

· 特别报道 ·

中国阿尔茨海默病报告 2021

任汝静¹, 殷鹏², 王志会², 齐金蕾², 汤然¹, 王金涛¹, 黄强¹, 李建平¹, 谢心怡¹,
胡勇博¹, 崔诗爽¹, 余小萍¹, 朱圆¹, 刘馨雅³, 朱怡康⁴, 林绍慧⁴, 王怡然⁴,
黄延焱⁵, 胡以松⁶, 王学锋¹, 王鸿利¹, 褚敬申⁷, 王颖³, 李春波⁴,
周脉耕², 王刚¹, 代表中国阿尔茨海默病报告编写组

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 2. 中国疾病预防控制中心慢性非传染性
疾病预防控制中心, 北京 100050; 3. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032; 4. 上海交通大学医学院
附属精神卫生中心, 上海 200030; 5. 复旦大学附属华山医院全科医学科 老年医学科, 上海 200040;
6. 中国人民大学中国调查与数据中心, 北京 100872; 7. 《诊断学理论与实践杂志》编辑部, 上海 200025)

[摘要] 随着我国社会经济的发展 and 人口老龄化进程的加速, 与成功老龄化对应的老年性疾病对国民的影响日益突出, 其中阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 及相关认知障碍尤为突出和显著。目前, 中国 AD 发病率、患病率及死亡率仍持续增高, AD 死亡占城乡居民总死亡原因的 5 位, 给居民和社会带来的经济负担日渐加重。为响应“健康中国行动”, 促进由疾病治疗向健康维护转变, 由上海交通大学医学院附属瑞金医院和中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心、复旦大学公共卫生学院、上海交通大学医学院附属精神卫生中心等单位专家联合编撰了本报告。本报告动态跟踪报道我国的 AD 流行趋势, 综合评价我国的 AD 疾病经济负担, 全面揭示我国的 AD 诊疗现状以及现有的相关公共卫生资源, 旨在为 AD 的防治提供技术指导和支持, 为政府制定相关卫生政策提供专业支持依据, 为开展国际交流合作提供信息平台。

中图分类号: R541.7 文献标志码: A 文章编号: 1671-2870(2021)04-0317-21

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2021.04.001

2020 年我国第七次全国人口普查结果显示, 全国 60 岁及以上人口为 264 018 766 人, 占全国人口的 18.70%, 其中 65 岁以上人群有 190 635 280 人, 占 13.50%。我国人口的老龄化程度进一步加深, 随之而来与老龄化相关的疾病发病率、患病率及死亡率也均显著增高, 给社会带来沉重压力^[1]。其中, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病人数持续增加, 社会经济负担日益明显, 已成为严重危害我国人群健康的重大疾病和社会问题^[2-3]。据 2020 年一项全国性横断面研究显示, 我国 60 岁及以上人群中 1 507 万例痴呆患者, 其中 AD 患者 983 万例, 血管性痴呆 392 万例, 其他痴呆 132 万例。此外, 我国 60 岁以上人群的轻度认知损害 (mild cognitive impairment, MCI) 患病率为 15.5%, 患者人数达 3 877 万例^[4]。与此同时, 另一项全国性的研究显示, 2015 年, 我国 AD 患者的年治疗费用为 1 677.4 亿

美元, 并且患者的年治疗成本逐年上升, 预计到 2050 年将高达 18 871.8 亿美元^[5]。然而与此不相对应的是, 目前我国仍然存在 AD 的诊断率和治疗率偏低的情况, 且专科医师少, 公众对 AD 的认知低。因此, 加强政府领导下的 AD 防治工作刻不容缓^[6-7]。

为了贯彻落实《健康中国行动(2019—2030 年)》^[8] 有关要求, 采取有效措施, 预防和减缓老年痴呆的发生, 降低家庭和社会负担, 同时响应世界卫生组织提出的痴呆(失智症)公共卫生应对策略全球行动计划(2017—2025), 由上海交通大学医学院附属瑞金医院牵头, 组织中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心、复旦大学公共卫生学院、上海交通大学医学院附属精神卫生中心等单位专家联合编撰了《中国阿尔茨海默病报告 2021》。本报告动态跟踪、报道了我国 AD 的流行趋势, 综合评价我国的 AD 疾病经济负担, 全面揭示我国的 AD 诊疗现状以及现有的相关公共卫生资源, 旨在为 AD 的防治提供技术指导和支持, 为政府制定相关卫生政策提供专业支持数据, 为开展国际交流合作提供信息平台。同时, 本报告在努力与

通信作者: 王刚 E-mail: wg11424@rjh.com.cn;
周脉耕 E-mail: zhoumaigeng@nccdc.chinacdc.cn;
李春波 E-mail: lich@smhc.org.cn;
王颖 E-mail: wangying1013@fudan.edu.cn

国际接轨的同时,呈现中国特色,也恳请各位同道批评指正,以期再版时修订完善。

数据来源及分析方法

一、疾病负担相关数据

本报告的 AD 及其他痴呆疾病负担数据均来源于全球疾病负担研究及疾病负担研究中国分省部分。该研究利用多方可靠的数据来源,采用统一、可比的方法,全面分析了 1990 年至 2019 年多个国家的疾病负担^[9]。死亡数据主要来源于中国疾病监测系统死因监测、中国疾病预防控制中心死因登记报告信息系统等。患病数据来自于我国历年相关监测、大型调查和已发表文献的系统回顾^[10]。其他重要数据的来源包括中国慢性病及其危险因素监测、中国居民营养与健康状况调查、国家卫生服务调查等。

具体数据源可在全球疾病负担(global burden of disease, GBD)的全球健康数据交换索引中查询(<http://ghdx.healthdata.org>)。疾病分类与编码采用《疾病和有关健康问题的国际统计分类(ICD-10)》进行编码,AD 及其他痴呆编码范围为 ICD-10(F00-F03.91, G30-G31.9)。

疾病负担的详细测算步骤可见相关已发表的全球疾病负担文献,简单概括如下。①死因别死亡的测算,采用对死因数据中的垃圾编码进行再分配后,利用死因集成模型(cause of death ensemble model)估计全死因和死因别死亡率;②患病的测算,利用贝叶斯荟萃回归(Bayesian meta-regression)估计患病率及相关后遗症分布,并利用 crosswalking 对非标准疾病定义的数据进行调整,使之映射到 GBD 疾病的标准定义;③伤残寿命损失年(years lived with disability, YLD)的测算,疾病别伤残寿命损失年由该病或其后遗症的患病人数乘以对应的 GBD 伤残权重获得;④早死寿命损失年(years of life lost, YLL)的测算,用年龄别死亡数乘以该年龄所对应的 GBD 基准期望寿命获得;⑤伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALY),为 YLD 与 YLL 的相加之和。

既往文献显示,痴呆患者中绝大多数为 AD 患者(63%~70%)^[12-13]。为全面描述 2019 年我国全国(除台湾地区)及各省级行政区的 AD 及其他痴呆疾病负担的分布规律,本研究采用 DALY、YLL、YLD 作为衡量 AD 及其他痴呆的疾病负担指标,比较 1990 年至 2019 年我国城乡居民的死因和

DALY 的顺位及其变化,将 2019 年中国的主要结果与全球比较;利用年龄别死亡率、患病率、YLL 率、YLD 率和 DALY 率描述 AD 及其他痴呆的年龄别分布特点。在计算年龄别患病率及死亡率等指标时,共划分为 10 组(40~44 岁、45~49 岁、50~54 岁、55~59 岁、60~64 岁、65~69 岁、70~74 岁、75~79 岁、80~84 岁、≥85 岁组)。本报告采用 GBD2019 世界标准人口对死亡率、患病率、DALY 率、YLL 率和 YLD 率分别进行标化,并利用表格数据展示了 2019 年我国各省级行政区的 AD 及其他痴呆的疾病负担分布。

