据现有国内外证据作出工作框架和推荐，旨在为 AD 的规范诊断、有效干预和精准治疗提供指导方案。本共识仅代表中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组的专业意见，不代表任何官方立场。临床在使用本共识时，请根据患者的具体情况和需求进行适当的选择和调整。

本共识采用改编版的证据质量和推荐分级的评估、制订与评价 (the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE) 系统方法 [7-8] 对证据级别及推荐等级进行分级。

MCI 的流行病学

受所调查人群的年龄、地区和诊断标准等因素影响，MCI 的发病率及患病率



数据在不同研究间差异较大 [9]。2022 年荟萃分析研究数据显示，全球整体 50 岁以上人群的 MCI 患病率为 15.56%，其中 aMCI 的患病率为 10.03%，患病率随年龄增加而升高，随受教育水平增高而降低 [10]。在不同年龄段中，Petersen 等 [11] 基于荟萃分析估计 MCI 患病率在 60~64 岁为 6.7%，65~69 岁为 8.4%，70~74 岁为 10.1%，75~79 岁为 14.8%，80~84 岁为 25.2%。Gillis 等 [9] 在高龄人群的荟萃分析中发现，每 1000 人年的 MCI 发病率在 75~79 岁为 22.5 例，80~84 岁为 40.9 例，85 岁以上为 60.1 例。

根据 2020 年流行病学调查，估计中国 60 岁及以上人群的 MCI 患病率为 15.5% [1]。在一项针对 55 岁以上中国人群的荟萃分析中，MCI 总患病率为 12.2%，aMCI 总患病率为 10.9% [12]。女性、农村居民、独居及受教育程度较低人群的 MCI 患病率高于其他人群 [12]。患病率的差异也与所使用的诊断标准相关。基于精神疾病诊断与统计手册第四版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, DSM-IV)、Petersen 和美国国家衰老研究所 (National Institute of Aging, NIA) - AA 诊断标准，该研究的 MCI 患病率分别为 13.5%、12.9% 和 10.3% [12]。根据 Petersen 标准定义，一项基于 60 岁以上中国农村老年人的研究发现，MCI、aMCI 和 naMCI 的总患病率分别为 26.48%、22.30% 和 4.18% [13]。应用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 作为筛查工具，荟萃分析结果显示我国 MCI 患病率为 20.2%；而应用简易精神状态检查量表 (Mini Mental State Examination, MMSE) 的患病率为 14.8% [14]。

推荐意见：(1) 中国 MCI 患病率与世界其他国家相似，但受调查人群年龄、地区、诊断标准等因素影响，MCI 的患病率及发病率具有差异性，建议开展更大



规模、全国性、统一规范的AD源性MCI流行病学调查(IIa级推荐, A级证据)。

(2)在流行病学调查中,应重视统一诊断标准,使用权威量表、生物标志物等检查手段以提高诊断准确率(专家共识)。

AD源性MCI的发病机制

AD是一个连续疾病谱,2023AA临床诊断标准(草案)将AD疾病谱的临床分期分为7个阶段,即0期:无症状,家族遗传性基因阳性;1期:无症状,仅有生物标志物证据;2期:过渡性衰退,检测到轻微变化,对日常功能影响极小;3期:早期影响功能的认知障碍;4期:轻度功能障碍痴呆;5期:中度功能障碍痴呆;6期:严重功能损害的痴呆。AD源性MCI相当于临床分期的部分2期和3期[5]。AD主要病理学特征为Aβ沉积形成淀粉样斑块、tau蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、神经元死亡和神经突触的丢失、颗粒空泡变性以及胶质细胞增生等[15]。在AD患者认知症状出现前30年,Aβ斑块即开始形成[16]。研究结果显示Aβ沉积从新皮质起始,逐渐传播至边缘系统及颞叶,最后到达脑干和小脑。在AD病理形成期间,tau蛋白磷酸化加速并促进tau蛋白按照Braak分期沉积,伴相应脑区的低代谢、海马体积缩小和皮质萎缩,最终出现认知障碍[17]。我国针对AD临床前期开展了长达20年的纵向追踪调查研究,发现在症状出现前脑脊液生物标志物,包括Aβ42、Aβ42/40、磷酸化tau蛋白(phosphorylated tau, p-tau)181和神经丝轻链(neurofilament light chain, NFL),呈现出随时间变化的特定模式[18]。关注AD源性MCI的病因及病理机制、尽早发现并管理AD源性MCI,将有助于维持患者现有认知功能,延缓疾病进展。

