

# 阿尔茨海默病循证预防国际指南

张亚茹, 郁金泰\*

复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040

**摘要** 对阿尔茨海默病循证预防国际指南作了解读。概述了阿尔茨海默病预防的具体策略、人群差异、现状及前景。根据指南, 通过健康的生活方式(包括体重管理、体育锻炼、认知活动、良好睡眠、远离烟草等), 良好的共病管理(糖尿病、高血压、高同型半胱氨酸血症、心脑血管疾病、头部外伤、抑郁等), 提高教育程度以及维生素C摄入等可以预防阿尔茨海默病的发病。

**关键词** 阿尔茨海默病; 循证预防; 国际指南; 痴呆; 疾病预防

随着人类寿命的延长和社会老龄化程度的日益加重, 痴呆已成为严重影响全球人口健康和生活质量的重大公共健康问题。世界阿尔茨海默病2018年报告<sup>[1]</sup>指出, 全球有超过5000万的痴呆患者, 预计到2050年痴呆患病人数将达到1.52亿。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型, 占有痴呆的60%~80%。中国目前AD患者约有1000万人, 预计到2050年将超过4000万人, 给社会带来沉重的照料和经济负担。

目前尚无特效疗法能阻止或逆转AD的病情进展, 多种靶向A $\beta$ 、tau及神经炎症等的疾病修饰治疗药物大都在三期临床试验中宣告失败<sup>[2]</sup>, AD治疗陷入僵局。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)共识<sup>[3]</sup>指出, 应积极寻找高证据级别的AD风险因素, 推动AD的一级预防, 降低AD的发病率和患病率。数据预测, 有效控制风险

因素, 2050年AD的患病人数将减少880万<sup>[4]</sup>。

2020年, 笔者联合该领域知名学者, 对现有研究证据进行系统回顾和荟萃分析, 制定全球首个AD循证预防国际指南, 撰写“Evidence-based prevention of Alzheimer's disease”<sup>[5]</sup>发表于*The British Medical Journal (BMJ)*的子刊*Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (JNNP)*上。以下拟对该指南进行解读, 概述AD预防的具体策略、人群差异、现状及前景, 以期深入理解AD的一级预防, 指导临床实践及未来的研究方向。

## 1 AD预防的具体策略

笔者从4.4676万项研究中纳入符合标准的243个观察性前瞻性研究和153个随机对照试验, 对104个可干预影响因素和11项干预措施进行系

收稿日期: 2020-08-18; 修回日期: 2021-05-13

基金项目: 国家重点研发计划重点专项(2018YFC1314700); 上海市市级重大科技专项(2018SHZDZX01)

作者简介: 张亚茹, 博士研究生, 研究方向为认知障碍, 电子信箱: yaruzhang.neuro@qq.com; 郁金泰(通信作者), 教授, 研究方向为认知障碍和痴呆, 电子信箱: jintai\_yu@fudan.edu.cn

引用格式: 张亚茹, 郁金泰. 阿尔茨海默病循证预防国际指南[J]. 科技导报, 2021, 39(20): 110-115; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.010

统研究和荟萃分析。首先依据各项研究偏倚风险、异质性和不准确性的程度,对分析结果的可信度进行 GASP 分级:可信度分为 G 级>A(+/-)级>S(+/-)级>P 级,其中 G 级和 A+级为中高度可信的结果,A-级证据为中度可信的结果,P 级证据可信度较低。在此基础上,根据分析结果证据的可信度、临床研究类型(前瞻性研究和随机对照试验)、研究数据

的一致性和质量,借鉴 GRADE 标准<sup>[6]</sup>制定了循证医学的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;推荐等级分为 I 级推荐(强烈推荐),II 级推荐(弱推荐)和 III 级推荐(不推荐)。最终根据循证医学标准,制定了 AD 的预防指南,形成 21 条推荐意见(表 1)。