二、诊断及相关数据

为全面描述目前 AD 的诊断情况,在中国学术文献网络出版总库(中国知网 CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、PubMed、Web of Science 数据库中检索有关国内 AD 诊断的临床研究文献,语言不限。国内外临床注册的单中心试验/多中心诊断试验(在 www.chictr.org.cn 或 <https://clinicaltrials.gov>/注册)的检索时间范围为 2019 年 1 月至 2021 年 8 月。

三、治疗及相关数据

为全面描述目前 AD 的药物及非药物治疗情况,本研究通过确定 PICOS 问题进行系统检索。P 是 participant,即 AD 患者;I 是 intervention,为西药、中药及非药物干预,C 是 comparison,即干预对照组;O 是 outcome,即疗效和安全性等;S 是 study design,指国内外临床注册的单中心试验和(或)多中心试验。纳入标准如下。①西药、中药及非药物干预,包括上市药物、临床试验药物(国际多中心中国参与的)、临床试验药物(国内的);②国内外临床注册的单中心和(或)多中心试验(在 www.chictr.org.cn 或 <https://clinicaltrials.gov>/注册);③AD 患者(是或部分是中国人群);④发表时间为 2019 年 1 月至 2021 年 8 月。检索过程及结果如图 1 所示。

在最终检索到的 6 篇文献中,药物干预研究有 5 项,非药物干预研究有 1 项,均为随机对照试验,真实世界研究在 AD 研究中已开始报道。由于 AD 研究中涉及的观察指标较多,随机对照试验难度及费用均高,真实世界研究的价值在 AD 研究中需要进一步发掘。

四、公共卫生资源信息

本报告内容涵盖我国全国,因上海作为全国首个进入人口老龄化的城市,且多项 AD 相关卫生政策在上海首先开展试点,因此,在 AD 防治的公共

卫生资源部分,部分政策描述以上海为例。

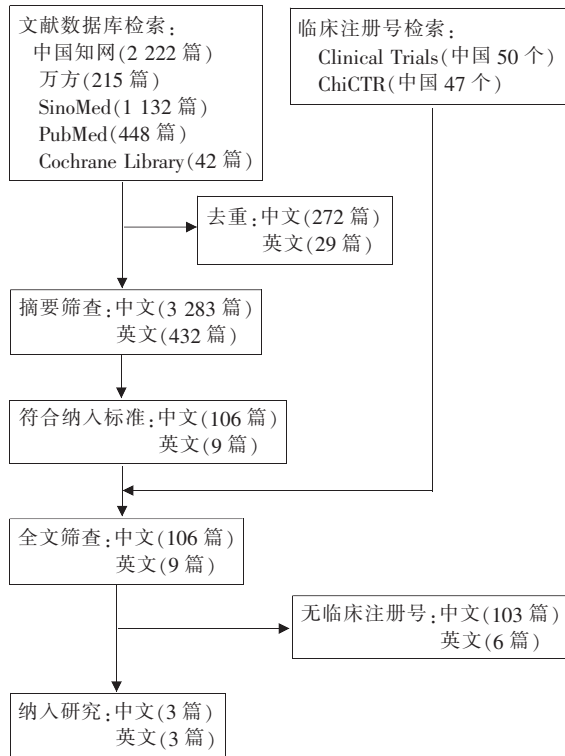


图 1 AD 的药物及非药物治疗检索策略

AD 的流行病学及疾病负担

按国际惯例,本文中的 AD 流行病学数据均以 AD 及其他痴呆为统计口径。据研究提示,AD 患者占 AD 及其他痴呆者的 63%~70%。2019 年,我国现存的 AD 及其他痴呆患病人数为 13 243 950 例;全国各省及直辖市(各省市)的 AD 及其他痴呆发病率为(56.47~207.08)/10 万,全国各省市的年龄标准化发病率为(96.28~117.32)/10 万。2019 年,我国 AD 及其他痴呆的患病率为 924.1/10 万,年龄标准化患病率为 788.3/10 万;死亡率为 22.5/10 万,年龄标准化死亡率为 23.3/10 万。总体特点为,我国的 AD 及其他痴呆患病率、死亡率略高于全球平均水平,且在女性中的相关数据高于男性,其中我国女性患病率(1 188.9/10 万)、死亡率(30.8/10 万)分别高于男性的患病率(669.3/10 万)、死亡率(14.6/10 万)。

一、1990 年至 2019 年我国 AD 及其他痴呆的疾病负担变化

1. 1990 年至 2019 年我国 AD 及其他痴呆的死亡原因顺位变化:2019 年,导致我国人群死亡的前 5 位疾病分别为脑血管疾病、缺血性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、肺癌和 AD。过去 30 年间,我国因 AD 导

致死亡的顺位从 1990 年的第 10 位上升至 2019 年的第 5 位,但 AD 的标化死亡率下降了 0.39%(见图 2)。

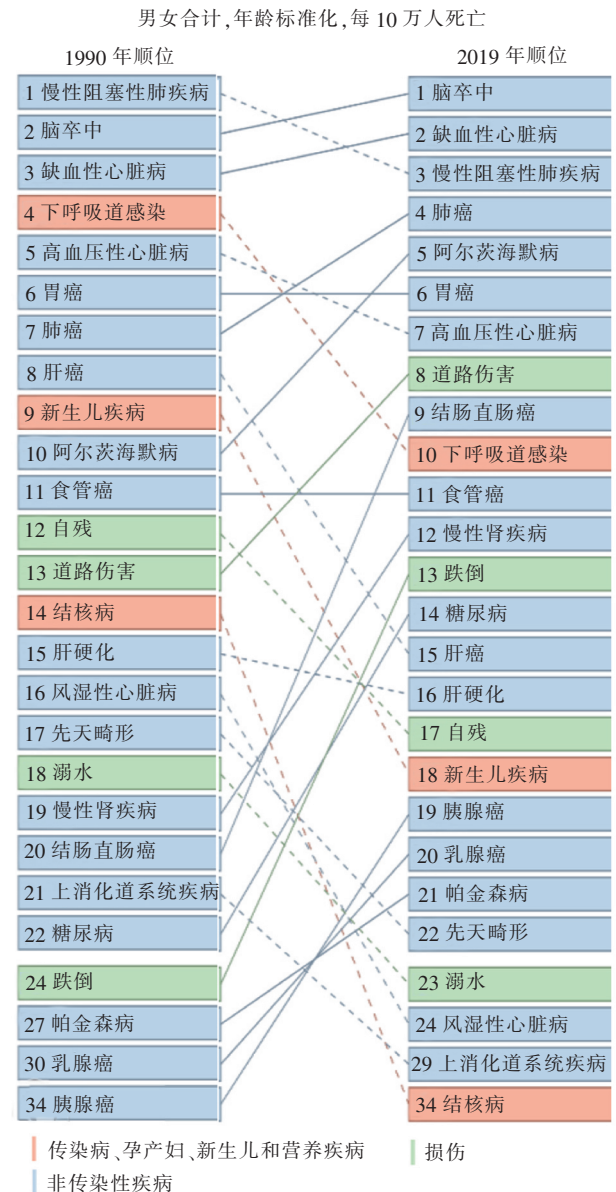


图 2 1990 年至 2019 年我国主要疾病死因顺位变化

2. 1990 年至 2019 年我国 AD 及其他痴呆的 DALY 顺位变化:1990 年至 2019 年间,我国 AD 及其他痴呆的疾病负担也从第 27 位快速上升至第 15 位,标化 DALY 率增长了 5.7%(见图 3)。