AD发病机制的主要学说包括以下几种。



一、淀粉样蛋白异常沉积学说

该学说在1991年由Hardy和Allsop[19]提出。淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)在β分泌酶和γ分泌酶的剪切下形成一系列Aβ单体[20],主要有Aβ42和Aβ40两种亚型。Aβ42是脑内淀粉样斑块沉积的主要形式,而Aβ40更倾向沉积在软脑膜及皮质动脉和静脉[21]。可溶性Aβ寡聚体和原纤维比不溶性的纤丝体和斑块更具毒性[22],可损害早期小胶质细胞的吞噬功能,导致对纤丝状Aβ的吞噬清除功能下降[23],诱发炎症级联毒性效应而损伤神经元等。这些证据形成了“Aβ寡聚体致病理论”学说[24]。靶向清除Aβ的单克隆抗体的研究结果进一步证实Aβ生成和清除失调可能是AD的始发因素[25-27]。

二、tau蛋白过度磷酸化学说

1988年,Wischik等[28]从AD患者大脑组织中分离出tau蛋白,首次证明tau蛋白可能是AD的重要病理改变。AD患者大脑中tau蛋白过度磷酸化导致构型改变,使其与微管蛋白聚合能力丧失、功能受损[29]。游离在胞质中的tau蛋白相互作用,聚合形成不溶性的直丝(straight filaments)和双股螺旋细丝(paired helical filaments),最终形成NFTs[30]。NFTs损伤突触,引起神经元功能障碍[30]。可溶性tau蛋白可能比NFTs更具毒性,能促进病理性tau蛋白传播,也促进神经变性[31]。近年研究发现,由tau微管结合区(microtubule binding region, MTBR)组成的不溶性tau蛋白聚集与AD的症状高度相关。MTBR-tau在tau蛋白病理传播中有重要作用,它的“种子活性”能传输并启动tau蛋白聚集[32]。

三、神经炎症学说



AD 病理组织中炎性标志物水平升高。AD 患者脑内过度活化的小胶质细胞可产生高水平的细胞因子和趋化因子，引起氧化应激，导致神经元功能障碍 [33]。小胶质细胞表达的髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 参与 AD 病理过程 [34]。调节性 T 细胞 (regulatory T cells) 可以通过调节小胶质细胞表型参与神经变性过程，是一个潜在的治疗靶点 [35]。血浆胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 水平升高表明星形胶质细胞的反应性增强，在 AD 患者 A β 诱导 tau 蛋白磷酸化过程中发挥重要作用，将星形胶质细胞的反应性纳入 AD 生物标志物建模和生物学定义中，可以为临床前 AD 提供更精细的早期分类 [36]。近年研究发现，肠道菌群失衡导致代谢紊乱，异常代谢物的产生引起外周炎症，从而促进了中枢神经系统的神经炎症，导致 AD 相关病理产物的增加 [37]。AD 患者在 MCI 阶段出现菌群失调 [38] 提示“脑-肠轴”在 AD 早期发生和发展中可能的作用。

四、胆碱能神经异常学说

这是最早提出的关于 AD 的发病机理。胆碱能神经系统与认知的发生密切相关，在老年人及痴呆患者中均可发现胆碱能神经元丢失、乙酰胆碱水平下降和乙酰胆碱受体功能障碍等表现 [39]。海马、前额叶、杏仁核和基底节等与觉醒、注意力、学习和记忆等相关脑区的胆碱能神经元进行性丢失导致乙酰胆碱的存储和释放减少，从而引起记忆和其他认知功能障碍 [40]。胆碱能神经元的丢失也可见于其他类型痴呆。

