

ApoE ϵ 4 检测在阿尔茨海默病临床实践中的规范应用专家共识

ApoE ϵ 4 与阿尔茨海默病专家共识编写组 中国人体健康科技促进会神经变性病专业委员会
国家神经系统疾病临床医学研究中心烟台区域分中心

【摘要】 阿尔茨海默病是老年人群最常见的痴呆类型。载脂蛋白 E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) 基因是散发性阿尔茨海默病最主要的遗传风险因素, 与其核心生物学标志物 β -淀粉样蛋白 (A β) 和 tau 蛋白病理变化密切相关, 是最具潜力的遗传生物学标志物。外周血 ApoE ϵ 4 基因检测在阿尔茨海默病风险预测和病情评估中起重要作用, 但临床实践中存在对 ApoE ϵ 4 基因检测认识不充分、重视程度不够等问题。特别是随着靶向 A β 的高质量临床药物试验的开展或临床药物治疗时代的到来, ApoE ϵ 4 基因检测的重要性日益突显。迄今国内尚缺乏 ApoE ϵ 4 检测在阿尔茨海默病中规范应用的指南或共识。本文总结国内外 ApoE ϵ 4 检测在阿尔茨海默病中的应用证据, 并在此基础上撰写共识, 旨在充分认识 ApoE ϵ 4 检测在阿尔茨海默病中的临床价值并合理应用, 提高疾病诊断与治疗水平, 指引进一步的高质量临床研究。

【关键词】 阿尔茨海默病; 载脂蛋白 E4; 淀粉样 β 肽类; 生物标记; 诊疗指南

Expert consensus on the standardized application of ApoE ϵ 4 measurement in Alzheimer's disease

Expert Consensus Writing Group on ApoE ϵ 4 and Alzheimer's Disease; Neurodegenerative Disease Special Committee, China Association for Promotion of Health Science and Technology; Yantai Regional Sub Center of China National Clinical Research Center for Neurological Diseases

Corresponding authors: BA Mao-wen (Email: bamaowen@163.com);

WANG Gang (Email: wanggang@renji.com)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia in the elderly. The ApoE ϵ 4 gene is the main genetic risk factors for sporadic AD, and is associated with the changes in the amyloid β -protein (A β) and tau protein, the core pathological features of AD. ApoE ϵ 4 has great potential as a genetic biomarker for AD. Clinical studies have shown the important role of peripheral blood ApoE ϵ 4 in AD risk assessment and disease detection. But in the current clinical practice, there are many weak points of insufficient understanding and insufficient attention about the clinical use of ApoE ϵ 4. The importance of ApoE ϵ 4 is highlighted especially with the development of high-quality clinical drug trials or the arrival of clinical drug therapy targeting A β for AD. So far, there is still a lack of Chinese expert consensus on the standardized application of ApoE ϵ 4 in AD. Given that, this article systematically summarizes the current domestic and international research on the application of ApoE ϵ 4 in AD. The consensus is written and aimed to fully reflect the clinical application value of ApoE ϵ 4 in AD, and improve the diagnosis and treatment level of AD, and guide further clinical research.

【Key words】 Alzheimer disease; Apolipoprotein E4; Amyloid beta - peptides; Biomarkers; Diagnostic and treatment guideline

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571234, 62171209).

Conflicts of interest: none declared

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.08.010

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 81571234); 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 62171209)

通讯作者: 巴茂文, 264000 青岛大学附属烟台毓璜顶医院神经内科 国家神经系统疾病临床医学研究中心烟台区域分中心 山东省神经免疫交互与调控重点实验室, Email: bamaowen@163.com; 王刚, 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, Email: wanggang@renji.com

阿尔茨海默病(AD)系一种以进行性认知功能减退为突出表现,导致日常生活活动能力下降的神经系统变性疾病,是引起痴呆的最常见原因,给全球公共卫生系统带来沉重负担^[1]。美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会(NIA-AA)制订的ATN生物学诊断框架[A为 β -淀粉样蛋白($A\beta$)、T为病理性tau蛋白、N为神经变性]将阿尔茨海默病的诊断由临床诊断过渡为生物学标志物诊断^[2-3],但其高成本和高侵入性阻碍临床应用。因此,简便、客观、经济、有效的生物学标志物一直是阿尔茨海默病病情评估的研究方向。载脂蛋白E $\epsilon 4$ (*ApoE* $\epsilon 4$)基因是散发性阿尔茨海默病最主要、最可靠的遗传风险因素,也是反映 $A\beta$ 等病理改变的重要遗传生物学标志物^[4]。鉴于其无创性、低成本、基于血液学检测的特点,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因在阿尔茨海默病风险预测、病情评估、防治策略制定等方面一直是十分重要的指标。近年来,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因相关临床研究不断深入,大量新知识不断涌现,但临床对*ApoE* $\epsilon 4$ 基因诊断价值的认识尚不充分,重视程度较低,因此,亟待规范*ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测在阿尔茨海默病临床实践中的应用,制定《*ApoE* $\epsilon 4$ 检测在阿尔茨海默病临床实践中的规范应用专家共识》(以下简称共识),从疾病风险预测、结果判读、病情评估、针对性防治等方面进行规范,以提高临床诊疗水平、指导进一步的临床研究,并期待随着临床实践经验的总结和临床研究的进展,后续将不断进行完善和更新。共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号:PREPARE-2023CN433)。

一、共识形成的方法学

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

二、*ApoE* $\epsilon 4$ 基因及*ApoE*蛋白与阿尔茨海默病风险评估

阿尔茨海默病是一种神经系统变性疾病,主要表现为渐进性记忆力下降,伴其他认知功能障碍和精神行为异常,严重影响生活质量。典型病理改变为神经细胞外 $A\beta$ 沉积形成的神经炎性斑[NPs,亦称为老年斑(SPs)]、神经细胞内高度磷酸化tau蛋白

(p-tau)聚集形成的神经原纤维缠结(NFTs)、突触功能障碍和神经细胞死亡并伴严重脑萎缩。根据遗传因素,阿尔茨海默病分为家族性和散发性,其中家族性约占10%,其余为散发性病例^[6]。随着基因组学的发展,目前认为早发型家族性阿尔茨海默病系 β -淀粉样前体蛋白(*APP*)、早老素1和2(*PS-1*和*PS-2*)基因变异致 $A\beta$ 过度聚集和沉积所引起。散发性阿尔茨海默病是遗传因素和环境因素共同作用的多基因疾病,遗传因素在疾病的发生发展中发挥重要作用。*ApoE*基因是已知的与散发性阿尔茨海默病最为相关的遗传易感基因,定位于第19号染色体,包含*ApoE* $\epsilon 2$ 、*ApoE* $\epsilon 3$ 和*ApoE* $\epsilon 4$ 共3个等位基因。研究显示,携带*ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因者患阿尔茨海默病的风险增加、发病年龄提前,被认为是遗传风险因素^[7-8]。超过40%的散发性阿尔茨海默病患者*ApoE* $\epsilon 4$ 基因呈阳性^[9]。与*ApoE* $\epsilon 3$ 等位基因相比,携带1个*ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因(杂合子)可以使散发性阿尔茨海默病的风险增加约3.7倍,同时存在2个*ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因(纯合子)可使风险增加约12倍^[10]。一项来自中国人群的多中心*ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测研究共纳入15 119人,比较家族性阿尔茨海默病(致病基因未知)、家族性阿尔茨海默病(致病基因为*PS/APP*)、散发性阿尔茨海默病和健康对照者基因型和*ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因阳性率以及*ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因的风险效应,结果显示,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因阳性增加家族性阿尔茨海默病(致病基因未知)和散发性阿尔茨海默病的风险,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因呈剂量效应特点并增加家族聚集性风险效应^[11]。病理学研究显示,*ApoE* $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 在 $A\beta$ 斑块中共存,提示二者在阿尔茨海默病病理结构中的相关性。校正年龄、吸烟、酗酒和心血管危险因素后,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因对阿尔茨海默病的风险效应仍存在^[12]。机制方面,与其他*ApoE*等位基因相比,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因分解 $A\beta$ 肽段的效果较差,导致 $A\beta$ 斑块形成风险增加^[13-14]。上述基础与临床研究均表明,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因是散发性阿尔茨海默病最明确的风险基因。

