

主观认知下降的研究进展

李汶逸^{1,2}, 姜季委^{1,2}, 洪音³, 任琦玮^{1,2}, 蒋施瑞^{1,2}, 徐俊^{1,2*}

(首都医科大学附属北京天坛医院:¹ 神经病学中心认知障碍性疾病科,² 国家神经系统疾病临床医学研究中心,³ 健康管理中心, 北京 100070)

【摘要】 主观认知下降(SCD)是指自觉记忆下降但无客观证据表明任何认知域受损的一类疾病前症状。研究显示,与正常人相比,SCD 明显增加阿尔茨海默病(AD)相关认知障碍的风险,亦有证据表明,部分 SCD 患者虽无典型的 AD 临床表现,但已存在典型的 AD 病理改变。这些研究证据均提示 SCD 作为 AD 相关认知障碍的前驱表现,或可成为认知障碍早期干预的黄金窗口期。然而,目前临床对 SCD 仍认识尚浅,且仍无统一的诊断标准。鉴于此,本文对近年来 SCD 的临床特点、生物及影像诊断标记物及干预前景进行总结,以提高临床认识。

【关键词】 阿尔茨海默病; 主观认知下降; 生物标志物; 影像标志物

【中图分类号】 R741.041 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.12.194

Research progress in subjective cognitive decline

LI Wen-Yi^{1,2}, JIANG Ji-Wei^{1,2}, HONG Yin³, REN Qi-Wei^{1,2}, JIANG Shi-Rui^{1,2}, XU Jun^{1,2*}

(¹Department of Cognitive Neurology, ²China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, ³Health Management Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

【Abstract】 Subjective cognitive decline (SCD) is a premorbid condition characterized by a decline in self-perceived memory without objective evidence of impairment of any cognitive domain. Studies have shown that SCD significantly increases the risk of cognitive impairment associated with Alzheimer's Disease (AD) compared with normal controls. Evidence also indicates that some SCD patients have typical pathological AD changes although they do not have typical clinical manifestations of AD. All such findings suggest that SCD, as a precursor of AD-associated cognitive impairment, may be a golden window for early intervention of cognitive impairment. However, the clinical understanding of SCD is still shallow with no unified diagnostic criteria. In view of this, this review summarizes the clinical characteristics, biological and imaging diagnostic markers and intervention prospects of SCD in recent years to enhance its clinical understanding.

【Key words】 Alzheimer's disease; subjective cognitive decline; biomarker; image marker

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82071187, 81870821, 81471215), National Key Research and Development Program of China (2021YFC2500103) and Beijing Youth Talent Team Support Program (2018000021223TD08).

Corresponding author: XU Jun, E-mail: neurojun@126.com

随着人口老龄化进程的加速,痴呆患病率正逐年增加,预计 2050 年全球痴呆患者数量将达到 1 亿^[1]。因患病人数多、疾病负担重,痴呆已成为我国实现健康老龄化目标的重大挑战。目前阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)相关认知障碍暂无治愈的方法,已有药物及非药物治疗均未起到显著效果,除了致病机制仍未明确外,也与错过干预黄金窗口期有关。因此,早期识别及干预对于预防及延缓 AD 相关认知障碍具有重要意义。

2018 年,美国国立老化研究院-阿尔茨海默病

协会(the National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)提出 AD 是一个连续过程,并将其分为 6 个阶段,其中第 2 阶段为 AD 临床前期,其特点为具有 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)病理改变,并伴有主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)^[2]。SCD 的概念框架在 2014 年被 SCD 国际工作组正式提出^[3],认为 SCD 特点为具有认知下降的主诉,但客观的认知评估量表尚在正常范围,是介于正常老龄化与客观存在的轻度认知障碍之间的过渡阶段,同时也是痴呆早期干预的黄金窗口期。

收稿日期: 2022-10-20; 接受日期: 2022-11-23

基金项目: 国家自然科学基金(82071187, 81870821, 81471215); 国家重点研发计划项目(2021YFC2500103); 北京市青年拔尖团队项目(2018000021223TD08)