表 1 阿尔茨海默病预防指南:初步临床推荐\*

影响因素/干预措施		建议
生活方式	体重指数(BMI)及体重管理	65 岁以下人群应保持或减轻体重,通过合理均衡体育锻炼、热量摄入及正规行为计划以期使 BMI 达到并保持在 18.5~24.9 kg/m <sup>2</sup> 范围内(I 级推荐,B 级证据)。65 岁以上人群不宜太瘦(I 级推荐,A4 级证据)。65 岁以上人群若出现体重减轻趋势,应密切监测其认知功能状态(I 级推荐,B 级证据)。
	体育锻炼	每个人,尤其是 65 岁以上者,均应坚持定期体育锻炼(I 级推荐,B 级证据**)。
	认知活动	多从事刺激性脑力活动,如阅读、下棋等(I 级推荐,A4 级证据)。
	吸烟	不要吸烟,同时也要避免接触环境中的烟草烟雾;对于吸烟人群应向其提供咨询服务、尼古丁替代治疗及其他药物治疗来配合行为计划或正规戒烟计划(I 级推荐,B 级证据)。
共病	睡眠	保证充足良好的睡眠;出现睡眠障碍时要咨询医生或及时治疗(I 级推荐,B 级证据)。
	糖尿病	保持健康的生活方式,避免罹患糖尿病;对于糖尿病患者应密切监测其认知功能减退情况(I 级推荐,A4 级证据)。
	脑血管疾病	保持健康的生活方式、合理用药,维持脑血管系统良好状态,避免罹患动脉粥样硬化、脑低灌注或其他脑血管疾病;对于卒中患者,尤其是脑微出血患者,应密切监测其认知功能改变,并采取有效的预防措施保护其认知功能(I 级推荐,B 级证据)。
	头部外伤	保护头部,避免外伤(I 级推荐,A4 级证据)。
	衰弱	晚年保持健康强壮的体魄;对于越来越虚弱的人群,应密切监测其认知功能状态(I 级推荐,B 级证据)。
	血压	65 岁以下人群应保持健康的生活方式,避免罹患高血压(I 级推荐,A4 级证据)。对于直立性低血压患者,应密切监测其认知功能状态(I 级推荐,A4 级证据)。
	抑郁	保持良好的心理健康状态;对于已有抑郁症状的患者,应密切监测其认知功能状态(I 级推荐,A4 级证据)。
其他方面	心房颤动	维持心血管系统良好状态;对于房颤患者应用药物治疗(I 级推荐,B 级证据)。
	精神紧张	放松心情,平时避免过度紧张(I 级推荐,A4 级证据)。
	教育	早年应尽可能多地接受教育(I 级推荐,A4 级证据)。
不推荐	高同型半胱氨酸血症	定期检测血同型半胱氨酸水平;对于高同型半胱氨酸血症患者应用维生素 B 和/或叶酸治疗,同时密切监测其认知功能状态(I 级推荐,A2 级证据)。
	维生素 C	饮食摄入或额外补充维生素 C 可能会有帮助(I 级推荐,B 级证据)。
不推荐	雌激素替代疗法	对于绝经后妇女,不建议应用雌激素替代疗法预防阿尔茨海默病(III 级推荐,A2 级证据)。
	乙酰胆碱酯酶抑制剂	对于认知损害的患者,不建议应用乙酰胆碱酯酶抑制剂预防阿尔茨海默病(III 级推荐,B 级证据)。

注:\*对于某些影响因素,无法给出太详尽的建议(尤其是具体的剂量和疗程),未来需要设计良好的试验来重复验证(关键研究)。此外,这些建议的提出无法避免现有研究的局限性及后续研究的不可预知性。\*\*在随机对照试验中,某些干预措施如体育锻炼无法实现绝对盲法或分配隐藏,不可避免地造成高偏倚风险。因此,认为有统计学意义的结果比风险级别更可靠一些。