二、2019 年我国和全球的 AD 及其他痴呆的疾病负担比较

1. 我国和全球 AD 及其他痴呆的死亡情况比较:2019 年,全球因 AD 及其他痴呆导致的死亡人数达 1 623 276(407 465~4 205 719)例,其中我国因 AD 及其他痴呆导致的死亡人数为 320 715(76 156~843 371)例,占全球的 19.8%;全球 AD 及

其他痴呆的标化死亡率为 22.9/10 万 (5.8/10 万~59.2/10 万),我国为 23.3/10 万(5.7/10 万~61.3/10 万),略高于全球平均水平。

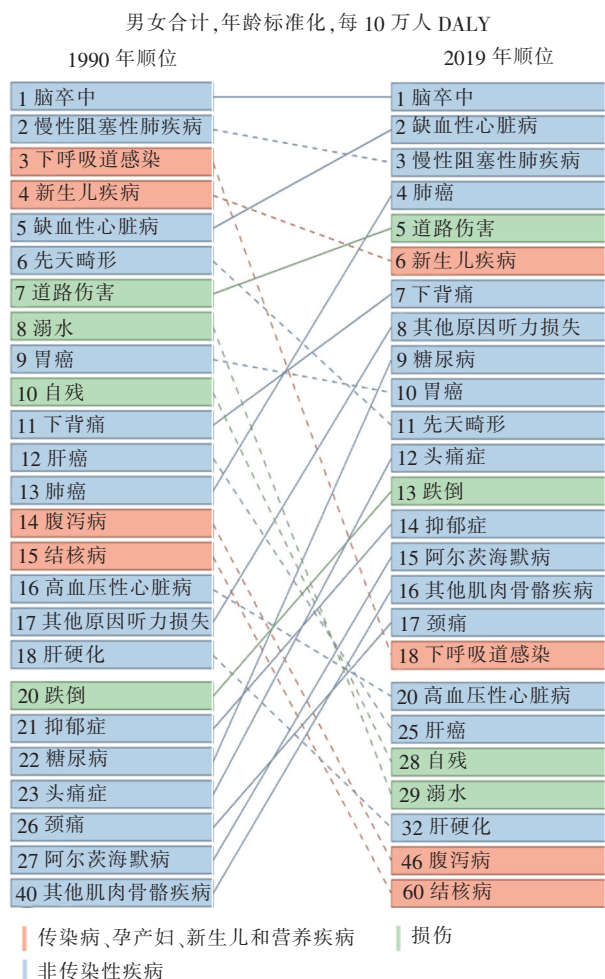


图 3 1990 年至 2019 年我国主要疾病 DALY 顺位变化

2. 我国和全球 AD 及其他痴呆患病情况比较: 2019 年, 全球现存的 AD 及其他痴呆患病人数达 51 624 193(44 276 969~59 021 502)例,其中我国现存的 AD 及其他痴呆患病人数为 13 143 950 (11 021 211~15 299 015) 例, 约占全球数量的 25.5%; 全球 AD 及其他痴呆的标化患病率为 682.5/10 万(585.2/10 万~782.7/10 万),我国为 788.3/10 万 (664.6/10 万~912.8/10 万),高于全球平均水平。

3. 我国和全球 AD 及其他痴呆的 DALY 比较: 2019 年, 全球 AD 及其他痴呆的疾病负担为 25 276 989 人年(11 204 523~54 558 243 人年), 其中

23.6%的负担来源于我国[5 977 040 人年(2 678 980~13 100 564 人年)]。全球 AD 及其他痴呆的标化 DALY 率为 338.6/10 万 (151/10 万~731.3/10 万),我国为 368.5/10 万(165.4/10 万~795.2/10 万),略高于全球平均水平。

三、2019 年我国 AD 及其他痴呆的死亡情况

1. 分性别的 AD 及其他痴呆死亡情况: 如表 1 所示, 2019 年我国因 AD 及其他痴呆导致死亡者中, 女性明显多于男性, 男性的死亡率为 14.6/10 万 (3.4/10 万~42.0/10 万), 女性的死亡率为 30.8/10 万 (7.3/10 万~80.2/10 万), 女性的是男性的 2 倍以上。年龄标化后, 女性的标化死亡率也高于男性 (24.9/10 万比 20.3/10 万)。

2. 不同分年龄组的 AD 及其他痴呆死亡情况: 分年龄组分析, 2019 年男性和女性的 AD 及其他痴呆死亡率和死亡数在 40 岁以上人群中均呈现随着年龄增加不断上升的趋势, 并均在 85 岁及以上年龄组人群中达到最高。其中, 男性在 85 岁以上年龄组的死亡数为 32 145 人, 死亡率为 945.4/10 万; 女性该年龄组的死亡数为 107 958 人, 死亡率为 1 385.0/10 万。各年龄组中, AD 及其他痴呆死亡率均表现为女性高于男性(见图 4)。

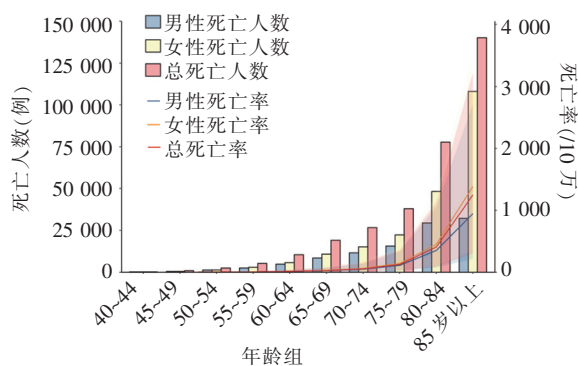


图 4 2019 年我国 AD 及其他痴呆的分年龄组死亡情况

3. 分省市的 AD 及其他痴呆死亡情况: 2019 年 AD 及其他痴呆粗死亡率较高的省市 (以下提及处, 市均为直辖市) 主要集中在沿海城市, 包括上海 (34.0/10 万)、重庆(32.1/10 万)、江苏(31.1/10 万)和浙江(30.1/10 万); 年龄标化后, 死亡率排在前 5 位的省市分别为天津(27.3/10 万)、河北(26.5/10 万)、重庆(25.3/10 万)、浙江(25.2/10 万)及四川(25.1/

表 1 2019 年中国 AD 及其他痴呆的死亡情况

性别	死亡人数(例)	死亡率(/10 万)	标化死亡率(/10 万)
男性	106 005(24 781~304 485)	14.6(3.4~42.0)	20.3(4.8~57.4)
女性	214 710(51 100~559 556)	30.8(7.3~80.2)	24.9(6.0~64.5)
合计	320 715(76 156~843 371)	22.5(5.4~59.3)	23.3(5.7~61.3)

10 万), 东北地区和部分华中地区的死亡率相对较低(见表 2)。

四、2019 年我国 AD 及其他痴呆的患病情况

1. 分性别的 AD 及其他痴呆患病情况: 如表 3 所示, 2019 年我国现存的 AD 及其他痴呆患病人数达 13 143 950(11 021 211~15 299 015)例, 其中男性患病率为 669.3/10 万(555/10 万~780.1/10 万), 女性患病率为 1 188.9/10 万(1 003.6/10 万~1 379/10 万), 女性患病率明显高于男性, 约为男性的 1.8 倍。年龄标化后, 女性的标化患病率仍显著高于男性(871.7/10 万比 663.9/10 万)。

2. 分年龄组的 AD 及其他痴呆患病情况: 2019 年男性和女性的 AD 及其他痴呆患病率和患病数在

40 岁以上人群中均呈现随着年龄增加不断上升的趋势, 且在 70~74 岁人群中呈快速上升。男性 80~84 岁年龄组人群达到最高, 患病数为 1 004 237 例, 患病率为 11 990.7/10 万; 女性 85 岁以上年龄组人群的患病人数达到最高, 为 2 277 864 例, 患病率为 29 222.2/10 万。各年龄组患病率均表现出女性高于男性的特征(见图 5)。