五、基因遗传异常学说

与 AD 发病相关的基因包括致病基因和风险基因。致病基因主要包括：21 号染色体的 APP 基因；14 号染色体的早老蛋白 1 (presenilin 1, PS1) 基因；1



号染色体的早老蛋白 2 (presenilin 2, PS2) 基因，这些致病基因能增加 A β 的生成；约有不到 5% 的 AD 患者为 APP、PS1 或 PS2 基因阳性，属于早发型或家族性 AD。风险基因被认为与晚发型或散发性 AD 发病有关。全基因组关联分析数据显示与 AD 相关的风险基因已达几十个，如载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE)、ABCA7、TREM2、BIN1、CD2AP、SORL1 等。19 号染色体的 ApoE ϵ 4 等位基因是 AD 最主要和最明确的遗传危险因素，可使 AD 的发病风险增加、发病年龄提前。55%~75% 的 AD 患者携带 ApoE ϵ 4 基因 [22, 41- 42]。与纯合 ApoE ϵ 3 携带者相比，ApoE ϵ 2/4 携带者患 AD 风险升高 1.64 倍，ApoE ϵ 3/4 携带者患 AD 风险升高 2.63 倍，纯合 ApoE ϵ 4 携带者患 AD 风险升高近 14 倍 [43]。面向中国高龄人群的研究表明，无论是否携带 ApoE ϵ 4 基因，认知功能的维持都与健康生活方式密切相关 [44]。尽管 ApoE ϵ 2 基因型对于散发性 AD 的作用尚不明确，但其携带人群可能属于 AD 低风险 [45] 或迟发类型 [46]，它是存在种族分布差异的强保护基因角色 [47]，但对东亚人群的保护作用仍有争议 [48]。ApoE ϵ 2 基因型在中国人群中对 AD 的影响仍需进一步研究。

六、其他学说

与 AD 病理机制相关的学说还包括神经血管单元损伤学说、细胞内蛋白稳态失衡学说等。血管因素在 AD 的发病机制中也起重要作用 [49- 51]。蛋白质构象改变和蛋白质错误折叠导致内质网应激是参与 AD 病理生理的关键事件 [52- 53]。TDP- 43 (相对分子质量为 43000 的 DNA 反应结合蛋白) 和 α - 突触核蛋白 (α - synuclein) 也与 AD 病变相关 [54- 55]。

推荐意见：(1) AD 是涉及多种病理生理变化的慢性复杂疾病，发病机制学说多元化，需要重新审视 AD 的发病机制，以整体化、系统性地论证不同机制学



说之间的关联，寻找 AD 源性 MCI 的有效防治靶标（专家共识）。（2）根据 AD 发生的可能病因和病理生理变化，确定 MCI 阶段生物标志物的主要特征，可用于观察 AD 源性 MCI 疾病修饰治疗过程中的病情演变（专家共识）。

AD 源性 MCI 的主要临床表现

AD 源性 MCI 的主要临床表现分为以下三部分。

一、认知功能减退

认知功能减退是 AD 源性 MCI 患者最常见的症状，主要表现为学习新知识能力下降、近期记忆力减退、遗忘事件频繁、出现重复提问或赘述、更多使用便签和记事本、无法记清时间和预约事件等 [56- 57]。此外，还可出现其他认知域损害：言语功能障碍可表现为找词困难、命名困难、赘述、句子及短语重复障碍 [58]；视空间功能障碍可表现为定向力障碍、物体识别障碍等 [59]；执行功能障碍可表现为无法提前制定计划、对事情的理解和反应失当、重复动作等 [60]；注意障碍可表现为坐卧不安、注意力容易涣散等 [61]。