通信作者: 徐俊, E-mail: neurojun@126.com

另一方面,研究发现,SCD 进展为痴呆的概率是正常人群的 2~4 倍,其中约 2/3 进展为 AD 所致痴呆^[4]。SCD 不仅是 AD 的潜在预兆,也是其他可能导致痴呆的神经退行性疾病的早期预警,而无论是何种因素导致的痴呆,均应在 SCD 阶段得到重视及干预。然而,尽管有一定的研究基础,目前临床对 SCD 的认识仍不足。鉴于此,本文总结 SCD 的临床表现、生物与影像标志物及干预手段的研究进展,为进一步认识该病提供理论依据。

1 临床特征

1.1 影响因素

由于调查人群、评价方式及标准不同,SCD 的患病率约为 12%~50%^[4]。既往的流行病学调查显示,女性、较少的体力活动、独居、高血压、吸烟和抑郁与 SCD 的发生率增加有关,而受教育程度高及从事高水平技术工作有利于提高认知储备,因此被认为是 SCD 的保护性因素^[5]。目前有关 SCD 遗传因素的相关研究主要围绕 AD 的风险基因展开。载脂蛋白 E ϵ 4 (apolipoprotein E, *ApoE* ϵ 4) 基因作为 AD 最常见的遗传风险因素,在 SCD 中也表现出较正常对照更高的携带频率,且与 SCD 认知下降速度加快相关^[6]。桥接整合子 1 (ridging interactor 1, *BIN1*) 也属于 AD 易感基因,Hu 等^[7]发现 SCD 患者 *BIN1* 启动子甲基化水平较低。在纵向研究中发现,*PER2* C111G 的多态性^[8]、亨廷顿蛋白 (huntingtin, *HTT*) 基因 CAG 重复频率^[9] 也与 SCD 疾病进展风险相关。上述研究再次表明 SCD 是 AD 的高危人群,对上述可干预危险因素进行尽早识别及干预对改善 SCD 患者的转归十分必要。

1.2 神经心理学评估

韩璠教授将 Gifford 根据一系列心理测量模型从大量关于 SCD 自我感觉下降的认知项目中提取 9 个主诉组成的主观认知下降问卷 9 (subjective cognitive decline questionnaire 9, SCD-Q9), 译成汉化版 SCD-Q9 自测问卷,并在中国北京某社区进行了流调,统计结果显示将其用于 SCD 早期筛查基本可靠,并提出该问卷总分>5 分时应进一步进行记忆门诊全面评估^[10]。一般来说,SCD 患者没有达到客观性认知损害的标准,综合认知评估分数与正常受试者无明显差异,但可能会在记忆、执行能力、语言功能认知域的评估中表现出轻微受损^[11]。量表评估是早期简便易行的筛查手段,但受学历、配合程度等因素影响,结果差异性较大,因此需要进一步结合病理或影像学标志物明确诊断。

2 病理标志物

2.1 生物标志物

一项多中心横断面研究发现 SCD 较正常对照出现 AD 病理改变的频率更高,约一半 SCD 患者存在脑脊液 A β -42 下降,随访发现该部分 SCD 患者进展为痴呆的风险显著增高^[12],这进一步证实 SCD 阶段 A β 可能已经开始聚集,甚至形成 A β 寡聚体。除了 A β 、tau 外,科学家们还发现了其他一些 AD 相关的生物标志物在 SCD 阶段的改变,如 SCD 的脑脊液中可溶性髓细胞触发受体-2 (triggering receptor expressed on myeloid cells, sTREM-2) 升高,提示了该阶段小胶质细胞已被激活^[13]。

由于脑脊液获取困难,近年来外周标志物研究逐渐增多。Giudici 等^[14]发现 SCD 血浆 A β 42/A β 40 比值减低与 SCD 认知下降甚至进展为痴呆的风险相关。研究发现 SCD 血浆中的磷酸化 Tau181 (phosphorylated tau 181, p-tau181)、磷酸化 Tau217 (phosphorylated tau 217, p-tau217) 增加,有望成为 AD 早期诊断的血液标志物^[15]。血液标志物除了 A β 、tau 外,SCD 患者血清中的神经丝轻链 (neurofilament light chain, NFL) 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的升高被认为是 AD 生物标志物诊断框架中与神经退行性变相关的标志物,并对痴呆的发生与发展有着较强的预测作用^[16]。