3. 分省市的 AD 及其他痴呆患病情况: 分省市分析(见表 3), 2019 年 AD 及其他痴呆患病率较高的省市主要集中在东北、华东及部分中部地区, 包括江苏(1 212.1/10 万)、上海(1 137.6/10 万)、吉林(1 081.4/10 万)、浙江(1 078.6/10 万)和辽宁(1 077.5/10 万)。年龄标化后, 患病率较高的地区主

表 2 我国各省、自治区及直辖市 AD 及其他痴呆疾病负担数据(/10 万)*

地区	患病率	标化患病率	死亡率	标化死亡率	YLL 率	标化 YLL 率	YLD 率	标化 YLD 率	DALY 率	标化 DALY 率
安徽	1 018.6	775.4	25.0	23.1	319.2	252.7	145.2	112.5	464.4	365.3
北京	865.5	717.0	22.2	20.5	267.3	223.3	124.4	103.9	391.7	327.2
重庆	1 227.7	794.4	32.1	25.3	410.9	277.2	173.5	114.6	584.4	391.8
福建	861.3	791.5	22.7	24.1	281.7	263.5	123.0	114.7	404.8	378.2
广东	801.5	845.5	19.2	22.7	229.9	245.5	114.8	122.3	344.7	367.8
广西	824.8	774.1	21.5	24.3	273.6	265.6	117.7	112.3	391.3	377.9
贵州	691.4	678.3	17.1	21.8	229.7	236.9	97.3	98.1	327.0	334.9
甘肃	777.1	767.6	18.1	24.2	252.7	264.4	109.0	111.2	361.7	375.6
海南	732.8	768.5	19.0	23.9	243.5	261.8	104.1	110.9	347.6	372.7
河南	956.6	889.3	18.0	20.7	230.8	223.1	135.4	128.7	366.2	351.8
河北	977.4	928.5	21.3	26.5	292.2	289.3	136.3	133.9	428.5	423.2
黑龙江	842.6	746.1	17.3	21.2	248.6	230.1	117.2	108.0	365.8	338.0
湖南	956.7	770.8	23.9	23.6	307.6	257.0	135.7	111.4	443.3	368.4
湖北	987.3	770.8	23.3	23.2	310.6	252.9	139.5	111.9	450.1	364.8
江苏	1 212.1	778.6	31.1	22.4	372.2	244.2	173.0	112.0	545.1	356.2
江西	611.2	624.9	16.5	20.9	215.7	228.3	86.5	90.6	302.3	318.9
吉林	1 081.4	882.4	19.3	20.5	262.9	222.5	152.2	128.5	415.1	350.9
辽宁	1 077.5	759.2	24.1	21.3	319.2	232.2	151.8	110.0	471.0	342.2
内蒙古	755.5	750.6	16.2	21.6	228.5	235.3	105.6	108.7	334.1	344.0
宁夏	589.5	776.7	13.4	24.4	192.6	267.6	82.3	112.7	274.9	380.3
青海	520.7	769.6	12.0	24.9	177.1	275.3	72.8	112.3	249.9	387.5
上海	1 137.6	799.9	34.0	24.7	390.0	273.7	163.1	115.5	553.1	389.2
山东	1 006.8	766.9	25.7	23.1	325.7	254.3	144.4	112.0	470.1	366.3
山西	690.2	707.0	18.8	24.9	253.9	271.1	97.3	102.8	351.2	373.9
四川	1 059.0	791.6	26.0	25.1	351.1	276.1	148.5	114.2	499.5	390.2
陕西	848.7	780.0	20.4	24.6	281.4	270.4	120.3	114.1	401.7	384.4
天津	902.3	803.3	25.3	27.3	327.2	297.7	128.1	116.8	455.3	414.5
新疆	510.3	736.5	12.1	24.4	178.2	270.3	70.9	106.7	249.1	377.0
西藏	383.0	761.8	8.5	21.7	123.9	247.6	53.5	110.5	177.4	358.2
云南	666.9	772.7	16.7	25.0	225.5	272.9	93.6	111.4	319.1	384.3
浙江	1 078.6	815.6	30.1	25.2	357.1	274.1	153.6	117.0	510.7	391.1
香港	1 585.2	711.8	61.1	24.2	616.3	272.0	233.8	103.6	850.1	375.6
澳门	948.7	799.0	26.6	21.2	286.1	236.2	136.3	116.4	422.4	352.5

* 未包括中国台湾

表 3 2019 年我国的 AD 及其他痴呆患病情况

性别	患病人数(例)	患病率(/10 万)	标化患病率(/10 万)
男性	4 851 110(4 022 835~5 654 001)	669.3(555~780.1)	663.9(555.7~769.5)
女性	8 292 840(7 000 733~9 619 121)	1 188.9(1 003.6~1 379.0)	871.7(736.7~1 012.6)
合计	13 143 950(11 021 211~15 299 015)	924.1(774.9~1 075.6)	788.3(664.6~912.8)

要集中在华北、华南及部分东北地区,排在前5位的省市分别为河北(928.5/10万)、河南(889.3/10万)、吉林(882.4/10万)、广东(845.5/10万)及浙江(815.6/10万)。

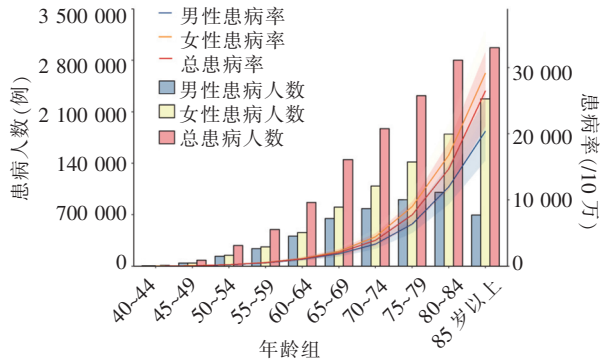


图5 2019年我国的AD及其他痴呆分年龄组患病情况

五、2019年我国AD及其他痴呆的YLL

1. 分性别的AD及其他痴呆的YLL:如表4所示,2019年我国AD及其他痴呆的YLL数达4 113 696人年(972 998人年~11 434 550人年),其中女性的YLL数明显多于男性;男性YLL率为212.4/10万人年(48.4/10万~603.1/10万),女性YLL率为369.0/10万(87.3/10万~1 018.6/10万),女性YLL率约为男性的1.7倍。年龄化后,女性的标化YLL率与男性相同,均为274.6/10万。

2. 分年龄组的AD及其他痴呆的YLL:2019年男性和女性的AD及其他痴呆YLL率和YLL数在40岁以上人群中均呈现随着年龄增加不断上升趋势,YLL率在75~79岁人群中呈快速上升。男性在80~84岁年龄组人群中YLL达到最高,YLL数为340 629人年,YLL率为4 067.1/10万;女性85岁以上年龄组人群中的YLL达到最高,为825 079人年,YLL率为10 584.7/10万(见图6)。

3. 分省市的AD及其他痴呆的YLL率:2019年,AD及其他痴呆YLL率较高的省市主要集中在华东及部分西南地区,包括重庆(410.9/10万)、上海(390.0/

10万)、江苏(372.210万)、浙江(357.1万)和四川(351.1/10万)。年龄化后,YLL率较高的地区主要集中在华北及西部地区,排在前5位的省市分别为天津(297.7/10万)、河北289.3/10万)、重庆(277.210万)、四川(276.1/10万)及青海(275.3/10万)(见表2)。