二、复杂的工具性日常能力轻微损害

AD 源性 MCI 患者的基本日常生活活动能力（activities of daily living, ADL）正常，如穿衣、吃饭、洗澡等，但存在理财、购物、出访等工具性日常能力或社会功能轻度异常。患者难以处理复杂财务问题，使用现金购物、转账的能力较同龄健康人下降 [62]；在日常做饭，使用电话、遥控器、手机或其他复杂家用电器 [63]，搭乘公共交通工具等行为上存在困难 [64]。社会功能轻度损害表现为社会关系减少、与亲友交流方式改变等，从而影响患者生活质量 [65 - 66]。

三、非认知性神经精神症状（neuropsychiatric symptoms, NPS）



35%~85%的 MCI 患者有 NPS 表现，可在疾病早期出现，甚至早于认知功能的损害；NPS 部分症状表现不明显，易被患者本人、家属及接诊医生忽视 [67]。MCI 患者常见淡漠、抑郁、焦虑等 NPS 的症状发生相对较多。出现 NPS 是预测 MCI 向 AD 进展的重要指标；NPS 症状越多、程度越重，进展为 AD 的风险越大，速度也越快 [67]。

推荐意见：（1）对所有 MCI 患者进行工具性 ADL 或社会功能检查（I 级推荐，A 级证据）。（2）重视 MCI 患者认知域损害的特征和向 AD 进展的特征（专家共识）。（3）应重视 MCI 患者 NPS 表现的评估，以及时指导 AD 源性 MCI 的对症治疗（I 级推荐，A 级证据）。

AD 源性 MCI 的诊断与鉴别诊断

2023AA 临床诊断标准（草案）认为 AD 相关的临床综合征也可能出现于其他非 AD 疾病，仅凭临床表现不能诊断 AD，强调通过特异性生物标志物确诊疾病。在本次修订中，在 ATN [淀粉样蛋白（A）/病理性 tau 蛋白（T）/神经变性或神经元损伤（N）] 诊断框架基础上增加了 IVS 三种新的生物标志物分类：I（inflammation）用于描述炎症/免疫机制；V 即血管性脑损伤（vascular brain injury）；S 指突触核蛋白病（synucleinopathy）。该草案进一步细化 AD 生物标志物诊断分期（表 1），将 AD 临床和生物标志物紧密结合，为 AD 精准诊疗提供了指导 [5]。



表1 阿尔茨海默病的生物标志物阶段分期^[5]
Table 1 Biomarker stage staging of Alzheimer's disease^[5]

生物阶段	初期	早期	中期	晚期
PET影像生物标志物	淀粉样蛋白PET	tau PET(内侧颞叶区域摄取)	tau PET(新皮质中度摄取)	tau PET(新皮质重度摄取)
体液生物标志物	A+T ⁻ ^a 脑脊液 Aβ42/40, p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42 和准确的血液生物标志物 ^b	A+T ^{em} ^a p-tau205(尚待验证)	A+T ^{mod} ^a MTBR-243(尚待验证)	A+T ^{inc} ^a 非磷酸化 tau 片段(尚待验证)

注:PET:正电子发射断层摄影;Aβ:β淀粉样蛋白;p-tau:磷酸化tau蛋白;t-tau:总tau蛋白;MTBR:微管结合区;^a血液生物标志物准确性:通过与尸检或已批准的替代指标(Aβ-PET或脑脊液生物标志物)对比,识别中、重度阿尔茨海默病病理变化的准确度至少为90%。^b初期:异常淀粉样蛋白PET且没有tau PET摄取(即A+T⁻);^c早期:异常的淀粉样蛋白PET加上局限于内侧颞区的tau PET摄取(即A+T^{em});^d中期:新皮质感兴趣区(region of interest, ROI)的中等标准化摄取值比率(standardized uptake value ratio, SUVR)范围内异常的淀粉样蛋白PET加上tau PET摄取(即A+T^{mod});^e晚期:在同一新皮质ROI中,在高SUVR范围内异常的淀粉样蛋白PET加上tau PET摄取(即A+T^{inc})