既往认为,许多*ApoE* $\epsilon 4$ 基因阳性的老年人似乎可以逃避疾病,不一定进展为阿尔茨海默病,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果披露可能造成患者过度痛苦和担忧,仅*ApoE*基因型无法提供足够的敏感性或特异性,因此不建议*ApoE*基因型用于阿尔茨海默病的诊断或预测^[15-17]。随着阿尔茨海默病遗传及发病机制研究的不断深入与革新,*ApoE*基因型在阿尔茨海

表 1 共识的证据级别和推荐等级标准

Table 1. Evidence grading and recommendation intensity of consensus

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

默病管理中的其他用途愈发重要。在国外,随着公众意识的提高,痴呆患者及其家属甚至公众经常要求进行基因检测,以作为痴呆风险评估的一部分。《2023 中国阿尔茨海默病:事实与数字》^[18]指出,要建立阿尔茨海默病早筛查、早发现、早干预的科学认知,减少或延缓疾病发生;并发现患者及其家属对外周血生物学标志物、脑脊液生物学标志物、PET 显像等检查方法均有较高的接受度和需求度,约 50% 以上患者及其家属愿意接受上述 3 项检查,76% 愿意接受外周血生物学标志物检查;而且,无创性、低成本的外周血 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测对痴呆危险因素的筛查十分重要。目前普遍认为,主观认知下降(SCD)和轻度认知障碍(MCI)是阿尔茨海默病的痴呆前阶段,存在向痴呆转化的风险。*ApoE* $\epsilon 4$ 基因可以加速主观认知下降患者记忆力减退并向轻度认知障碍转化^[19-24]。有 Meta 分析纳入 60 项队列研究计 14 821 例轻度认知障碍患者,发现携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因的患者具有较高的向阿尔茨海默病源性痴呆转化风险^[25-26]。业已证实,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因是主观认知下降、轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病源性痴呆的重要危险因素^[27-30]。循证医学证据表明,识别可控危险因素并进行管理有助于阿尔茨海默病的预防^[31-33]。目前主要通过针对普通人群的普遍风险降低以预防阿尔茨海默病。靶向 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因携带者的临床精准医学策略可以为阿尔茨海默病提供一种高度靶向和特异性的预防方法,*ApoE* $\epsilon 4$ 基因携带者保持健康生活方式也可以一定程度上延缓记忆力下降。早期筛查主观认知下降和轻度

认知障碍等阿尔茨海默病的痴呆前阶段人群,了解其是否携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因,有望实现精准靶向预防与治疗^[32]。因此,随着阿尔茨海默病预防与治疗以及脑认知健康管理工作的推进,公众对基因检测的需求将日益增加。

除外基因多态性,血浆 *ApoE* 蛋白也可反映疾病情况。*ApoE* 是一种参与脂质转运的蛋白,亦是一种重要抗氧化剂。神经生物学证据表明,*ApoE* 蛋白在阿尔茨海默病的发病机制中发挥重要作用^[13]。尽管各项研究对阿尔茨海默病患者外周血 *ApoE* 蛋白表达变化的结论不尽一致,但大多数认为其低于健康对照者,可能与样品处理流程、蛋白检测方法等相关。一项 Meta 分析纳入 8 项高质量病例对照研究计 1498 例阿尔茨海默病患者和 2250 例健康对照者,结果显示,阿尔茨海默病患者外周血 *ApoE* 蛋白水平低于健康对照者,且较低的 *ApoE* 水平可能是独立于 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因的另一项危险因素,证实其作为阿尔茨海默病重要危险因素的潜在价值^[34]。丹麦一项纳入 75 708 例老年受试者(包括非痴呆、阿尔茨海默病源性痴呆及其他类型痴呆)的长期随访研究显示,校正性别、年龄、脑血管病危险因素后,血浆 *ApoE* 蛋白水平降低与阿尔茨海默病风险增加呈正相关;进一步校正 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因后,*ApoE* 蛋白水平最低者阿尔茨海默病源性痴呆风险仍较最高者增加 3 倍^[35]。荷兰一项纳入 1042 例老年非痴呆人群的随访研究(为期 15.7 年)亦显示,血浆 *ApoE* 蛋白水平降低是阿尔茨海默病的独立危险因素^[36]。在 106 562 名普通人群中采用孟德尔随机化方法分析血浆 *ApoE* 蛋白与阿尔茨海默病源性痴呆风险的相关性,发现血浆 *ApoE* 低水平与阿尔茨海默病高风险相关,并具有潜在的因果关系^[37]。针对衰老的 AIBL(Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle)队列研究显示,阿尔茨海默病患者血浆 *ApoE* 蛋白水平降低,且较低的 *ApoE* 水平与脑组织 $A\beta$ 病理改变相关^[38]。针对临床诊断为阿尔茨海默病源性轻度认知障碍和阿尔茨海默病源性痴呆的为期 1 年的队列研究显示,与健康对照者和稳定型轻度认知障碍患者相比,阿尔茨海默病源性轻度认知障碍和阿尔茨海默病源性痴呆进展为痴呆的患者血浆 *ApoE* 蛋白水平明显降低,且 *ApoE* 低水平与脑脊液 $A\beta$ 降低和认知功能下降相关,表明血浆 *ApoE* 低水平、 $A\beta$ 病理改变与轻度认知障碍进展为临床诊断痴呆之间存在重要关联性^[39]。

推荐意见:

1. *ApoE ε4* 基因是散发性阿尔茨海默病最明确的风险基因,推荐其作为阿尔茨海默病重要的疾病预警危险因素,但不建议单独作为阿尔茨海默病风险预测或诊断标志物(I级推荐,A级证据)。

2. 临床诊断主观认知下降或轻度认知障碍后,排除继发性病因后,建议明确其 *ApoE ε4* 基因状态,推荐 *ApoE ε4* 基因作为主观认知下降或轻度认知障碍进展的重要危险因素,用于二者进展风险分层(II a级推荐,B级证据)。

3. 对脑认知健康管理有需求的人群,建议行 *ApoE ε4* 基因检测,可作为阿尔茨海默病风险评估筛查的一部分(II b级推荐,C级证据)。

4. 外周血 *ApoE* 蛋白低水平与散发性阿尔茨海默病长期风险独立相关,推荐其为早期筛查阿尔茨海默病高危人群的生物学标志物(II a级推荐,B级证据)。

5. 外周血 *ApoE* 蛋白低水平具有预测轻度认知障碍进展的潜在价值(II b级推荐,C级证据)。

6. 建议进一步建立外周血 *ApoE* 蛋白检测标准化流程和方法,促进其在阿尔茨海默病风险评估和阿尔茨海默病相关认知功能障碍预后预测中的应用(I级推荐,B级证据)。