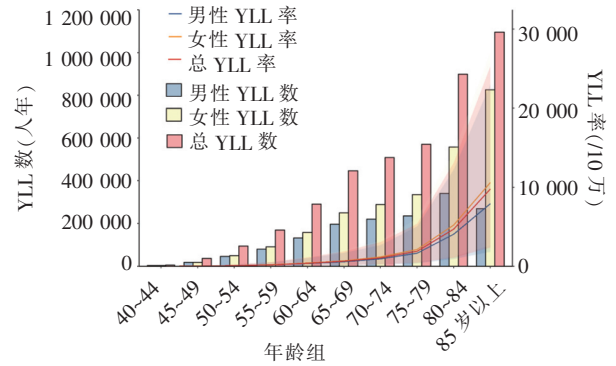


图6 2019年中国AD及其他痴呆的分年龄组YLL情况

六、2019年我国AD及其他痴呆的YLD

1. 分性别的AD及其他痴呆的YLD:如表5所示,2019年我国AD及其他痴呆的YLD数达18 633 44人年(1 312 518人年~2 518 524人年),女性YLD明显高于男性。男性YLD率为94.4/10万人年(66.1/10万~127.9/10万),女性YLD率为169.1/10万(118.7/10万~228.1/10万),女性数的约为男性的1.8倍。标化后,女性的标化YLD率也显著高于男性(125.2/10万比97.3/10万)。

2. 分年龄组的AD及其他痴呆的YLD:2019年男性和女性的AD及其他痴呆YLD率和YLL数均呈现随着年龄增加不断上升的趋势。其中,80~84岁人群与85岁及以上人群中的YLD数接近,YLD率在75~79岁人群中呈快速上升。男性80~84岁年龄组人群中的YLD数达到最高,为111 206人年,YLD率为3 270.7/10万;女性85岁以上年龄组人群中的YLD数达到最高,为352 324人年,YLD率为4 519.9/10万(见图7)。

表4 2019年我国AD及其他痴呆造成的YLL

性别	YLL数(人年)	YLL率(/10万)	标化YLL率(/10万)
男性	1 539 540(350 663~4 371 220)	212.4(48.4~603.1)	274.6(52.8~633.8)
女性	2 574 156(608 894~7 105 253)	369.0(87.3~1 018.6)	274.6(64.0~744.2)
合计	4 113 696(972 998~11 434 550)	289.2(68.4~803.9)	254.4(59.9~678.5)

表5 2019年我国AD及其他痴呆的YLD

性别	YLD数(人年)	YLD率(/10万)	标化YLD率(/10万)
男性	683 968(479 220~927 235)	94.4(66.1~127.9)	97.3(67.7~131.6)
女性	1 179 376(828 099~1 590 968)	169.1(118.7~228.1)	125.2(87.8~168.3)
合计	1 863 344(1 312 518~2 518 524)	131(92.3~177.1)	114.1(79.7~153.8)

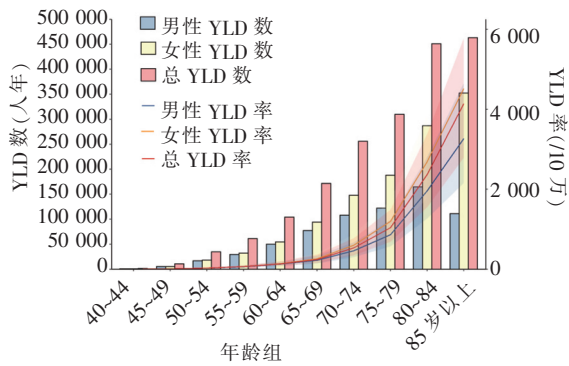


图 7 2019 年我国的 AD 及其他痴呆分年龄组 YLD 情况

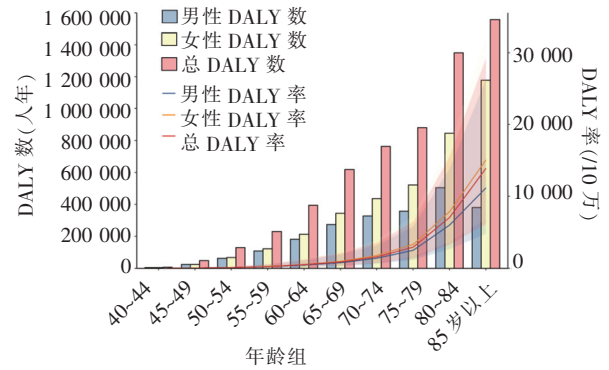


图 8 2019 年我国的 AD 及其他痴呆分年龄组 DALY 情况

3. 分省市的 AD 及其他痴呆的 YLD:2019 年, AD 及其他痴呆 YLD 率较高的省市主要集中在华东及部分西南地区,包括重庆(173.5/10 万)、江苏(173.0/10 万)、上海(163.1/10 万)、浙江(153.6/10 万)和吉林(151.8/10 万)。年龄标化后, YLD 率较高的地区主要集中在华北、华南及部分东北地区,排在前 5 位的省市分别为河北(133.9/10 万)、河南(128.7/10 万)、吉林(128.5/10 万)、广东(122.3/10 万)及浙江(117.0/10 万)(见表 2)。

3. 分省市的 AD 及其他痴呆的 DALY 率:分省市分析,2019 年 AD 及其他痴呆 DALY 率较高的省市主要集中在部分西南及华东地区,包括重庆(850.1/10 万)、上海(584.4/10 万)、江苏(553.1/10 万)及浙江(545.1/10 万);年龄标化后, DALY 率较高的地区主要集中在部分华北、西南及华东地区,排在前 5 位的省市分别为河北(423.2/10 万)、天津(414.5/10 万)、重庆(391.8/10 万)、浙江(391.1/10 万)及四川(390.2/10 万)(见表 2)。

七、2019 年我国 AD 及其他痴呆的 DALY

AD 的临床诊断

1. 分性别的 AD 及其他痴呆的 DALY: 如表 6 所示,2019 年我国 AD 及其他痴呆的 DALY 数达 5 977 040 人年(2 678 980~13 100 564 人年),其中,31.2%是由伤残导致的疾病负担,68.8%是由过早死亡造成的疾病负担。女性的 DALY 率明显高于男性,男性 DALY 率为 306.8/10 万人年(135.3/10 万~704.3/10 万);女性 DALY 率为 538.1/10 万(246.7/10 万~1154.7/10 万),约为男性的 1.8 倍。年龄标化后,女性的 DALY 率仍显著高于男性(399.9/10 万比 321.3/10 万)。

一、神经影像学检查

2. 分年龄组的 AD 及其他痴呆的 DALY: 2019 年,男性和女性的 AD 及其他痴呆 DALY 率和 DALY 数均呈现随年龄增加不断上升的趋势, DALY 率在 75~79 岁人群中呈快速上升。男性 80~84 岁年龄组人群中 DALY 达到最高, DALY 数为 505 000 人年, DALY 率为 6 029.7/10 万;女性 85 岁以上年龄组人群中 DALY 数达到最高,为 1 177 403 人年, DALY 率为 15 104.6/10 万(见图 8)。

1. 临床常用的 AD 影像学检查方法: 当前,临床 AD 诊断主要采用磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和计算机断层成像 (computed tomography, CT) 检查。因 MRI 对脑组织的成像更清晰而被作为首选检查,常用序列包括 T1 加权成像、T2 加权成像、液体衰减反转恢复序列成像 (水平位+海马冠状位)、扩散加权成像等^[14]。对于因体内金属异物、幽闭恐惧症等原因无法行颅脑 MRI 检查者,则推荐用多层 CT 薄层扫描代替^[15]。目前,静息态及任务态功能 MRI 仅用于 AD 脑网络机制的临床研究,还无法真正用于 AD 的临床诊断。

2. 分子影像学检查方法:2018 年,美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会发布了 AD 研究框架,亦即 A/T/N 框架^[16],明确了正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography,