当脑内出现 Aβ 病理时, 脑脊液 p- tau181、p- tau217 和 p- tau231 水平明显升高, 提示其与 Aβ 病理相关; 当脑内出现 tau 病理时, 脑脊液 MTBR- 243 水平升高的幅度最大, 提示其与 tau 病理高度相关, 累及脑区包括内嗅皮质、颞叶和新皮质, 且与认知障碍进展的相关性最强, 因此, 研究建议在 AT (N) 框架中, 脑脊液 MTBR- 243 可作为脑内 tau 病理的体液生物标志物, 用于评估 tau 病理变化, 在临床试验中用于追踪药物疗效 [68]。一项来自中国的 AD 诊断前标志物纵向队列研究发现, AD 组与认知正常组的脑脊液生物标志物在诊断前的不同时间点表现出显著差异。Aβ 的差异出现在诊断前 18 年, 随后是其他生物标志物, 如 Aβ 42/40 (诊断前 14 年)、p- tau181 (诊断前 11 年)、t- tau (诊断前 10 年) [18]。

目前我国 AD 源性 MCI 临床诊断参考 2011 年 NIA- AA 工作组发布的 AD 诊断指南 [69] 和《2021 年专家共识》[4]。MCI 的诊断遵循以下流程 [70]: (1) 依据患者的认知功能和 ADL (经神经心理学测试证实), 根据 MCI 诊断标准作出是否罹患 MCI 的诊断。(2) 如果是 MCI, 结合认知评估结果, 根据损害的认知域对患者进行初步分类; 如果尚不满足 MCI 诊断, 建议随访 6 个月或认知功能出现明显改变时再行认知功能检查。(3) 结合 MCI 的起病和发展情况、认知损害特征、有无神经系统原发病 (或应激事件) 或系统性疾病的病史和体征以及必



要的辅助检查, 作出 MCI 的病因学诊断。对于首诊 MCI 的患者建议需至少随访 1 年, 以进一步明确诊断。

AD 源性 MCI 的诊断和鉴别诊断通过病史采集、体格检查、神经心理评估、实验室检查和影像学检查 5 个部分来完成。

一、病史采集

在询问患者的同时, 还应向其家属或知情者获取必要的信息。采集内容: 起病时间、起病形式、具体表现、进展方式、诊治经过及转归; 认知障碍是否对 ADL 和社会功能产生影响; 是否伴有 NPS、NPS 的具体表现以及认知障碍发生的先后顺序; 认知障碍可能的诱发因素或事件; 伴随的肢体功能异常或其他系统疾病的症状体征。

神经变性病所致的 MCI 起病隐袭, 持续进展, 病程中一般没有导致认知障碍的已知疾病, 常无神经系统局灶体征或选择性累及某一系统。需详细询问家族史、有无肿瘤病史 (排查副肿瘤综合征)、输血及冶游史 (梅毒或人类免疫缺陷病毒感染), 采集既往病史, 尤其注意询问是否有导致认知障碍的疾病或诱发因素, 如脑血管病、原发性帕金森病及帕金森叠加综合征、正常压力性脑积水、脑外伤、脑炎、癫痫、长期腹泻或营养不良 (维生素 B1 或 B12 等缺乏)、甲状腺功能障碍、肝肾功能不全、酗酒、一氧化碳中毒、药物滥用、血管风险因素 (如高血压和糖尿病等)、抑郁和睡眠呼吸障碍等。

二、体格检查

包括一般体格检查和神经系统检查。神经系统检查包括意识、高级皮质功能检查 (远近记忆力、理解力、定向力、计算力和判断力等)、脑神经、运动系统 (肌容积、肌张力、肌力、不自主运动、共济运动、步态)、感觉系统 (浅感觉、