三、*ApoE ε4* 基因检测结果披露的利弊及应对策略

阿尔茨海默病是连续疾病谱,主观认知下降和轻度认知障碍被认为是阿尔茨海默病的痴呆前阶段,与痴呆风险增加密切相关^[2-3,22]。患者出现记忆力下降等症状时因担心可能患阿尔茨海默病就医,这提示临床医师应详细询问病史并全面检查,及早诊断潜在病因十分重要,尤其对于可逆转或可治疗患者,有些病因是系统性疾病,如甲状腺功能减退症、维生素 B₁₂ 缺乏症和阻塞性睡眠呼吸暂停;有些病因则更局限于脑部疾病,如脑血管病、脑肿瘤、自身免疫性脑炎、颅脑创伤和正常压力脑积水^[31]。应鼓励有认知功能障碍主诉的患者及早就医、及早诊断,延误诊断与治疗可导致不可逆性认知功能障碍,若认知功能障碍主诉考虑为阿尔茨海默病的痴呆前阶段,则需进一步评估危险因素,包括可控性和不可控性危险因素,这是针对性预防与治疗阿尔茨海默病的前提。*ApoE ε4* 基因是重要的不可控性危险因素,携带 *ApoE ε4* 基因的主观认知下降或轻度认知障碍患者是进展为痴呆的高危人群^[23-30]。临

床医师有责任告知其 *ApoE ε4* 基因状态,但其检测结果披露所带来的伦理问题已经显现,应注意 *ApoE ε4* 基因检测结果披露的利弊及应对策略。

1. 知晓 *ApoE ε4* 基因状态对阿尔茨海默病的痴呆前阶段的益处 阿尔茨海默病目前仍以预防为主。携带 *ApoE ε4* 基因的主观认知下降或轻度认知障碍患者处于痴呆转化的高风险状态,及时披露 *ApoE ε4* 基因检测结果十分重要,有助于早期诊断与治疗、防止疾病进展,并为患者和照料者获得社会支持提供服务。《中国阿尔茨海默病一级预防指南》^[33]指出,对可控性危险因素的良好管理可以延缓认知功能下降、降低痴呆转化风险。尽早知晓不可控性危险因素还可能使可控性危险因素发生变化,与未携带 *ApoE ε4* 基因者相比,*ApoE ε4* 基因携带者做出健康相关行为改变并修改未来生活和工作规划,以应对阿尔茨海默病风险的增加^[40-41]。上述研究结果均支持应尽早披露 *ApoE ε4* 基因检测结果。疾病早期即进行干预的临床试验更可能获得成功。知晓携带 *ApoE ε4* 基因的高风险主观认知下降或轻度认知障碍患者更倾向参与临床试验,这有助于招募更多的阿尔茨海默病前驱期患者,推动相关预防与治疗研究的开展,造福更广泛人群。

2. 知晓 *ApoE ε4* 基因状态对阿尔茨海默病的痴呆前阶段的弊端及应对策略 研究显示,*ApoE ε4* 基因检测前表现出较高情绪压力的受试者,被告知其携带 *ApoE ε4* 基因后更可能产生负面情绪^[42-44]。向此类患者披露其基因状态可能加重情绪障碍和认知功能障碍,如携带 *ApoE ε4* 基因且被告知者在客观言语记忆测验中的表现较携带 *ApoE ε4* 基因但未被告知者更差^[45]。阿尔茨海默病的痴呆前阶段 *ApoE ε4* 基因携带者即使无临床症状,阿尔茨海默病的病耻感仍是其潜在影响因素,尽管他们希望尽早诊断或参与预防性临床试验,因担心失业或者无法获得就业和保险等经济利益和社会福利而阻碍其尽早就医,这可能是需要克服的最重要的伦理障碍,包括社会机会、保险和社会权利的公正性。一项纳入 14 项队列研究的系统综述显示,在一级亲属患阿尔茨海默病的参与脑认知健康管理研究的受试者中,披露其携带 *ApoE ε4* 基因不会导致焦虑和抑郁增加,但会增加检测相关痛苦并导致保险和健康行为改变^[46]。一项针对轻度认知障碍的随机对照试验根据 *ApoE ε4* 基因检测结果分为 *ApoE ε4* 阴性组和 *ApoE ε4* 阳性组,两组进一步随机分为知晓

组和未知晓组,与知晓 *ApoE* $\epsilon 4$ 阴性者相比,知晓 *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性者短期检测相关痛苦明显增加,但焦虑或抑郁情绪无明显差异;随访 3 年时知晓与未知晓 *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性者向痴呆转化的风险基本相似^[47]。

将 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果告知患者利弊同在,从目前对疾病的影响看,告知患者遗传风险是相对安全的,但其检测结果披露后的污名化或歧视等潜在影响及其他可能尚未发现的影响仍需引起足够重视。随着阿尔茨海默病临床试验的开展,公众对痴呆风险评估的需求日益增加,因此建议应建立安全、有效的针对 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果的标准化咨询和规范化流程披露。*ApoE* $\epsilon 4$ 基因信息的披露应由专业人员按照特定步骤实施,包括 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测和报告的要求、心理准备的评估、阿尔茨海默病风险预测的确定、确定基因检测结果披露者的要求、披露前教育、*ApoE* $\epsilon 4$ 基因咨询和披露的材料和流程,以及披露后影响的评估。*ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果披露后,应保证患者理解所提供的信息,并提供心理咨询和后续随访的联系方式^[48-49]。目前正在收集的 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果披露后影响数据,可能为未来披露流程的调整提供信息,以改善临床研究和临床实践中患者预后。

推荐意见:

1. *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果应告知受试者本人(如果可以,也可告知其家属; II a 级推荐, B 级证据)。

2. 临床研究与临床实践中披露 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果相对安全,并且耐受性良好(II a 级推荐, B 级证据)。

3. 披露 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测结果应视个体情况而定,建议建立全面标准化的基因咨询和披露流程,并且向受试者及其家属提供教育和帮助(I 级推荐, B 级证据)。

四、*ApoE* $\epsilon 4$ 基因检测与阿尔茨海默病病情评估

越来越多的指南或专家共识支持生物学标志物在阿尔茨海默病病情评估中的应用^[2-3]。目前较成熟的阿尔茨海默病生物学标志物基于 $A\beta$ 和 tau 蛋白这两项核心病理学特征,主要通过腰椎穿刺脑脊液检查和 PET 显像。 $A\beta$ 决定个体是否处于阿尔茨海默病疾病谱中, $A\beta$ 阳性患者具有较高的痴呆转化风险,是反映阿尔茨海默病病情的重要指标^[50-51];此外,药物研发领域,高质量的药物临床试验需以 $A\beta$ 阳性作为纳入条件。主观认知下降和轻度认知

障碍患者 $A\beta$ 阳性率分别为 21.8% 和 51.3%,每 10 例行 $A\beta$ -PET 显像或腰椎穿刺脑脊液检查的受试者中仅 2~5 例是潜在的阿尔茨海默病疾病谱患者^[52],高侵入性和高成本阻碍其临床应用,因此亟待无创性、简便、经济的生物学标志物识别可能 $A\beta$ 阳性受试者入选药物试验中。