表 6 2019 年我国的 AD 及其他痴呆 DALY

性别	DALY 数(人年)	DALY 率(/10 万)	标化 DALY 率(/10 万)
男性	2 223 508(980 860~5 104 972)	306.8(135.3~704.3)	321.3(141.1~744.4)
女性	3 753 532(1 720 507~8 054 393)	538.1(246.7~1 154.7)	399.9(184.2~860.7)
合计	5 977 040(2 678 980~13 100 564)	420.2(188.3~921.1)	368.5(165.4~795.2)

PET) 技术在 AD 前临床阶段到痴呆阶段全过程诊断中的重要作用。根据所标记物质的不同,AD 相关的 PET 检查主要包括 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β)-PET、Tau-PET、氟代脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG)-PET。目前,一方面考虑 PET 检查费用昂贵且尚未纳入医保,相应的靶向药物仍然稀缺^[17]。另一方面,鉴于国内具有 A β -PET、Tau-PET 检查能力的医院为数不多,因此该项检查的临床应用在国内较为局限,能否广泛应用于临床亟需卫生经济学综合评估其成本及效益。

(1)A β -PET:A β -PET 因其可以显示 AD 的关键致病蛋白——A β 在脑中的分布情况,并进行半定量评价,而显得尤为重要。该检查常用的示踪剂有 ¹¹C-匹兹堡化合物、氟[18F]贝他吡(又称 ¹⁸F-AV-45,目前在国内应用最为广泛)^[18]、氟[18F]贝他苯^[19]、氟[18F]美他酚。研究显示,A β -PET 阳性诊断 AD 的灵敏度可达 80%~100%,特异度 66%~96%^[20],因此其临床应用可显著提高 AD 诊断的准确性和医生的信心。然而,随之而来的是披露 A β -PET 结果过程中无法避免的伦理学问题,即如何向检查阳性的非痴呆受检者及家属解释 A β 沉积的结果。为此,郭启浩等^[21]组织制定了一套规范化、标准化的 A β -PET 结果披露流程,以期最优化疾病干预效果,同时最小化对受检者的不利影响。

(2)Tau-PET:Tau-PET 针对的是病理性错误折叠的 Tau 蛋白。经典遗忘型 AD 患者的 Tau 蛋白分布遵循从内嗅皮质进展到新皮质的 Braak 模式^[22]。Tau-PET 检查常用的示踪剂 Flortaucipir (18F) 已于 2020 年获得美国食品药品监督管理局批准上市^[23]。值得注意的是,我国首个 Tau 蛋白示踪剂产品 ¹⁸F-APN-1607^[24-25](苏州新旭医药)已于 2020 年 11 月获得国家药品监督管理局的批准,现已进入 III 期临床试验。

(3)FDG-PET:该检查可评估脑内的葡萄糖代谢水平,而 AD 患者的特征性改变多为后扣带回和额顶叶代谢减退,并随病程进展逐渐累及额叶^[26]。相关 PET 研究显示,在认知功能正常的健康人群中,发现脑内 A β 高负荷,结合内嗅皮层 FDG 代谢水平降低的特征,则可以更好地预测其是否处于 AD 临床前阶段^[27],为疾病的早期干预提供可能。但 FDG-PET 检查缺少特异性,目前倾向于推荐将其用于 AD 的鉴别诊断(AD 与额颞叶痴呆)及非典型 AD (后皮层萎缩综合征、额叶变异型 AD)的诊断。目前,FDG-PET 检查在 AD 的临床诊断中使用较为广泛。

二、神经心理测评

神经心理测评通常是由具有一定资质的神经心理评估师或相关专业人员,按照主诊医师的要求对患者进行测试。针对 AD 潜在患者的测评包含认知评估以及非认知评估,以反映疾病的状态及进展,同时有助于指导临床用药^[28]。目前在国内记忆门诊可以常规开展的 AD 神经心理测评如下。

1. 认知功能临床筛查:在 AD 患者就诊前或候诊中,部分记忆门诊推荐采用 AD8 痴呆早期筛查(AD-8)量表进行快速筛查。目前国内记忆门诊常用的认知功能筛查及检测量表有简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知功能评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)和 Addenbrooke 认知功能检查(Addenbrooke cognitive examination III, ACE-III)^[29-31]。MMSE 操作简单,我国各级医院用其来评估患者的认知功能及精神状态,目前较常用的是张明园教授汉化的版本。MMSE 对测试者要求不高,故其使用范围极广,但其对于处于痴呆早期的患者识别灵敏度较差(21%~54%),对于怀疑处于痴呆早期的患者,则有必要使用 MoCA 量表及 ACE-III 量表进一步评估。

ACE-III 量表测评的是注意力、记忆力、语言流畅性、语言和时空间 5 个特定认知功能,其鉴别早期痴呆及痴呆阶段患者的准确率较高,还可鉴别额颞叶痴呆。ACE-III 量表中文版本由王刚、黄越等汉化,并首次建立了中国人群常用模型^[32]。

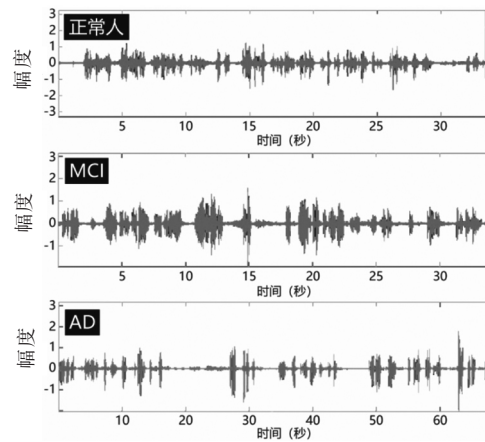
MoCA 量表强化了对受检者执行功能以及注意力的评估,对痴呆早期患者的诊断灵敏度较高(67%~100%)。MoCA 量表被汉化为北京版、长沙版、广州版、中国香港版及中国台湾版,共 5 个版本。各个版本的量表测试内容大致相同,但都依据各地区的文化习俗差异做了一定的修改。目前,5 个版本的 MoCA 量表均在临床实践中使用,尚存在统一的问题。同时考虑到 MoCA 量表中文字相关任务对低教育水平人群适用性不佳,有研究者将此任务取消,并做了一定修改而改良为 MoCA 基础版(MoCA basic)量表。国内由郭起浩等汉化的 MoCA-B 量表目前也在临床广泛使用^[33]。其他类型的认知评估量表(包括学习记忆、语言、执行功能、视空间、注意力等)在部分记忆门诊以成套量表的形式应用,对轻中度 AD 患者进行检测,并推荐以标准认知评估报告的形式呈现(参照《痴呆与认知障碍神经心理测评量表手册,第四章》)^[34]。我国所有量表的应用与国际同步。

2. 非认知评估:非认知评估涉及患者的非认知症状和日常生活能力,常用的量表有老年抑郁量表(geriatric depression scale,GDS)、神经精神量表(neuropsychiatric Inventory,NPI)和日常生活力量表等^[33]。认知障碍患者因记忆遗忘,逐渐丧失日常生活所需技能。日常生活力量表评估患者的如厕、进食、穿衣、梳洗、行走、洗澡这 6 项生活必需功能,以了解患者是否需要他人额外照料。老年人因记忆力衰退常伴随有抑郁及焦虑情绪,早期识别情绪改变有助于临床医师及时对其进行心理疏导,必要时可给予少量的抗抑郁和(或)抗焦虑药物干预,以改善患者的生活质量。GDS 和 NPI 是临床常用量表,能在短时间内完成,提供患者精神状态的信息。

3. 新型电子化诊断工具:计算机化认知测试可分为移植型、研究型 and 调试型。移植型是指将纸质测试内容移植到计算机中,不涉及内容和方法上的改变。研究型则无纸质版参考,而是根据神经心理学研究中发现的对认知障碍有预测作用的认知内容重新设计而成。调试型的特点是使用计算机工具来修改原有测试管理的数量、内容和逻辑等,从而提高测试的信效度和准确度。