深感觉、复合感觉)、反射(浅反射、深反射、病理反射)和脑膜刺激征等。不同病因的 MCI 伴随的神经系统体征不同, 体格检查需要因人制宜。

三、神经心理学评估

神经心理学评分通过对患者的认知功能、日常和社会活动能力和 NPS 三部分的评估, 有助于 MCI 诊断的确立; 可以明确患者认知障碍的特征, 以进行进一步的分类和病因学诊断; 可以监测认知能力的变化。

(一) 认知功能评估

1. 总体认知功能筛查: MoCA 的内容包括注意力与集中、执行功能、记忆、语言、视空间结构能力、抽象思维、计算和定向力, 是专门为筛查 MCI 而设计的量表, 对识别 MCI 具有较高的敏感度(80%~100%)和特异度(50%~76%) [71]。MoCA 的划界值在不同研究中有所差异。一项基于中国老年人群的横断面调查结果显示, 在 3 个年龄组(60~79 岁、80~89 岁和 90 岁以上)人群中, 应用北京协和医院版蒙特利尔认知评估量表(Peking Union Medical College Hospital version of the MoCA, MoCA-P)识别 MCI 的最佳划界值分别为≤25 分、≤24 分和≤23 分, 具有较高的敏感度和特异度, 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.937, 优于 MMSE(AUC 为 0.848) [71- 72]。蒙特利尔认知评估基础版(MoCA-B)中文版适合低教育程度老人的认知评估 [73]。Addenbrooke 认知功能检查量表(Addenbrooke's Cognitive Examination- III, ACE- III)有 19 个项目, 满分 100 分, 识别 MCI 的划界值是: 小学组≤72 分、中学组≤78 分、大学及以上组≤80 分 [74]。ACE- III 识别 MCI 的敏感性与特异度均在 80% 以上 [74]。由句子即刻回忆、延迟回忆、再认、动物流畅性和命名组成的简化版(mini- ACE)满分为 38 分, 识别 MCI 的分界值是≤25 分, 其识别 MCI 的效



力与 ACE- III 全版没有明显差异 [75]。

2. 记忆力评估: 对记忆(尤其是情景记忆)的检查主要通过学习和延迟回忆测验, 评估过程中需要注意自由回忆和再认两个环节、选择合适的材料呈现方式、控制回忆延迟时长等。情景记忆评估量表包括韦氏记忆量表逻辑记忆分测验、加州听觉词语学习测验(California Verbal Learning Test, CVLT)、Hopkins 词语学习测验修订版(Hopkins Verbal Learning Test- Revised, HVLTR)、听觉词语学习测验(Auditory Verbal Learning Test, AVLT)等各种版本的听觉词语学习测验, 以及简易视觉空间记忆测验修订版(Brief Visuospatial Memory Test- Revised, BVMT-R)。AVLT 鉴别 aMCI 和正常老年人的敏感度和特异度分别为 73%和 71% [76]。BVMT-R 作为评估视觉空间记忆的工具, 在研究中显示出了其在区分不同认知障碍阶段方面的敏感性和有效性 [77]。HVLTR 在中国中老年人中具有较好的信效度, 可用于区分健康和 AD 人群 [78]。延迟自由线索回忆(Free and Cued Selective Reminding Test)在鉴别 MCI 时具有更好的敏感度(76%)和特异度(81%), 对 MCI 进展为 AD 也有较好的预测价值 [79]。需要注意的是, 在 MCI 的诊断过程中, 对于高文化程度个体, 纵向随访对比非常重要; 如果受试者评估结果较之前有明显下降, 即使检查结果在正常范围之内, 也应视为异常。

3. 注意/执行功能评估: 主要包括符号数字模式测验(Symbol Digit Modalities Test, SDMT)、连线测试和 Stroop 色词测验(Stroop's Color Word Test, SCWT)。反映注意维持的 SDMT 最为常用 [80]。连线测试 A 也用于评估注意力。国内研究发现, 连线测试 A 的划界值在中学教育程度中, 50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁年龄组分别为 85、90、120s, 在大学教育程度者则分别为 70、