研究显示, *ApoE* $\epsilon 4$ 基因可以增加阿尔茨海默病各临床阶段脑组织 $A\beta$ 沉积,并且促进 $A\beta$ 启动的下游神经退行性变级联反应,增加阿尔茨海默病风险^[30]。一项纳入 14 项横断面研究的 Meta 分析显示,携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因与 $A\beta$ 沉积增加相关,表明该基因对大脑皮质 $A\beta$ 负荷有潜在影响^[53]。*ApoE* $\epsilon 4$ 基因与阿尔茨海默病核心标志物的关系已经证实且在疾病各临床阶段的队列研究中显示出辅助诊断潜力。一项纳入全球 29 项队列研究的 Meta 分析显示,在临床诊断为阿尔茨海默病源性痴呆患者中, *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性患者 $A\beta$ -PET 阳性率约为 95%,且 50~90 岁患者 $A\beta$ 阳性率均 > 90%,而 *ApoE* $\epsilon 4$ 阴性患者 $A\beta$ -PET 阳性率约 77%,表明 *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性与 $A\beta$ -PET 阳性率存在良好的一致性,提示 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因状态有助于提高临床诊断为阿尔茨海默病源性痴呆的老年患者的 $A\beta$ -PET 阳性预测结果^[54]。对 Solanezumab 的 III 期临床试验结果的分析亦证实 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因负荷是 $A\beta$ 阳性的预测因素^[55]。*ApoE* $\epsilon 4$ 基因状态是临床进行 $A\beta$ -PET 显像的关键条件。从定性角度看, *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性阿尔茨海默病源性痴呆患者中, *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性等同于 $A\beta$ 阳性。*ApoE* $\epsilon 4$ 阳性是 $A\beta$ 病理改变的重要生物学标志物,在临床实践或临床试验中应用抗 $A\beta$ 靶向药物时,可考虑将其作为 $A\beta$ -PET 检查阿尔茨海默病源性痴呆脑组织 $A\beta$ 状态的具有成本效益的替代方案或初筛检测方案。在临床诊断为阿尔茨海默病源性轻度认知障碍患者中, *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性亦对 $A\beta$ -PET 阳性率有重要预测价值, *ApoE* $\epsilon 4$ 基因型 [曲线下面积 (AUC) = 0.737, $P < 0.001$] 和阿尔茨海默病评价量表-认知分量表 13 (ADAS-Cog13; AUC = 0.724, $P < 0.001$) 是轻度认知障碍患者 $A\beta$ -PET 阳性的危险因素; *ApoE* $\epsilon 4$ 基因负荷是 $A\beta$ -PET 阳性的预测因素, *ApoE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型轻度认知障碍患者 $A\beta$ -PET 阳性率约 88%,且随年龄增长而增加,60 岁以上患者 > 85%; *ApoE* $\epsilon 4$ 基因杂合突变的轻度认知障碍患者 $A\beta$ -PET 阳性率约为 78%,且随年龄增长而增加,60 岁以上患者均 > 68%; *ApoE* $\epsilon 4$ 阴性轻度认知障碍患者 $A\beta$ -PET 阳性

率仅约 35.4%，亦随年龄增长而增加，60 岁以上患者均 > 19%；进一步构建诊断模型，发现 *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性、年龄 > 60 岁、ADAS-Cog13 评分 > 13.5 分这 3 项指标的联合将 A β -PET 阳性的预测准确度升至 90%^[56]。一项纳入全球 55 项队列研究的 Meta 分析显示，在临床诊断为阿尔茨海默病源性轻度认知障碍的患者中，60 岁以上 *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性（纯合子）患者脑组织 A β 病理阳性率 > 80%，*ApoE* $\epsilon 4$ 阳性（杂合子）患者为 40% ~ 80%，*ApoE* $\epsilon 4$ 阴性患者仅 26% ~ 56%^[54]。基于机器学习（ML）算法的支持向量机（SVM）分类器纳入来自 3 个多中心和 8 个单中心的 810 例轻度认知障碍患者，发现 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因联合性别、年龄、受教育程度预测脑组织 A β 病理阳性的曲线下面积为 0.71 ~ 0.81 ($P < 0.05$)，具有较高的预测效能^[57]。针对主观认知下降、早期轻度认知障碍和晚期轻度认知障碍任一队列挑选的预测 A β -PET 阳性的最优机器学习模型均包含 *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性这一变量^[58]。一项纳入 73 项高质量临床研究的系统综述表明，最具前途的简便、经济的 A β 阳性预测模型包含年龄、*ApoE* $\epsilon 4$ 基因、认知功能测验和（或）血浆 A β 测定^[59]。*ApoE* $\epsilon 4$ 基因或联合其他变量的组合模型降低了临床试验招募费用或临床筛查费用，可识别脑组织 A β 病理阳性的轻度认知障碍患者，进行抗 A β 治疗或临床干预试验。认知未受损受试者 A β -PET 阳性率与年龄和 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因有关，70 ~ 79 岁人群中筛选 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因携带者可将招募 A β 阳性受试者的筛查人数减少 48%，80 ~ 89 岁人群中减少 33%^[60]。无症状阿尔茨海默病抗 A β 治疗试验通过 A β -PET 显像筛选 4486 例认知功能正常受试者，每招募 1 例 A β 阳性受试者所需的筛选数量为 3.39 例，A β -PET 阳性筛选失败率为 71%^[61]；基于该数据进一步通过机器学习算法预测 A β 阳性，*ApoE* $\epsilon 4$ 阳性是认知未受损受试者 A β -PET 阳性的重要预测因素，将预测模型的曲线下面积从 0.60 提高至 0.73，所需筛选数量从 3.39 例减少至 1.61 例^[61]。一项纳入 13 项队列研究计 12 183 例主观认知下降患者的 Meta 分析显示，携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因的认知未受损受试者患主观认知下降的风险增加，携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因的主观认知下降患者 A β 水平显著升高^[62]。一项基于 20 项队列研究计 1640 例主观认知下降患者的研究结果显示，记忆门诊场景下，年龄较大、携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因与 A β 阳性率增加相关，尤其是 80 岁以上、低受教育程度、携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因患者 A β 阳性率可达 72.2%^[63]。上

述研究表明，*ApoE* $\epsilon 4$ 基因有助于提高认知功能正常、主观认知下降受试者 A β 阳性的识别率，并降低临床前阿尔茨海默病人群研究的筛选失败率。Meta 分析显示，认知功能正常、主观认知下降和轻度认知障碍患者 *ApoE* $\epsilon 4$ 阴性占比为 70.5%、60.4% 和 52.9%，仅 30% 的 *ApoE* $\epsilon 4$ 阴性者 A β -PET 阳性^[52]，因此，靶向 A β 的抗 A β 治疗临床试验可首先考虑纳入 *ApoE* $\epsilon 4$ 阳性者以提高 A β -PET 阳性率，但对 *ApoE* $\epsilon 4$ 阴性者而言，阿尔茨海默病相关血液蛋白标志物进展有望为了解脑组织 A β 表达提供补充。队列研究显示，血浆 p-tau 系列与阿尔茨海默病相关病理改变显著相关，可以有效预测 A β 状态^[64]。血浆 p-tau181 在认知功能正常、阿尔茨海默病源性轻度认知障碍和阿尔茨海默病源性痴呆患者中区分 A β 阳性与阴性准确性较高，曲线下面积分别为 0.704、0.799 和 0.855，其判断 A β 阳性的截断值为 14.5 pg/ml，基于这一截断值，约 42.1% 认知功能正常者、56.1% 轻度认知障碍患者和 85.4% 痴呆患者 A β 病理阳性^[65]。血液 p-tau 测定筛查 A β -PET 阳性无症状受试者可节省超过 50% 的成本^[64]。亦有研究证实血浆胶质纤维酸性蛋白（GFAP）判断 A β 阳性的可靠性，其预测 A β -PET 阳性的曲线下面积为 0.76，灵敏度和特异度均 > 70%^[66-67]。

此外，血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值和 A β_{42} 同样可作为预测脑组织 A β 负荷的有效补充手段。一项纳入 16 项临床研究的 Meta 分析显示，血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值和 A β_{42} 是预测 A β -PET 阳性的独立生物学标志物^[68]。通过 Lumipulse 平台测定的血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值在认知功能正常受试者中预测 A β 阳性的曲线下面积约为 0.9，灵敏度为 82%、特异度 79%，截断值 0.19^[69]。基于 6 项独立队列研究，经高分辨率质谱法测定的血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值与 A β 阳性的符合率达 75%^[70]。因此，将 A β_{42} /A β_{40} 比值作为序贯诊断的筛查工具可以显著减少 A β -PET 显像次数，降低阿尔茨海默病预防试验的筛查成本^[71]。上述研究均支持在腰椎穿刺脑脊液检查或 PET 显像前进行基于血液的阿尔茨海默病生物学标志物测定有助于筛查脑淀粉样变性患者。应注意的是，目前血浆检测的主要问题是技术问题，血液样本采集和处理方式的微小差异（如不同实验室）可能产生巨大的结果差异，未来尚待进一步规范检测标准，以获得临床广泛应用。