与传统纸质测试相比,计算机化的认知筛查具有诸多优点。一是改变了测试的形式,减少了多种偏倚,如受试者在面对医师时所产生的心理压力而造成的偏倚^[32],以及将纸质量表结果输入到电脑中时造成的人工测量偏倚,计算机通过实时记录回答和自动计算分数并产生报告,能够为测试者提供可靠、有效的信息。二是计算机化的认知筛查工具的受众更为广泛。在测试开始之前,计算机动态演示测试过程,因此即使文化程度较低的老人也能够看懂测试说明;对于肢体障碍的受试者,也可以采用识别技术与计算机进行交互。三是计算机可通过虚拟现实等技术,沉浸式模拟日常生活情景,一方面,比纸质测试更具趣味性,老人接受度高;另一方面,由于更为真实,筛查结果也更准确^[34]。四是计算机化的认知筛查测试可以移植,便于携带管理和大范围推广,适用于不同的环境,增加了偏远地区医疗机构对认知筛查的可及性;对测试人员的专业性要求也大幅度降低,减少了相关的人力成本。五是计算机技术可引入时间变量。时间是认知障碍一个非常重要的判断变量,在人工测试或是纸质测试中,对时间的记录(如答题时间),易产生较大偏倚,而计算机能够实时记录并将其纳入评估标准中,使筛查结果更具有准确性^[35-36]。

国内目前已有商业化的电子化神经心理评估工具,但还未能真正广泛用于临床。部分学者也进行了相关临床研究,如针对 AD 患者多合并语言功能障碍,且语言传统纸笔式检测量表应用局限性较强的特点,上海交通大学医学院王刚团队研发了诊断语言测试的语音识别软件用于诊断 MCI 及早期 AD 患者(见图 9),并提出言语沉默片段(停顿时间比)可作为诊断的潜在标志物^[37]。



MCI:轻度认知障碍(mild cognitive impairment);AD:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)。

图 9 王刚团队自主研发语音软件对 AD 及 MCI 患者鉴别的典型结果

但计算机化的认知筛查也存在如下不足。因为其技术特征,对于没有接触过计算机的老年人来说接受度较低,且筛查结果可能受到计算机因素,如软件、安装等的影响。更重要的是,计算机筛查的结果同样会出现漏诊或误诊的情况,误诊会增加老人的心理压力,并导致不必要的检查,而漏诊则会使患病的老人错失治疗的机会。因此,不能单纯依靠计算机筛查的结果作出诊断,最终诊断还是应基于临床结果。

三、体液标志物

理想的 AD 体液标志物应具有较高的诊断灵敏度和特异度(一般大于 80%),能够反映 AD 病程发展中的病理生理特点,同时又需要兼顾良好的临床可实践性,现有脑脊液、血液和尿液 3 个来源。

1. 脑脊液标志物:目前,国内有条件的记忆门诊已经对拟诊 AD 的患者常规进行脑脊液的 A β 、总蛋白(T-tau)和磷酸化蛋白(P-tau)检测。但与国外记忆门诊不同的是,国内患者需要入院行腰椎穿刺脑脊液检查,而无法直接在门诊完成检查。

(1)A β 相关标志物:脑脊液 A β 生物标志物主要包括 A β 42 和 A β 40。区分 AD 患者与认知正常人时,部分第三方临床检测机构提出 A β 42 最佳临界

值为 976.6 pg/mL,其灵敏度和特异度可达 92.2%和 80.9%。临床酶联免疫吸附试验法检测结果显示,脑脊液 A β 42<550 pg/mL 时即提示存在淀粉样病变,551~650 pg/mL 则提示有可疑病变。特别是在早期 MCI 患者中,脑脊液 A β 42 诊断 AD 的平均灵敏度超过 80%,特异度在 60%左右^[38],可以在一定程度上早期预测 AD 的发生。A β 40 水平在 AD 患者脑脊液中往往不变或仅有轻度升高,其单独作为诊断标志物的价值有限。但大量研究证实,A β 42/A β 40 比值降低对于鉴别 AD 与其他神经疾病有很好的灵敏度和特异度,弥补了 A β 42、A β 40 单独用于预测和诊断 AD 的不足。

(2)Tau 蛋白相关标志物:脑脊液 Tau 蛋白作为诊断 AD 的生物标志物,于 2014 年被纳入国际工作组的诊断标准中。脑脊液中 Tau 蛋白增多提示 AD 患者大脑中轴索退行性变和神经原纤维缠结的改变。在 AD 患者中,脑脊液 T-tau 的含量增加约 300%,其诊断灵敏度达到 80%~90%^[39]。然而,T-tau 是从整体反映大脑皮质轴索的损害,在路易体痴呆、卒中、脑创伤和克雅病中也可见 T-tau 升高,故其鉴别 AD 与其他神经系统疾病的特异度不高^[40]。相较于 T-tau,脑脊液 P-tau 升高更能反映 AD 的病理变化,即脑内神经原纤维缠结形成,在 AD 诊断中更好的灵敏度(81%)和特异度(47.5%)^[41]。目前已经发现有 30 多个 Tau 蛋白磷酸化表位,研究比较多的有 P-tau181、P-tau199、P-tau217、P-tau231,其中 P-tau217 能较好反映 AD 病程的变化过程,其水平升高,反映患者病情由 MCI 向 AD 进展,并伴有认知能力迅速下降。有报道指出,脑脊液 P-tau217 相较于 P-tau181 能更灵敏地诊断 AD^[42]。在诊断 AD 时,联合应用并综合考虑 A β 42、A β 42/A β 40 比值、T-tau 和 P-tau181 等脑脊液标志物水平,能够获得更高的准确率和特异度^[38]。

2. 血液学标志物:尽管脑脊液生物标志物对疾病预测的准确率较高,但因其为侵入性检查,故而限制了其临床运用。目前,国内临床尚无血液学标志物诊断 AD 的统一临界值。血淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、A β 和 Tau 蛋白^[43]等 AD 标志物,在临床研究中展现出不错的应用前景,同时也要注意对这些指标异常值的定义。

(1)一般指标:认知障碍可能是由代谢、感染、中毒等因素导致,对于首次就诊的认知障碍患者需常规进行血液学检测,包括血常规、生化指标、甲状腺功能、叶酸、维生素 B₁₂、梅毒抗体等指标检

测,以明确病因、危险因素和有无伴随疾病。

(2)A β 相关标志物:血浆总 A β 或 A β 42 水平在家族性 AD 患者中增高;在散发性 AD 患者中表现为早期增高,而随着患者出现明显认知障碍,其血浆 A β 42 水平及 A β 42/A β 40 比值均下降。同时,相较于 A β 42 或 A β 40,A β 42/A β 40 比值在预测正常人向 MCI 或 AD 转化中更有价值,故 A β 42 或 A β 40 尚不单独用于诊断 AD,可以联合检测以辅助评估 AD 的进展和监测疗效^[38]。

(3)Tau 蛋白相关标志物:血浆 P-tau181 及 P-tau217 在 AD 的临床研究中也表现出了较好的诊断价值,有望作为潜在标志物纳入未来的 AD 诊断标准。依据阿尔茨海默病神经成像倡议,2020 年有研究通过纵向数据研究了血浆 P-tau181 在散发性 AD 疾病谱中的自然变化过程,发现血浆 P-tau181 分别在脑脊液检查和 PET 检查发现 A β 异常后的 6.5 年和 5.7 年达到异常水平,而患者在 A β 出现沉积后多年(甚至几十年)才会发生明显的神经变性和认知能力下降,故血浆 P-tau181 也可作为 AD 痴呆前阶段的新型诊断和筛查的指标。同时该研究还发现,血浆 P-tau181 还可用于跟踪监测 AD 中晚期神经变性和认知衰退^[44]。血浆 P-Tau217 在 AD 早期脑内尚未检测到 Tau-PET 阳性时,即可出现升高,有望作为早期 AD 的病理学标志物。