2.2 正电子发射扫描成像

目前应用于 AD 临床诊断的正电子发射扫描 (positron emission tomography, PET) 成像主要包括两类,一是与能量代谢相关的以¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG) PET 显像;二是病理标志物相关的 A β -PET 显像及 tau-PET 成像。Dong 等^[17]发现在 SCD 患者中颞顶叶皮层、后扣带回及楔前叶就已出现能量代谢减低,并据此提出症状性 AD 患者广泛大脑皮层代谢减低可能起始于右侧颞中回,并随着病情进展逐渐成为典型的 AD 代谢模式。SCD 与正常对照 tau 沉积的差异则主要体现在内侧颞叶,特别是在内嗅皮层中^[18]。

3 MRI 特征

3.1 结构磁共振成像

关于 SCD 的结构影像目前已有较多研究,Zhao 等^[19]研究了海马 (cornu ammonis, CA) 具体亚区在不同认知阶段的变化,发现 SCD 左侧海马的 CA1、下托等 10 个亚区体积较正常对照减少,其中 CA1、海马分子层等亚区的体积在整个疾病进程中呈递减趋势,故认为这些亚区的萎缩程度可作为 SCD 辅助

诊断及痴呆病程进展相关的影像标志物。但也有部分研究认为,与正常对照组相比,SCD 患者未见明显的皮层萎缩或海马体积下降,甚至表现为 SCD 海马体积较正常对照增大,Gispert 等^[20]认为这种早期皮质厚度的增加可能与淀粉样蛋白沉积诱导的神经炎症相关。鉴于 SCD 早期脑区结构的改变并不十分敏感,这为早期探索 SCD 脑血流灌注、纤维连接功能等影像改变提供了机会。

3.2 功能磁共振成像

利用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究发现,在 SCD 中表现出了内侧颞叶与默认模式网络(default mode network, DMN)相关脑区功能连接降低,除了 DMN 相关的改变外,SCD 患者在双侧额叶、颞叶、顶叶和枕叶区域的连接强度、整体效率和局部效率都显著降低,最短路径增加^[21],这提示在 SCD 阶段就可能存在 A β 沉积脑区网络连接下降,进一步证明了连接性改变可作为 SCD 早期诊断的标志物。但也有部分研究发现在 SCD 个体中发现连接性增加,主要体现在楔前叶、后扣带回等后默认网络相关区域,且认知储备越高,连接性增加越明显,这种与前述相矛盾的结果,推测可能是在疾病更早期的阶段,存在一种超连接的补偿机制,尤其是受教育程度更高的个体,更能够去募集神经元形成一个更广泛的神经网络以弥补单一功能不足^[22]。

3.3 动脉自旋标记成像

近年来 AD 患者各临床阶段的脑血流量变化被广泛研究,具备无创性和可重复性的动脉自旋标记技术(arterial spin labeling, ASL)在其中的应用逐渐增多,从神经血管耦合理念来看,ASL 应用于 AD 不仅可以反映脑血流灌注变化,也能反映神经功能或神经活动的情况。由于 A β 、tau 导致的脑萎缩和神经功能损伤会使全脑血流量减低,ASL 测量的脑血流量变化对区分正常衰老与 AD 及疾病进展的严重程度有较强的提示意义,但对 AD 临床前期,如 SCD 阶段脑血流变化仍存在争议。有部分研究认为 SCD 脑血流灌注主要表现为认知相关脑区灌注减低,且降低程度与认知损害程度相关^[23],但另一部分研究则指出 SCD 在包括海马、海马旁回、尾状核在内的多个脑区出现相对灌注增高,推测也与早期代偿相关^[24]。

3.4 扩散成像

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种能利用组织中水分子弥散的各向异性来显示及定量测量白质纤维束的无创成像方法。目前已有的关于 SCD 患者 DTI 的研究结果较一致,多项研究发现 SCD 较正常对照在海马体、内囊、胼胝体压部等区域的纤维完整性受损,且受损程度符合 SCD-MCI-AD

的病程进展^[25]。在 DTI 的基础上研究出的扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)能更敏感的反映脑组织微结构的变化。Yang 等^[26]利用 DKI 比较正常对照和 SCD 发现,SCD 海马体头部、后扣带回的平均峰度(mean kurtosis, MK)值较正常对照减少。目前对 SCD 的 DKI 成像研究相对较少,之后可进行相关前瞻性研究来加以佐证。