推荐意见：

1. 临床诊断阿尔茨海默病源性痴呆后，*ApoE* $\epsilon 4$

基因阳性是脑组织 A β -PET 阳性很好的预测因素,在资源有限地区建议阿尔茨海默病源性痴呆的临床诊断与 ApoE ϵ 4 基因阳性的序贯应用可作为脑组织 A β 病理阳性的无创性、简便、经济的定性替代标志物(II a 级推荐, B 级证据)。

2. 临床诊断阿尔茨海默病源性轻度认知障碍后, ApoE ϵ 4 基因阳性是脑组织 A β -PET 阳性很好的预测因素,在资源有限地区建议阿尔茨海默病源性轻度认知障碍的临床诊断与 ApoE ϵ 4 基因阳性的序贯应用可作为脑组织 A β 病理阳性无创性、简便、经济的定性替代标志物(II a 级推荐, B 级证据)。

3. 对于阿尔茨海默病的痴呆前阶段人群(包括认知功能正常、主观认知下降和轻度认知障碍), ApoE ϵ 4 基因筛查有助于提高 A β -PET 阳性率,可作为 PET 显像前的初筛(I 级推荐, A 级证据)。

4. ApoE ϵ 4 基因阴性人群中,血浆生物学标志物(A β ₄₂/A β ₄₀ 比值、A β ₄₂、p-tau181 等)可用于人群筛查 A β -PET 阳性的补充手段(II a 级推荐, B 级证据)。

5. 靶向 A β 的抗 A β 治疗临床试验建议首先考虑纳入 ApoE ϵ 4 基因阳性个体以提高 A β -PET 阳性率(II a 级推荐, B 级证据)。

五、ApoE ϵ 4 基因检测与阿尔茨海默病防治策略制定

有效控制危险因素、合理利用保护因素,可显著降低阿尔茨海默病发病率和患病率。2020 年,全球首个阿尔茨海默病循证预防国际指南推荐 21 条意见,有望延缓或预防 40% 阿尔茨海默病源性痴呆的发生,并建议重点关注尚未发病但有痴呆高危风险的人群(如 ApoE ϵ 4 基因携带者、有痴呆家族史等),以期建立个体化最优阿尔茨海默病预防策略,实现最佳阿尔茨海默病风险降低^[32]。针对普通人群的预防措施包括:保持良好的生活方式(体重指数及体重管理、健康饮食、体育锻炼、认知训练、戒烟、保证充足睡眠等)、治疗共病(糖尿病、脑血管病、颅脑创伤,避免外伤、衰弱、高血压或直立性低血压、抑郁、房颤、精神紧张)、其他(受教育程度、高同型半胱氨酸血症、维生素 C 缺乏)等。鉴于阿尔茨海默病的多因素病因,同时针对多种危险因素和机制的多领域干预措施可能是获得最佳预防效果所必需的^[72-74]。坚持健康生活方式与老年人认知功能减退较慢有关,进一步量化遗传风险(如 ApoE ϵ 4 基因携带者)对生活方式与认知功能关系的影响,并确定改变生活方式成为预防阿尔茨海默病的“全民

适用”策略至关重要。基于散发性阿尔茨海默病最明确的遗传风险因素是 ApoE ϵ 4 基因,探讨 ApoE ϵ 4 基因对疾病预防的有效性。针对荷兰鹿特丹人群的单中心观察性队列研究纳入 6352 名 55 岁以上认知功能正常受试者,共随访 15 年,发现仅遗传风险低(即未携带 ApoE ϵ 4 基因)人群健康生活方式[戒烟、无抑郁症、无糖尿病、定期体育锻炼、避免社会孤立和坚持健康饮食(包括限酒)]与痴呆风险降低相关^[75],使得对遗传易感人群预防阿尔茨海默病的可行性持悲观态度,但该项研究为欧洲单中心研究且以痴呆风险为终点结局,存在一定局限性。此后,多项多中心临床研究带来更具说服力的证据。FINGER 研究(Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability)是在芬兰人群中进行的多中心随机对照双盲多模生活方式干预试验,纳入 1260 名 60~77 岁普通人群中携带 ApoE ϵ 4 基因者,并以 1:1 比例随机分为多模生活方式干预组(饮食控制、体育锻炼、认知训练、血管风险管理)和对照组(一般健康建议),干预 2 年后进行为期 4 年的随访,结果显示,即使存在 ApoE ϵ 4 基因相关痴呆遗传易感性,健康生活方式改变仍有利于改善老年高危人群的认知功能;同时强调了针对多种可调控危险因素的早期预防策略的重要性^[76]。COAST 研究(China Cognition and Aging Study)是一项基于中国人群的多中心前瞻性队列研究,共纳入 29 072 名 60 岁以上认知功能正常并接受 ApoE 基因分型的个体,进行 10 年随访,结果显示,健康生活方式(健康饮食、定期体育锻炼、积极社会交往、主动认知活动、从不吸烟或戒烟、从不饮酒)与较慢的记忆力下降有关,且进展为轻度认知障碍和痴呆的概率较低,这一结论在携带 ApoE ϵ 4 基因的人群中仍有效^[77]。CHAP(Chicago Health and Aging Project)研究是基于美国混血人群中 65 岁以上老年人常见慢性健康问题的多中心队列研究,随访 17 年,重点关注阿尔茨海默病源性痴呆的危险因素以及遗传风险因素和生活方式在认知功能下降中的作用,结果显示,无论是否携带 ApoE ϵ 4 基因,坚持健康生活方式(体育锻炼、认知训练、保持优质饮食、戒烟、限酒)均与认知功能下降较慢有关^[78]。进一步对其中的非洲裔、欧洲裔美国人进行分层分析,该结论同样适用,且二者在欧洲裔美国人中的相关性较非洲裔美国人更加明显^[79]。上述研究表明,尽管遗传风险因素是不可改变的,但健康的生活方式与较慢的

记忆力下降有关。

推荐意见:

1. 多模生活方式干预对 *ApoE ε4* 基因阳性的高危老年人群阿尔茨海默病风险依然具有良好的预防作用(I 级推荐, B 级证据)。

2. 进行更多大样本前瞻性临床研究或随机对照临床试验,以探寻针对尚未发病但存在 *ApoE ε4* 基因的痴呆高危人群的多模生活方式干预的最优化组合(I 级推荐, B 级证据)。

综上所述,共识结合现有的国内外证据从 *ApoE ε4* 与阿尔茨海默病发病风险预测、*ApoE ε4* 基因检测结果披露利弊及应对策略、*ApoE ε4* 基因与阿尔茨海默病病情评估、*ApoE ε4* 基因与阿尔茨海默病防治策略制定四方面对 *ApoE ε4* 检测在阿尔茨海默病中的规范应用提出了专家推荐意见,供临床医师参考使用,以期实现对阿尔茨海默病患者更合理评估和精准的预防与治疗。

执笔人:巴茂文(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,国家神经系统疾病临床医学研究中心烟台区域分中心,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)、孔敏(山东省烟台市烟台山医院)、马国诏(同济大学附属东方医院)、汪锡金(同济大学附属同济医院)、李冰玉(同济大学附属同济医院)