该指南针对 19 个影响因素/干预措施提出 I 级推荐建议, 10 项具有 A 级证据水平: (1) 65 岁以上人群应保持体重指数在一定范围内, 不宜太瘦; (2) 多从事认知活动, 如阅读、下棋等刺激性脑力活动; (3) 保持健康的生活方式, 避免罹患糖尿病, 对于糖尿病患者应密切监测其认知功能减退情况; (4) 保护头部, 避免外伤; (5) 65 岁以下人群应保持健康的生活方式, 避免罹患高血压; (6) 避免直立性低血压发生, 对于直立性低血压患者, 应密切监测其认知功能状态; (7) 保持良好的心理健康状态, 对于已有抑郁症状的患者, 应密切监测其认知功能状态; (8) 放松心情, 平时避免过度紧张; (9) 早年应尽可能多地接受教育; (10) 定期检测血同型半胱氨酸水平, 对于高同型半胱氨酸血症患者应用维生素 B 和/或叶酸治疗, 同时密切监测其认知功能状态。9 项具有 B 级证据水平: (1) 65 岁以下人群应减轻体重, BMI 保持在 18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup> 范围内最佳 (例如, 一个人身高 1.6 m, 体重 50 kg, 那么其 BMI 指数是 50/1.6<sup>2</sup>=19.53, 即在推荐范围内); (2) 65 岁以上人群应警惕体重减轻, 若出现 BMI 下降趋势, 应密切监测其认知功能状态; (3) 坚持定期体育锻炼; (4) 不要吸烟, 同时也要避免接触环境中的烟草烟雾, 对于吸烟人群应尽快采取各种方式戒烟; (5) 保证充足良好的睡眠, 出现睡眠障碍时要及时诊治; (6) 保持健康的生活方式、合理用药, 避免罹患脑血管疾病, 对于卒中患者, 尤其是脑微出血患者, 应密切监测其认知功能改变, 并采取有效的预防措施保护其认知功能; (7) 晚年保持健康强壮的体魄, 对于越来越虚弱的人群, 应密切监测其认知功能状态; (8) 维持心血管系统良好状态, 对于房颤患者应用药物治疗; (9) 饮食摄入或额外补充维生素 C。2 项干预措施并不推荐 (III 级推荐) 用于 AD 预防: 雌激素替代疗法 (A2 级证据) 和乙酰胆碱酯酶抑制剂 (B 级证据)。

指南将 I 级推荐的 19 个影响因素/干预措施在人体生命周期中的分布进行归纳: 青少年 (6~15 岁) 人群, 应尽可能多地接受教育; 中青年 (15~65 岁) 人群, 应加强体育锻炼、减轻体重、增加维生素 C 摄入、保持健康生活方式, 避免肥胖、吸烟、睡眠

障碍、糖尿病、脑血管疾病、高血压、抑郁、精神紧张; 老年 (>65 岁) 人群, 应加强体育锻炼、维持体重指数、积极参与认知活动、增加维生素 C 摄入、保持健康生活方式, 避免体重减轻、吸烟、睡眠障碍、糖尿病、脑血管疾病、头部外伤、衰弱、直立性低血压、抑郁、心房颤动、高同型半胱氨酸血症。以上建议近 2/3 与心血管病危险因素和生活方式相关, 保持良好的心脑血管状态和健康的生活方式对预防 AD 至关重要。

此外, 专家组还对其他的 AD 危险因素做了评价, 包括社会关系、饮食模式 (如地中海饮食、DASH (dietary approaches to stop hypertension) 饮食、地中海饮食与 DASH 饮食相结合的 MIND 饮食等)、鱼类摄入、非甾体类抗炎药、骨质疏松症、心力衰竭、心肌梗塞、饮酒、饮茶、喝咖啡、杀虫剂暴露、饮水中含硅过量等。虽然这些因素目前证据级别不够高, 并未作出推荐, 但将来随着 AD 相关危险因素和预防临床研究不断进展, 指南推荐的相关内容和级别还会不断变化。

## 2 AD 预防的人群差异

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2009 年全球健康风险报告<sup>[7]</sup>指出, 收入水平不同的地区, 危及人类健康的风险因素呈现构成差异, AD 发病可能的风险因素也不尽相同。总体来看, 与心血管病相关的危险因素, 高血压、高血糖、高血脂、吸烟、饮酒、肥胖、缺乏运动等, 在不同收入水平人群中均占据首要地位, 已有研究证实有效控制这些危险因素可显著降低 AD 的发病率<sup>[8]</sup>。而对于中低收入国家人群, 低教育水平、抑郁、听力损伤等会导致 AD 发病率明显增加<sup>[9]</sup>。

教育风险可控度高, 基于西方人群的流行病学证据表明教育程度的提高可显著降低 AD 的发病率<sup>[10]</sup>, 中国应高度重视青少年教育, 致力于增加高等教育的全民普及率, 及早预防 AD 的发生。此外, 中国人群应加强体育锻炼, 保持健康的生活方式和良好的心理健康状态, 严格预防和管理高血压、高血糖、吸烟、肥胖等心血管病危险因素, 避免