80、85s；连线测试 B 的划界值在中学教育程度者中，50~59 岁、60~69 岁、70~79 岁年龄组分别为 200、230、290s，在大学教育程度者中则分别为 200、210、240s [81]。连线测验 B [82] 和交替流畅性测验 (Category Switching Test, CaST) [83] 用于评估执行功能的基本成分定势转移。Stroop 色词测验用于评估执行功能的基本成分优势抑制，是经典的检测注意力和反应抑制的测试，对识别早期轻度 AD 方面具有良好的敏感度。

4. 语言能力评估：常用的包括词语流畅性测验、汉语失语成套测验等。其中词语流畅性测验简单易行，更多地反映记忆功能，针对 AD 源性 MCI 更推荐使用语义流畅性测验 (尽可能列举动物等) 的使用。此类评估也可以用于区分额颞叶变性，因为额颞叶变性源性 MCI 早期会出现语言障碍，患者的表达、命名和理解能力减退 [84]。此外，近年还逐渐出现了计算机辅助语言软件测试，更加快捷、方便，但大规模的临床应用还需要进一步验证 [85]。

5. 视空间和结构能力评估：视空间结构能力包含两个方面，一是视感知觉，二是空间结构能力。视感知觉障碍可以导致空间结构能力异常。评价视空间结构能力的测验包括两大类，一类为图形的临摹或自画，另一类为三维图案的拼接。常用的视空间能力评估测验包括气球划消测验、钟划消测验、Benton 面孔再认测验、Rey-Osterrieth 复杂图形测验、画钟测验和积木测验等。其中，画钟测验是一种操作非常简便的神经心理测验，该任务的完成除需要空间结构技巧外，尚需多种认知功能参与，可检测视空间结构能力、语言记忆和执行功能等。画钟测验也是一个可预测 MCI 进展为痴呆的有用指标 [86]。

(二) 日常和社会能力评估

ADL 的评估包括基本 ADL 和工具性 ADL 评估。前者指独立生活所必须的基本



功能，如穿衣、吃饭、如厕等，后者包括复杂的日常或者社会生活活动能力，如出访、工作、家务等，需要更多认知功能的参与。

MCI 患者复杂社会功能存在一定程度的损害，而且患者完成相同日常生活活动所消耗的时间明显长于正常老年人 [87]。MCI 患者对自己 ADL 的评价和照料者也可能存在不一致，应当根据本人和知情者的报告综合评价患者的 ADL。

常用的评价 ADL 应用标准的量表包括 AD 协作研究组 MCI 日常活动量表 (Alzheimer Disease Cooperative Study Scale for Activities of Daily Living in Mild Cognitive Impairment, ADCS-MCI-ADL)、Lawton 工具性日常活动力量表 (Instrumental Activities of Daily Living Scale of Lawton)、社会功能问卷 (Functional Activities Questionnaire, FAQ) 等。ADCS-MCI-ADL 对诊断 MCI 的敏感度和特异度分别达 89% 和 97% [88]，提示复杂 ADL 评估能够帮助识别和诊断 MCI 患者。ADL 评估还有助于预测 MCI 的转归。FAQ 和工具性 ADL 量表涉及复杂的社会能力和 ADL。研究结果表明 FAQ 分数升高及理财能力下降预示着 MCI 向 AD 进展 [89]，尤其当知情者报告患者能力减退而患者本人否认时，这种预测作用更强。

(三) NPS 评估

MCI 患者 NPS 患病率介于老年人和痴呆者之间，社区和门诊 MCI 患者存在一种 NPS 的比例为 36.7%~70.3% [90]，最常见的症状是淡漠、抑郁、焦虑和夜间睡眠行为异常。

情绪障碍可以造成认知障碍的假象，也可以是 MCI 的共患症状。对于情绪障碍的患者要同时动态评价认知功能。精神行为的评估包括情绪情感、脱抑制行为、活动过度类行为异常以及精神病样症状的评估。汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton



Anxiety Scale) /汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale)、神经精神问卷 (Neuropsychiatric Inventory, NPI) 可以作为参考用的评估量表。

在经典纸笔式量表评估的基础上,逐渐发展出了计算机辅助的电子化测试以及借助人工智能 (artificial intelligence) 的测试。基于数字疗法的认知评估涵盖计算机化量表、任务式评估,以及虚拟现实、视觉、听觉等任务形式,可实现对患者整体认知功能和特定认知域、社会和 ADL 以及精神行为症状的评估[91]。数字化认知评估不仅能够实现对评估内容的灵活组合和结果的快速输出,还可以满足大规模的认知功能快速筛查、医院环境下的临床辅助诊断和科学研究、社区保健等医疗环境下的各种使用需求 [92- 94]。但目前其还无法完全取代传统纸笔式测试,以及还未能出现具有稳定常模的电子化成套量表用于 MCI 的筛查和诊断。

推荐意见: (1) AD 源性 MCI 神经心理学评估需要包括认知功能、日常和社会能力、NPS 的全面评估 (专家共识)。(2) AD 源性 MCI 神经认知功能评估,推荐 MoCA、MoCA- B 和 (或) 改良版 ACE- III 作为筛查量表;主要认知功能领域的评估包括记忆力、执行功能、语言、视空间和结构能力方面 (专家共识)。(3) 记忆力评估主要通过学习和延迟回忆测验,其中情景记忆评估包括延迟自由回忆、线索回忆、再认等步骤,可选择 AVLT、BVMT- R;注意功能的常用评估推荐 SDMT 和连线测试 A;执行功能基本成分的评估推荐连线测试 B、SCWT、CaST;语言能力评估可以检测对符号的理解和运用;视空间和结构能力评估可以检测视知觉和空间结构能力 (专家共识)。(4) 对高文化程度个体进行 MCI 的诊断,建议通过定期神经心理量表测试、纵向随访比较以发现其认知能力的下降以及向 AD 的进展过程 (专家共识)。



四、实验室检查

(一) 血液检查

1. 一般血液指标的检测: 认知障碍可由代谢、感染、中毒等因素导致,血液检查可以为病因诊断提供重要参考价值。建议对所有首诊患者进行以下血液学检测: 红细胞沉降率、全血细胞计数、电解质、血糖、肝功能和甲状腺素水平 (血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素、超敏促甲状腺激素以及抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体等甲状腺相关抗体)、维生素 B12、叶酸、梅毒血清学检测、获得性免疫缺陷综合征相关检测等。

2. AD 相关生物标志物的检测: 血液生物标志物在风险评估、早期识别、预后转归和治疗管理上均具有潜在应用价值 [95]。目前通常采用单分子阵列检测 (single- molecule array)、电化学发光酶免疫测定法 (electrochemiluminescence immunoassay)、免疫沉淀联合质谱分析检测 (immunoprecipitation - mass spectrometry, IP- MS) 和基于液相色谱串联高分辨率质谱技术等超敏检测技术对血液中浓度较低的 A β 和 p- tau 进行定量检测。血液 A β 和 p- tau 是目前最具潜在应用价值的 AD 生物标志物。血液生物标志物的检测逐步被标准化,未来很可能被广泛应用于各级医疗保健机构,从认知正常或 MCI 患者中筛查出 AD 高风险的患者,有利于 AD 的早期诊断与干预治疗。

2023AA 临床诊断标准 (草案) 将生物标志物分为三大类,分别为核心标志物、非特异性标志物和非 AD 共病标志物,其中核心标志物中基于 p- tau 又细分为核心 1 (A+T1) 与核心 2 (T2) 标志物。核心 1 生物标志物异常可用于 AD 的诊断,主要标志物为 A β - PET、脑脊液 A β 42/40、脑脊液 p- tau181/A β 42、脑脊液 t- tau/A β 42 或者与脑脊液准确度相当的血液标志物;核心 2 生物标志物