共识撰写小组专家委员会成员(按姓氏汉语拼音排序):巴茂文(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,国家神经系统疾病临床医学研究中心烟台区域分中心,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)、柏峰(南京大学医学院附属鼓楼医院)、蔡国恩(福建医科大学附属协和医院)、迟松(青岛大学附属医院)、侯炳辉(青岛大学附属医院)、孔敏(山东省烟台市烟台山医院)、李冰玉(同济大学附属同济医院)、李小凤(重庆医科大学附属第二医院)、梁志刚(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,国家神经系统疾病临床医学研究中心烟台区域分中心)、马国诏(同济大学附属东方医院)、屈秋民(西安交通大学第一附属医院)、任超(青岛大学附属烟台毓璜顶医院,山东省神经免疫交互与调控重点实验室)、宋璐(上海交通大学医学院附属新华医院)、汪锡金(同济大学附属同济医院)、王刚(上海交通大学医学院附属仁济医院)、武力勇(首都医科大学宣武医院)、谢成龙(温州医科大学附属第一医院)、许顺良(山东大学第二医院)、杨红旗(河南省人民医院)、叶民(南京医科大学附属明基医院)、张才溢(徐州医科大学附属徐州东方医院)、张华(重庆医科大学附属第一医院)、张煜(上海交通大学医学院附属新华医院)、郑淑美(首都医科大学中医药学院)

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19:1598-1695.
- [2] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeblerlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe

CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14:535-562.

- [3] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:207-216.
- [4] Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9:106-118.
- [5] Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment; Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on the application of amyloid - PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2023, 103: 3615-3626. [中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 中华医学会核医学分会. 淀粉样蛋白 PET 显像在阿尔茨海默病诊断中的应用专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103:3615-3626.]
- [6] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2006, 368:387-403.
- [7] Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM; APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 1997, 278:1349-1356.
- [8] Kanekiyo T, Xu H, Bu G. ApoE and Aβ in Alzheimer's disease: accidental encounters or partners [J]? *Neuron*, 2014, 81:740-754.
- [9] Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, Arrighi HM. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE ε4/ε4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroepidemiology*, 2012, 38:1-17.
- [10] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families [J]. *Science*, 1993, 261:921-923.
- [11] Jia L, Xu H, Chen S, Wang X, Yang J, Gong M, Wei C, Tang Y, Qu Q, Chu L, Shen L, Zhou C, Wang Q, Zhao T, Zhou A, Li Y, Li F, Li Y, Jin H, Qin Q, Jiao H, Li Y, Zhang H, Lyu D, Shi Y, Song Y, Jia J. The APOE ε4 exerts differential effects on familial and other subtypes of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16:1613-1623.
- [12] Feskens EJ, Havekes LM, Kalmijn S, de Knijff P, Launer LJ, Kromhout D. Apolipoprotein e4 allele and cognitive decline in elderly men [J]. *BMJ*, 1994, 309:1202-1206.
- [13] Irizarry MC, Rebeck GW, Cheung B, Bales K, Paul SM, Holtzman D, Hyman BT. Modulation of A beta deposition in APP transgenic mice by an apolipoprotein E null background [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 920:171-178.
- [14] Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, Fagan AM, Parsadanian M, Sartorius LJ, Mackey B, Olney J, McKeel D, Wozniak D, Paul SM. Apolipoprotein E isoform - dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 2892-2897.
- [15] McConnell LM, Sanders GD, Owens DK. Evaluation of genetic tests: APOE genotyping for the diagnosis of Alzheimer disease

- [J]. Genet Test, 1999, 3:47-53.
- [16] Farrer LA, Brin MF, Elsas L, Goate A, Kennedy J, Mayeux R, Myers RH, Reilly P, Risch NJ. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease[J]. JAMA, 1995, 274:1627-1629.
- [17] Relkin NR, Kwon YJ, Tsai J, Gandy S. The National Institute on Aging/Alzheimer's Association recommendations on the application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease[J]. Ann NY Acad Sci, 1996, 802:149-176.
- [18] Xiao J, Li J, Wang J, Zhang X, Wang C, Peng G, Hu H, Liu H, Liu J, Shen L, Zhang N, Yan N, Ma Q, Xu W, Liao Z, Ren R, Wang M, Yu E, Tian J, Wang H, Sun Y, Xie H, Wang G. 2023 China Alzheimer's disease: facts and figures[J]. Human Brain, 2023, 2:1-13.
- [19] Pike KE, Cavuoto MG, Li L, Wright BJ, Kinsella GJ. Subjective cognitive decline: level of risk for future dementia and mild cognitive impairment, a Meta-analysis of longitudinal studies [J]. Neuropsychol Rev, 2022, 32:703-735.
- [20] Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2010, 6:11-24.
- [21] Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, Barnes LL, Fox JH, Bach J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons [J]. Neurology, 2002, 59:198-205.
- [22] Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2021[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2022, 55:421-440.[中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55:421-440.]
- [23] Müller - Gerards D, Weimar C, Abramowski J, Tebrügge S, Jokisch M, Dragano N, Erbel R, Jöckel KH, Moebus S, Winkler A; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Subjective cognitive decline, APOE ϵ 4, and incident mild cognitive impairment in men and women[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2019, 11:221-230.
- [24] Samieri C, Proust - Lima C, M Glymour M, Okereke OI, Amariglio RE, Sperling RA, Rentz DM, Grodstein F. Subjective cognitive concerns, episodic memory, and the APOE ϵ 4 allele [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10:752-759.e1.
- [25] Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W, Zhao QF, Wang J, Jiang T, Yu JT. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87:476-484.
- [26] Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein ϵ 4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies [J]. J Mol Neurosci, 2013, 50:257-263.
- [27] Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, Liu X, Tabert MH, Goodkind M, Scarmeas N, Braun I, Stern Y, Mayeux R. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2005, 62:975-980.
- [28] Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E ϵ 4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging[J]. CMAJ, 2004, 171:863-867.
- [29] Schipper HM. Presymptomatic apolipoprotein E genotyping for Alzheimer's disease risk assessment and prevention [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7:e118-e123.
- [30] Hsiung GY, Sadovnick AD. Genetics and dementia: risk factors, diagnosis, and management[J]. Alzheimers Dement, 2007, 3:418-427.
- [31] Chinese Expert Consensus Committee on Brain Cognitive Health Management; Chinese Journal of Health Management Editorial Committee. Chinese expert consensus on cognitive health management (2023) [J]. Zhonghua Jian Kang Guan Li Xue Za Zhi, 2023, 17:881-892.[脑认知健康管理中国专家共识制定委员会,《中华健康管理学杂志》编辑委员会. 脑认知健康管理中国专家共识(2023)[J]. 中华健康管理学杂志, 2023, 17:881-892.]
- [32] Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, Pan A, Zhang C, Jia J, Feng L, Kua EH, Wang YJ, Wang HF, Tan MS, Li JQ, Hou XH, Wan Y, Tan L, Mok V, Tan L, Dong Q, Touchon J, Gauthier S, Aisen PS, Vellas B. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91:1201-1209.
- [33] Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment Writing Group; Cognitive Disorders Professional Committee, Neurologist Branch, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for primary prevention of Alzheimer's disease[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020, 100:2721-2735.[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. 中国阿尔茨海默病一级预防指南[J]. 中华医学杂志, 2020, 100:2721-2735.]
- [34] Wang C, Yu JT, Wang HF, Jiang T, Tan CC, Meng XF, Soares HD, Tan L. Meta-analysis of peripheral blood apolipoprotein E levels in Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2014, 9:e89041.
- [35] Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population[J]. Ann Neurol, 2015, 77: 301-311.
- [36] Wolters FJ, Koudstaal PJ, Hofman A, van Duijn CM, Ikram MA. Serum apolipoprotein E is associated with long-term risk of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study [J]. Neurosci Lett, 2016, 617:139-142.
- [37] Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma apolipoprotein E levels and risk of dementia: a Mendelian randomization study of 106, 562 individuals[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14:71-80.
- [38] Gupta VB, Laws SM, Villemagne VL, Ames D, Bush AI, Ellis KA, Lui JK, Masters C, Rowe CC, Szoek C, Taddei K, Martins RN; AIBL Research Group. Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk: the AIBL study of aging[J]. Neurology, 2011, 76:1091-1098.
- [39] Giannisis A, Al-Grety A, Carlsson H, Patra K, Twohig D, Sando SB, Lauridsen C, Berge G, Grøntvedt GR, Bråthen G, White LR, Kultima K, Nielsen HM. Plasma apolipoprotein E levels in longitudinally followed patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14: 115.
- [40] Chao S, Roberts JS, Marteau TM, Silliman R, Cupples LA, Green RC. Health behavior changes after genetic risk assessment for Alzheimer disease: the REVEAL Study [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008, 22:94-97.
- [41] Largent EA, Bhardwaj T, Abera M, Stites SD, Harkins K, Lerner AJ, Bradbury AR, Karlawish J. Disclosing genetic risk of Alzheimer's disease to cognitively unimpaired older adults: findings from the Study of Knowledge and Reactions to APOE