4 干预前景

鉴于 SCD 向 AD 转变的高发病率及 SCD 本身有黄金窗口期,尽早对其进行零级或一级预防,对于延缓甚至预防 SCD 向 AD 转变具有重要意义。对此,我国逐步推出了“建设高质量教育体系”“构建高水平全民健身公共服务体系”“提高烟草税率及烟草价格”等各项健康政策,以预防危险因素的发生,更进一步推动健康关口前移。一级预防则为对社会人口、生活方式相关的危险因素进行评估和干预,其中主要包括 Lancet 委员会于 2020 年提出的低教育水平、高血压、缺乏社交活动、缺乏锻炼等^[27]。

SCD 药物干预的临床研究较少,既往主要报道了以调节饮食、运动等生活方式为主的非药物干预研究。在最新发表的《阿尔茨海默病脑健康营养干预专家共识》中强调了营养良好及膳食平衡在 AD 全病程干预策略中的重要地位^[28]。Sheng 等^[29]也发现 SCD 患者中产生具有抗炎作用的短链脂肪酸的粪杆菌属丰度减低,这提示了肠道菌群可作为 SCD 早期干预的潜在靶点,SCD 患者可以建立靶向肠道菌群的膳食营养模式,如地中海饮食、地中海-阻止高血压的饮食方案干预延迟神经变性饮食等饮食模式,来减少肠道菌群紊乱,从而避免血脑屏障破坏及神经炎症反应增加。适当的有氧运动对认知也有着积极作用,Chen 等^[30]研究发现每日步数对于 SCD 认知功能的影响存在量效关系。每天步行 3 500~6 999 步时即可延缓 SCD 的进展速度,当每日步数在 7 000 步以上时,对认知的保护作用则更为明显。

5 总结

综上所述,SCD 患病率比以往临床认识要多,其作为 AD 相关认知障碍的高危人群应得到充分的重视。既往研究发现,在 AD 疾病早期可能存在代偿机制,使 SCD 阶段呈现脑血流灌注、纤维束连接性代偿性增高等变化,此种代偿性变化可能是 SCD 阶段潜在的影像标志物。但鉴于 SCD 临床表现和影像异质性仍较大,目前缺乏一致的诊断标准。未来期待更多的研究能纳入多元化的影像及生物标志物以建立更完整的 SCD 诊断模型,开展纵向研究来更精准的评

估 SCD 人群疾病进展的风险及其影响因素,同时,在干预方面,希望能进一步开展针对多种危险因素进行多领域干预的临床试验,积极寻找早期有效的干预手段,以最大程度延缓痴呆的发生与发展。

【参考文献】

- [1] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050; an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2022, 7(2): e105-e125. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
- [2] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, *et al.* NIA-AA Research Framework:toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [3] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [4] Pike KE, Cavuoto MG, Li L, *et al.* Subjective cognitive decline: level of risk for future dementia and mild cognitive impairment, a Meta-analysis of longitudinal studies [J]. *Neuropsychol Rev*, 2022, 32(4): 703-735. DOI: 10.1007/s11065-021-09522-3.
- [5] Mondini S, Pucci V, Montemurro S, *et al.* Protective factors for subjective cognitive decline individuals; trajectories and changes in a longitudinal study with Italian elderly [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(3): 691-697. DOI: 10.1111/ene.15183.
- [6] Moreno-Grau S, Rodriguez-Gomez O, Sanabria A, *et al.* Exploring APOE genotype effects on Alzheimer's disease risk and amyloid beta burden in individuals with subjective cognitive decline: the Fundacio ACE Healthy Brain Initiative (FACEHBI) study baseline results[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(5): 634-643. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.10.005.
- [7] Hu H, Tan L, Bi YL, *et al.* Association between methylation of BIN1 promoter in peripheral blood and preclinical Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 89. DOI: 10.1038/s41398-021-01218-9.
- [8] Bessi V, Giacomucci G, Mazzeo S, *et al.* PER2 C111G polymorphism, cognitive reserve and cognition in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(1): 56-65. DOI: 10.1111/ene.14518.
- [9] Mazzeo S, Emiliani F, Bagnoli S, *et al.* Huntingtin gene intermediate alleles influence the progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: a 14-year follow-up study [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(6): 1600-1609. DOI: 10.1111/ene.15291.
- [10] Hao L, Wang X, Zhang L, *et al.* Prevalence, risk factors, and complaints screening tool exploration of subjective cognitive decline in a large cohort of the Chinese population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(2): 371-388. DOI: 10.3233/JAD-170347.
- [11] Wolfgruber S, Kleindam L, Guski J, *et al.* Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline [J]. *Neurology*, 2020, 95(9): e1134-e1143. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010142.
- [12] Ebnau JL, Timmers T, Wesselman LMP, *et al.* ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCe project[J]. *Neurology*, 2020, 95(1): e46-e58. DOI: 10.1212/WNL.V00000000000009724.
- [13] Nordengen K, Kirsebom BE, Henjum K, *et al.* Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 46. DOI: 10.1186/s12974-019-1399-2.
- [14] Giudici KV, de Souto Barreto P, Guyonnet S, *et al.* Assessment of plasma amyloid- β 42/40 and cognitive decline among community-dwelling older adults [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(12):