听力损伤,最大程度降低AD的发病率。

### 3 AD预防的现状与前景

AD预防概念最早出现于1994年精神障碍预防报告<sup>[11]</sup>中,近20年大量观察性临床研究为AD预防找到了多种可干预的风险因素靶点,除指南中提到的高证据级别的风险因素外,其他心血管病风险因素(高脂血症、代谢综合征等),生活方式(饮食模式、水果和蔬菜摄入、鱼类摄入、多不饱和脂肪酸摄入、饮酒、饮茶、喝咖啡、宗教信仰、婚姻状况、职业及环境暴露因素等)及疾病状态(听力损伤、心力衰竭、肾脏疾病、甲状腺疾病、关节炎、骨质疏松、癌症、感染性疾病、牙周疾病等)均可能增加AD的发病风险<sup>[12-13]</sup>,这些因素证据级别低,达不到指南推荐水平。随机对照试验为AD预防提供了多种方案,FINGER(Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability)<sup>[14]</sup>研究证实多因素共同干预模式可改善认知功能,体育锻炼、降同型半胱氨酸治疗<sup>[15]</sup>预防效能显著,其余干预措施(降压药、降糖药、抗抑郁药、非甾体类抗炎药等)并未获得一致的临床改善结局<sup>[16-17]</sup>。此外,传统中药、针灸<sup>[18-20]</sup>等中国特色干预手段逐渐引起重视,MIND-CHINA研究、广场舞改善认知功能研究(ChiCTR10R-17011668)等正在开展,旨在为AD预防提供更好的方案。

AD风险因素和预防临床研究存在诸多问题,未来需进一步改善。参与者流失率高、总体参与率低、随访时间短等问题普遍存在,延长随访时间、分析失访者的临床数据可提高临床研究的可信度。观察性研究存在反向因果关系风险<sup>[21-22]</sup>,老年体重减轻、抑郁症状、社会孤立、睡眠障碍究竟是AD发病的独立危险因素,还是AD早期隐匿的临床表现,有待于长期随访的前瞻性队列研究进一步证实。随机对照研究应重视干预时间窗、干预人群的选择<sup>[23]</sup>,尽可能在疾病早期尚未出现临床症状时进行干预,寻找特异性强、灵敏度高的生物学、影像学标志物有助于识别临床前AD,进行早期有效干预。此外,已发表数据大多基于对高收入人群的流行病

学调查<sup>[24]</sup>,未来需要开展更多临床研究,寻找中低收入人群AD发病的风险因素和有效预防措施。

为达到AD预防的最优化目标,多项临床建议的联合应用可能是最佳选择。未来应开展真实世界大样本研究,致力于探寻I级推荐A级证据多项建议的最优化组合,着重关注尚未发病但具有AD高风险的人群(如老年人、ApoE ε4携带者、多基因评分较高者、有痴呆遗传家族史者、淀粉样蛋白沉积阳性者等),尽快建立全方位、个体化的AD预防策略。

### 4 结论

中国60岁及以上人群中痴呆患者1507万人,轻度认知障碍患者3877万人,痴呆与认知障碍引起的老年致残率和致死率正在不断攀升。国家“十四五”规划纲要和国家卫健委“健康中国”行动计划已明确将痴呆与认知障碍的防治提升为重大脑疾病研究任务。但是目前AD尚无有效的治疗方法,为降低AD的发病率和患病率必须依靠早期一级预防,通过有效控制危险因素、合理利用保护因素来预防AD的发生。

该预防指南应对疾病的严峻形势和国家的重大需求,一经发表便受到国内外多家知名媒体的宣传报道,在世界范围内显著地提高了全民防治AD的意识和水平。同时,该指南也在临床实践中获得了广泛推广应用,临床医生参照规范的预防指南对AD高风险人群提出个体化的全面预防干预建议,认知门诊印发简版的预防手册供就诊者参阅。总体来说,AD预防是一个长期的对生活因素和慢性疾病进行综合管理的过程,其预防成效关键在于患者的重视程度和依从性。中国应充分发挥基层和社区医院的优势,加强AD预防宣传教育,做好社区人群生活方式管理,筛查高风险人群,进行慢病登记和分级诊疗,降低AD的发病率。

未来应开展更多大样本高质量的临床研究,探讨其他可调控风险因素与AD发病的相关性,加强证据级别,推动AD预防指南的不断更新。此外,应开展风险因素的机制研究,阐明各类风险因素导