- Testing (SOKRATES II)[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84:1015-1028.
- [42] Green RC, Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Brown T, Eckert SL, Butson M, Sadovnick AD, Quaid KA, Chen C, Cook-Deegan R, Farrer LA; REVEAL Study Group. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361:245-254.
- [43] Sng WT, Yeo SN, Lin BX, Lee TS. Impacts of apolipoprotein E disclosure on healthy Asian older adults: a cohort study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31:1499-1507.
- [44] Alber J, Popescu D, Thompson LI, Tonini GM, Arthur E, Oh H, Correia S, Salloway SP, Lee AK. Safety and tolerability of APOE genotyping and disclosure in cognitively normal volunteers from the Butler Alzheimer's Prevention Registry [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2022, 35:293-301.
- [45] Lineweaver TT, Bondi MW, Galasko D, Salmon DP. Effect of knowledge of APOE genotype on subjective and objective memory performance in healthy older adults [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171:201-208.
- [46] Bemelmans SA, Tromp K, Bunnik EM, Milne RJ, Badger S, Brayne C, Schermer MH, Richard E. Psychological, behavioral and social effects of disclosing Alzheimer's disease biomarkers to research participants: a systematic review [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8:46.
- [47] Christensen KD, Karlawish J, Roberts JS, Uhlmann WR, Harkins K, Wood EM, Obisesan TO, Le LQ, Cupples LA, Zolnick ES, Johnson MS, Bradbury MK, Waterston LB, Chen CA, Feldman S, Perry DL, Green RC; REVEAL Study Group. Disclosing genetic risk for Alzheimer's dementia to individuals with mild cognitive impairment [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2020, 6:e12002.
- [48] Galluzzi S, Pievani M, Zanetti O, Benussi L, Frisoni GB, Di Maria E; The Italian - DIAfN Working Group. Disclosure of genetic risk factors for Alzheimer's disease to cognitively healthy individuals: from current practice towards a personalised medicine scenario [J]. *Biomedicine*, 2022, 10: 3177.
- [49] Langlois CM, Bradbury A, Wood EM, Roberts JS, Kim SYH, Riviere ME, Liu F, Reiman EM, Tariot PN, Karlawish J, Langbaum JB. Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: development of an APOE genetic counseling and disclosure process in the context of clinical trials [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2019, 5:705-716.
- [50] Roberts RO, Aakre JA, Kremers WK, Vassilaki M, Knopman DS, Mielke MM, Alhurani R, Geda YE, Machulda MM, Coloma P, Schauble B, Lowe VJ, Jack CR Jr, Petersen RC. Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:970-979.
- [51] Hatashita S, Wakebe D. Amyloid- β deposition and long-term progression in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined with amyloid PET imaging [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57:765-773.
- [52] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, Visser PJ, Aalten P, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BN, Bibeau K, Blennow K, Brooks DJ, van Buchem MA, Camus V, Cavedo E, Chen K, Chételat G, Cohen AD, Drzezga A, Engelborghs S, Fagan AM, Fladby T, Fleisher AS, van der Flier WM, Ford L, Förster S, Fortea J, Foskett N, Frederiksen KS, Freund - Levi Y, Frisoni GB, Froelich L, Gabryelewicz T, Gill KD, Gkatzima O, Gómez - Tortosa E, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka SK, Hildebrandt H, Ishihara L, Ivanoiu A, Jagust WJ, Johannsen P, Kandimalla R, Kapaki E, Klimkiewicz-Mrowiec A, Klunk WE, Köhler S, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, Van Laere K, Landau SM, Lee DY, de Leon M, Lisetti V, Lleó A, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Mattsson N, de Mendonça A, Meulenbroek O, Meyer PT, Mintun MA, Mok V, Molinuevo JL, Møllergård HM, Morris JC, Mroczko B, Van der Mussele S, Na DL, Newberg A, Nordberg A, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Parnetti L, Perera G, Peters O, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Resende de Oliveira C, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rowe CC, Rütther E, Sabri O, Sanchez-Juan P, Santana I, Sarazin M, Schröder J, Schütte C, Seo SW, Soetewey F, Soininen H, Spuru L, Struyfs H, Teunissen CE, Tsolaki M, Vandenberghe R, Verbeek MM, Villemagne VL, Vos SJ, van Waalwijk van Doorn LJ, Waldemar G, Wallin A, Wallin ÅK, Wiltfang J, Wolk DA, Zboch M, Zetterberg H; Amyloid Biomarker Study Group. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2015, 313:1924-1938.
- [53] Liu Y, Yu JT, Wang HF, Han PR, Tan CC, Wang C, Meng XF, Risacher SL, Saykin AJ, Tan L. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86: 127-134.
- [54] Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, Scheltens P, Visser PJ; Amyloid PET Study Group; Verfaillie SC, Zwan MD, Adriaanse SM, Lammertsma AA, Barkhof F, Jagust WJ, Miller BL, Rosen HJ, Landau SM, Villemagne VL, Rowe CC, Lee DY, Na DL, Seo SW, Sarazin M, Roe CM, Sabri O, Barthel H, Koglin N, Hodges J, Leyton CE, Vandenberghe R, van Laere K, Drzezga A, Forster S, Grimmer T, Sánchez - Juan P, Carril JM, Mok V, Camus V, Klunk WE, Cohen AD, Meyer PT, Hellwig S, Newberg A, Frederiksen KS, Fleisher AS, Mintun MA, Wolk DA, Nordberg A, Rinne JO, Chételat G, Lleó A, Blesa R, Fortea J, Madsen K, Rodrigue KM, Brooks DJ. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2015, 313:1939-1949.
- [55] Ba M, Kong M, Li X, Ng KP, Rosa-Neto P, Gauthier S. Is ApoE ϵ 4 a good biomarker for amyloid pathology in late onset Alzheimer's disease [J]? *Transl Neurodegener*, 2016, 5:20.
- [56] Ba M, Ng KP, Gao X, Kong M, Guan L, Yu L; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The combination of apolipoprotein E4, age and Alzheimer's Disease Assessment Scale: Cognitive Subscale improves the prediction of amyloid positron emission tomography status in clinically diagnosed mild cognitive impairment [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26:733-e53.
- [57] Ten Kate M, Redolfi A, Peira E, Bos I, Vos SJ, Vandenberghe R, Gabel S, Schaefferbeke J, Scheltens P, Blin O, Richardson JC, Bordet R, Wallin A, Eckerstrom C, Molinuevo JL, Engelborghs S, Van Broeckhoven C, Martinez-Lage P, Popp J, Tsolaki M, Verhey FRJ, Baird AL, Legido-Quigley C, Bertram L, Dobricic V, Zetterberg H, Lovestone S, Streffer J, Bianchetti S, Novak GP, Revillard J, Gordon MF, Xie Z, Wotschel V, Frisoni G, Visser PJ, Barkhof F. MRI predictors of amyloid pathology: results from the EMIF - AD Multimodal Biomarker Discovery study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10:100.
- [58] Shan G, Bernick C, Caldwell JZK, Ritter A. Machine learning methods to predict amyloid positivity using domain scores from cognitive tests [J]. *Sci Rep*, 2021, 11:4822.
- [59] Ashford MT, Veitch DP, Neuhaus J, Nosheny RL, Tosun D, Weiner MW. The search for a convenient procedure to detect