- e2028634. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.28634.
- [15] Janelidze S, Berron D, Smith R, *et al.* Associations of plasma phospho-tau217 levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(2): 149-156. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4201.
- [16] Ebnau JL, Pelkmans W, Verberk IMW, *et al.* Association of CSF, plasma, and imaging markers of neurodegeneration with clinical progression in people with subjective cognitive decline[J]. *Neurology*, 2022, 98(13): e1315-e1326. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000035.
- [17] Dong QY, Li TR, Jiang XY, *et al.* Glucose metabolism in the right middle temporal gyrus could be a potential biomarker for subjective cognitive decline: a study of a Han population [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 74. DOI: 10.1186/s13195-021-00811-w.
- [18] Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, *et al.* Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global β -amyloid burden[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(12): 1455-1463. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2216.
- [19] Zhao W, Wang X, Yin C, *et al.* Trajectories of the hippocampal subfields atrophy in the Alzheimer's disease: a structural imaging study[J]. *Front Neuroinform*, 2019, 13: 13. DOI: 10.3389/fninf.2019.00013.
- [20] Gispert JD, Rami L, Sánchez-Benavides G, *et al.* Nonlinear cerebral atrophy patterns across the Alzheimer's disease continuum: impact of APOE4 genotype[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(10): 2687-2701. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.027.
- [21] Sharma N, Murari G, Vandermorris S, *et al.* Functional connectivity between the posterior default mode network and parahippocampal gyrus is disrupted in older adults with subjective cognitive decline and correlates with subjective memory ability [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(1): 435-445. DOI: 10.3233/JAD-201579.
- [22] Mizuno A, Karim HT, Ly MJ, *et al.* An effect of education on memory-encoding activation in subjective cognitive decline[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(3): 1065-1078. DOI: 10.3233/JAD-201087.
- [23] De Vis JB, Peng SL, Chen X, *et al.* Arterial-spin-labeling (ASL) perfusion MRI predicts cognitive function in elderly individuals: a 4-year longitudinal study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(2): 449-458. DOI: 10.1002/jmri.25938.
- [24] Li W, Jiang J, Zou X, *et al.* The characteristics of arterial spin labeling cerebral blood flow in patients with subjective cognitive decline: the Chinese imaging, biomarkers, and lifestyle study[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 961164. DOI: 10.3389/fnins.2022.961164.
- [25] Fan LY, Lai YM, Chen TF, *et al.* Diminution of context association memory structure in subjects with subjective cognitive decline [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(6): 2549-2562. DOI: 10.1002/hbm.24022.
- [26] Yang Z, Rong Y, Cao Z, *et al.* Microstructural and cerebral blood flow abnormalities in subjective cognitive decline plus: diffusional kurtosis imaging and three-dimensional arterial spin labeling study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 625843. DOI: 10.3389/fnagi.2021.625843.
- [27] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- [28] Xu J, Shi HP. Nutritional interventions for brain health in patients with Alzheimer's disease:an expert consensus[J]. *Scientia Sinica (Vita)*, 2021, 51(12): 1762-1788. DOI: 10.1360/SSV-2021-0196.
- [29] Sheng C, Lin L, Lin H, *et al.* Altered gut microbiota in adults with subjective cognitive decline: the SILCODE study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(2): 513-526. DOI: 10.3233/JAD-210259.
- [30] Chen ST, Stevinson C, Tian T, *et al.* Accelerometer-measured daily steps and subjective cognitive ability in older adults: a two-year follow-up study [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 133: 110874. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110874.