致AD发病风险增加的病理生理机制,建立AD的精准靶向预防体系,为AD预防提供良好的前景。

### 参考文献(References)

- [1] Patterson C. The state of the art of dementia research: New frontiers[R]. London: Alzheimer's Disease International (ADI), 2018.
- [2] Graham W V, Bonito-Oliva A, Sakmar T P. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies[J]. Annual Review of Medicine, 2017, 68(1): 413-430.
- [3] Daviglus M L. NIH consensus development conference statement on preventing Alzheimer's disease and cognitive decline office of the director[J]. NIH Consensus State Sci Statements, 2010, 27(4): 1-30.
- [4] Norton S, Matthews F E, Barnes D E, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(8): 788-794.
- [5] Yu J T, Xu W, Tan C C, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2020, 91(11): 1201-1209.
- [6] Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926.
- [7] WHO. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks[R]. Geneva: WHO, 2009.
- [8] Ahmadi-Abhari S, Guzman-Castillo M, Bandosz P, et al. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: Modelling study[J]. BMJ, 2017, 358: 1-15.
- [9] Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J, et al. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: An analysis using cross-sectional survey data[J]. The Lancet Global Health, 2019, 7(5): e596-e603.
- [10] Langa K M, Larson E B, Crimmins E M, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012[J]. JAMA Internal Medicine, 2017, 177(1): 51-58.
- [11] Patricia J M, Robert J H. Reducing risks for mental disorders: Frontiers for preventive intervention research[M]. Washington: National Academies Press, 1994.
- [12] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention and care[J]. The Lancet, 2017, 390(10113): 2673-2734.
- [13] Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al. Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention[J]. Alzheimer's Research and Therapy, 2017, 9(1): 1-9.
- [14] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multi-domain 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]. The Lancet, 2015, 385(9984): 2255-2263.
- [15] Kane R L, Butler M, Fink H A, et al. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia[J]. Comparative Effectiveness Reviews, 2017, 188(188): 86-91.
- [16] Andrieu S, Coley N, Lovestone S, et al. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: Lessons learned from clinical trials and future directions[J]. The Lancet Neurology, 2015, 14(9): 926-944.
- [17] Wang J, Tan L, Yu J T. Prevention trials in Alzheimer's disease: Current status and future perspectives[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2016, 50(4): 927-945.
- [18] Feng L, Li J, Yu J T, et al. Editorial: Prevention of Alzheimer's disease in Chinese populations: Status, challenges and directions[J]. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2018, 5(2): 90-94.
- [19] Yee A, Tsui N B Y, Chang Y N, et al. Alzheimer's disease: Insights for risk evaluation and prevention in the Chinese population and the need for a comprehensive programme in Hong Kong/China[J]. Hong Kong Medical Journal, 2018, 24(5): 492-500.
- [20] Yang L, Jin X Q, Yan J, et al. Comparison of prevalence and associated risk factors of cognitive function status among elderly between nursing homes and common communities of China: A STROBE-compliant observational study[J]. Medicine, 2019, 98(49): e18248.
- [21] Kivimäki M, Luukkonen R, Batty G D, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals[J]. Alzheimer's and De-

- mentia, 2018, 14(5): 601–609.
- [22] Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 275(3): 229–250.
- [23] Hsu D, Marshall G. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer disease: Looking back, moving forward[J]. *Current Alzheimer Research*, 2017, 14(4): 426–440.
- [24] WHO. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines[M]. Geneva: WHO, 2019.

## Evidence-based prevention guideline of Alzheimer's disease

ZHANG Yaru, YU Jintai\*

Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

**Abstract** Recently, our paper entitled "evidence-based prevention of Alzheimer's disease" published in *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (JNNP)* has attracted much attention. In this review, we will discuss the contents of this paper including the prevention strategies, the population difference, the current status and the future prospect of the AD, to guide the clinical practice of the AD primary prevention, such as the healthy lifestyles (the weight control, the physical exercise, the cognitive activity, sufficient and good quality sleep, and staying away from smoking), and the management of comorbidities (the diabetes, the high blood pressure, the hyperhomocysteinaemia, the cardiovascular disorders, the head trauma, and the depression), and it is shown that the high education and the vitamin C intake can reduce the incidence risk of the Alzheimer's disease (AD).

**Keywords** Alzheimer's disease; evidence-based prevention; international guideline; dementia; disease prevention ●



(责任编辑 王志敏)