- one of the earliest signs of Alzheimer's disease: a systematic review of the prediction of brain amyloid status[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17:866-887.
- [60] Mielke MM, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe VJ, Roberts RO, Geda YE, Swenson-Dravis DM, Boeve BF, Senjem ML, Vemuri P, Petersen RC, Jack CR Jr. Indicators of amyloid burden in a population-based study of cognitively normal elderly[J]. *Neurology*, 2012, 79:1570-1577.
- [61] Langford O, Raman R, Sperling RA, Cummings J, Sun CK, Jimenez-Maggiore G, Aisen PS, Donohue MC. Predicting amyloid burden to accelerate recruitment of secondary prevention clinical trials[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2020, 7:213-218.
- [62] Zhang J, Zhou W, Cassidy RM, Su H, Su Y, Zhang X; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Risk factors for amyloid positivity in older people reporting significant memory concern[J]. *Compr Psychiatry*, 2018, 80:126-131.
- [63] Janssen O, Jansen WJ, Vos SJB, Boada M, Parnetti L, Gabryelewicz T, Fladby T, Molinuevo JL, Villeneuve S, Hort J, Epelbaum S, Lleó A, Engelborghs S, van der Flier WM, Landau S, Popp J, Wallin A, Scheltens P, Rikkert MO, Snyder PJ, Rowe C, Chételat G, Ruíz A, Marquié M, Chipi E, Wolfsgruber S, Heneka M, Boecker H, Peters O, Jarholm J, Rami L, Tort-Merino A, Binette AP, Poirier J, Rosa - Neto P, Cerman J, Dubois B, Teichmann M, Alcolea D, Fortea J, Sánchez-Saundinos MB, Ebenau J, Pocnet C, Eckerström M, Thompson L, Villemagne V, Buckley R, Burnham S, Delarue M, Freund-Levi Y, Wallin ÅK, Ramakers I, Tsolaki M, Soininen H, Hampel H, Spuru L, Tijms B, Ossenkoppele R, Verhey FRJ, Jessen F, Visser PJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, FACEHBI Study Group, PREVENT - AD Research Group. Characteristics of subjective cognitive decline associated with amyloid positivity[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18:1832-1845.
- [64] Karikari TK, Ashton NJ, Brinkmalm G, Brum WS, Benedet AL, Montoliu - Gaya L, Lantero - Rodriguez J, Pascoal TA, Suárez - Calvet M, Rosa - Neto P, Blennow K, Zetterberg H. Blood phospho-tau in Alzheimer disease: analysis, interpretation, and clinical utility[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18:400-418.
- [65] Karikari TK, Benedet AL, Ashton NJ, Lantero Rodriguez J, Snellman A, Suárez - Calvet M, Saha - Chaudhuri P, Lussier F, Kvartsberg H, Rial AM, Pascoal TA, Andreasson U, Schöll M, Weiner MW, Rosa - Neto P, Trojanowski JQ, Shaw LM, Blennow K, Zetterberg H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho - tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26:429-442.
- [66] Pereira JB, Janelidze S, Smith R, Mattsson - Carlsson N, Palmqvist S, Teunissen CE, Zetterberg H, Stomrud E, Ashton NJ, Blennow K, Hansson O. Plasma GFAP is an early marker of amyloid - β but not tau pathology in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144:3505-3516.
- [67] Yang Z, Sreenivasan K, Toledano Strom EN, Osse AML, Pasia LG, Cosme CG, Mugosa MRN, Chevalier EL, Ritter A, Miller JB, Cordes D, Cummings JL, Kinney JW. Clinical and biological relevance of glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15:190.
- [68] Cheng L, Li W, Chen Y, Lin Y, Wang B, Guo Q, Miao Y. Plasma A β as a biomarker for predicting A β - PET status in Alzheimer's disease: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93:513-520.
- [69] Martínez-Dubarbie F, Guerra-Ruiz A, López-García S, Lage C, Fernández-Matarrubia M, Infante J, Pozueta-Cantudo A, García-Martínez M, Corrales-Pardo A, Bravo M, López-Hoyos M, Irure-Ventura J, Sánchez - Juan P, García - Unzueta MT, Rodríguez - Rodríguez E. Accuracy of plasma A β 40, A β 42, and p-tau181 to detect CSF Alzheimer's pathological changes in cognitively unimpaired subjects using the Lumipulse automated platform[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15:163.
- [70] West T, Kirmess KM, Meyer MR, Holubasch MS, Knapik SS, Hu Y, Contois JH, Jackson EN, Harpstrite SE, Bateman RJ, Holtzman DM, Verghese PB, Fogelman I, Braunstein JB, Yarasheski KE. A blood - based diagnostic test incorporating plasma A β 42/40 ratio, ApoE proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort validity analysis[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16:30.
- [71] Udeh - Momoh C, Zheng B, Sandebring - Mattson A, Novak G, Kivipelto M, Jönsson L, Middleton L. Blood derived amyloid biomarkers for Alzheimer's disease prevention[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9:12-21.
- [72] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter - Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at - risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385:2255-2263.
- [73] Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14:653-666.
- [74] Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, Langa KM, Hyppönen E, Kuzma E, Llewellyn DJ. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia[J]. *JAMA*, 2019, 322:430-437.
- [75] Licher S, Ahmad S, Karamujić - Čović H, Voortman T, Leening MJK, Ikram MA, Ikram MK. Genetic predisposition, modifiable-risk - factor profile and long-term dementia risk in the general population[J]. *Nat Med*, 2019, 25:1364-1369.
- [76] Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levälähti E, Helisalmi S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lehtisalo J, Lindström J, Paajanen T, Pajala S, Stigsdotter - Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Effect of the apolipoprotein E genotype on cognitive change during a multidomain lifestyle intervention: a subgroup analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:462-470.
- [77] Jia J, Zhao T, Liu Z, Liang Y, Li F, Li Y, Liu W, Li F, Shi S, Zhou C, Yang H, Liao Z, Li Y, Zhao H, Zhang J, Zhang K, Kan M, Yang S, Li H, Liu Z, Ma R, Lv J, Wang Y, Yan X, Liang F, Yuan X, Zhang J, Gauthier S, Cummings J. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2023, 380: e072691.
- [78] Dhana K, Aggarwal NT, Rajan KB, Barnes LL, Evans DA, Morris MC. Impact of the apolipoprotein E ϵ 4 allele on the relationship between healthy lifestyle and cognitive decline: a population-based study[J]. *Am J Epidemiol*, 2021, 190:1225-1233.
- [79] Dhana K, Barnes LL, Liu X, Agarwal P, Desai P, Krueger KR, Holland TM, Hallows S, Aggarwal NT, Evans DA, Rajan KB. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and cognitive decline in African Americans and European Americans[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18:572-580.

(收稿日期: 2024-05-31)

(本文编辑: 彭一帆)