3. 其他体液标志物:AD 体液标志物检测呈现高灵敏度、高特异度、早期预测的趋势特点。目前仍有许多有潜力的体液标志物在临床研究中。Jia 等^[45]的研究验证了外周血神经源性外泌体突触蛋白可以作为在认知障碍出现前 5~7 年预测 AD 和 MCI 的生物标志物;尿液中 AD7C 神经丝蛋白作为 AD 标志物,小样本研究显示其诊断灵敏度(89.3%)和特异度(84.7%)均较高^[46],且有着无创、简便获取的优点,但其诊断价值仍需进一步临床实验证据支持。此外,血浆神经丝轻链(NFL)、蛋白酶 C1 抑制剂、纤维蛋白原 γ 链、脑脊液 A β 裂解酶 1、人类软骨糖蛋白 39(YKL40)^[43]等也都是潜在的 AD 标志物,有待更进一步验证。

四、基因检测

目前,国内临床上并非对所有 AD 患者都推荐进行基因检测。对于 AD 及相关认知障碍的基因检测目的、方法和结果解读还存在很多问题和混淆。车向前等^[47]就 AD 及相关认知障碍基因检测的临床策略进行了全面阐述,以使 AD 及相关认知障碍基因检测更加规范、合理和有效,从而真正有助于临

床诊断和治疗。

AD 作为最常见的痴呆类型, 家族性 AD 数量较少, 仅占 5% 左右, 而其中常染色体显性遗传的早发 AD 又仅占所有病例的 1%。目前研究较多且已被证实的 AD 致病基因有早老素 1 (presenilin 1, *PSEN1*) 基因、早老素 2 (presenilin 2, *PSEN2*) 基因、淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, *APP*) 基因, 其中 *PSEN1* 基因突变最为常见, 而 *PSEN2* 基因突变则相对罕见^[48]。*PSEN1* 突变的 AD 患者平均发病年龄比 *APP* 突变患者发病年龄更早, 行为异常、语言功能受损、计算障碍等更易发生。*PSEN2* 突变的 AD 患者发病年龄更大, 易出现幻觉。另外研究还发现, 有超过 30 个基因位点的突变能够增加 AD 患病风险, 单独一个致病基因位点突变往往并不发病, 更多的是多个基因位点共同突变致病。载脂蛋白 *Eε4* 是作为易感基因, 其突变与晚发型 AD 和散发型 AD 相关, 也是 MCI 向 AD 转化的危险因素^[49]。载脂蛋白 *Eε4* 基因杂合子携带者的 AD 患病风险增加 2~4 倍, 而纯合子携带者的 AD 患病风险更高, 可以增加 8~16 倍^[50]。

目前国内临床开展应用较多的有载脂蛋白 *E4* 基因分型, *E4* 纯合子及杂合子携带者占 20%~30%, 但该阳性结果 (*E4* 纯合子及杂合子) 并不代表 AD, 仅能提示 AD 发病风险较高; 而据临床表型对候选基因进行筛查有助于提高检出率, 无论患者的发病年龄早晚, 有痴呆家族史的 AD 患者都推荐行基因检测。家族史结合 AD 发病年龄和临床表型是预测有害基因变异的重要预测因子。

鉴于 AD 的临床表型和基因型具有多样性, 对常染色体显性遗传 AD 家系推荐使用基因 Panel 或全外显子组测序和全基因组测序检测^[47]。

五、正在进行的 AD 临床诊断试验

无论是神经影像学诊断, 还是神经心理及体液诊断, 目前都还无法完全满足早期、快速诊断 AD 的需求, 尤其是外周血及脑脊液生物学标志物检测。目前有部分 AD 生物标志物已顺利进入国内临床试验阶段, 正在或即将进行诊断效能和特异性验证, 其中具有代表性的包括经典型瞬时受体电位通道 6 (transient receptor potential canonical 6, *TRPC6*) 核酸扩增检测试剂盒和 Elecsys 脑脊液免疫检测试剂盒。

TRPC6 核酸扩增检测试剂盒 (荧光 PCR 法) 基于王以政团队的原创发现, 主要采用检测人外周血中 *TRPC6* 基因转录 mRNA 水平, 对 AD 进行辅助

诊断。前期的基础研究表明, 在 AD 的细胞模型和小鼠模型中, *TRPC6* 可特异性结合 APP, 以阻止 APP 被 γ 分泌酶切割, 能够减少 $A\beta$ 产生^[51]。一项纳入 229 例 AD 患者、70 例 MCI 患者以及 359 名对照者的研究证明了, 在脑部 $A\beta$ 阳性的 AD 患者和 MCI 患者的外周血白细胞中 *TRPC6* mRNA 水平都显著低于正常对照者^[52-53]。目前该诊断性临床试验正在 6 家不同的医疗机构中开展, 纳入约 1 103 例患者。

Elecsys 脑脊液免疫检测试剂盒通过对脑脊液中 β 淀粉样肽 (1~42)、P-tau 蛋白 (181P)、T-tau 蛋白浓度的单独或者组合检测对 AD 进行辅助诊断。该试剂盒已在欧盟上市并且被认为是“有突破性的设备”。在前期的研究中, Elecsys 脑脊液检测与 PET 检测结果间的一致性高达 90%; BioFINDER ($n=277$) 队列研究结果显示, 在多种生物标志物组合诊断中 P-tau181/ $A\beta$ 42 比值的诊断效能较 $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 比值更优^[54], 且 P-tau181/ $A\beta$ 42、T-tau/ $A\beta$ 42 比值也优于单一标志物 $A\beta$ 42, 与 $A\beta$ -PET 检查结果间的一致性达到 95%^[55]。从已披露的全球多中心数据来看, 该检测试剂盒能够在早期识别认知下降的患者, 并能够有效识别高风险认知能力下降的 MCI 患者^[56], 是预测 MCI 转化为 AD 的有效方法^[57]。该检测试剂盒目前正在国内申报进行多中心的临床试验, 拟入组 200 例患者, 目前还在启动过程中。

AD 的治疗及相关临床试验

一、已上市的 AD 治疗药物

截至目前, AD 的治疗手段主要分药物治疗和非药物治疗两类。药物治疗包括改善认知症状治疗和控制精神行为症状治疗。

国内已上市用于改善认知症状的药物包括胆碱酯酶抑制剂 [多奈哌齐、利斯的明 (卡巴拉汀)、加兰他敏、石杉碱甲]、N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体拮抗剂 (盐酸美金刚)、银杏叶提取物片及 2019 年获批的新药甘露特钠胶囊。

精神行为症状治疗药物主要包括非典型抗精神病药和 5-羟色胺类药。其中, 多奈哌齐、利斯的明、石杉碱甲、银杏叶提取物片、盐酸美金刚已纳入医保范围。美国食品药品监督管理局于 2021 年 6 月 7 日批准上市用于治疗 AD 源性 MCI 及轻度 AD 的 $A\beta$ 靶向单抗 Aducanumab 有望在我国海南博鳌乐

城国际医疗先行区使用。

甘露特钠胶囊(商品名:九期一)和单克隆抗体 Aducanumab(商品名:Aduhelm)是自 2003 年美金刚上市以来批准上市的 2 种新药^[58-60]。甘露特钠胶囊于 2019 年 11 月在我国上市,用于轻度至中度 AD 患者。它是中国原创首个靶向脑-肠轴的 AD 治疗新药,突破传统药物单一靶点,其可能通过减轻肠道菌群的失调和神经性炎症从而改善认知功能障碍^[61-62]。Aducanumab 是特异性靶向 Aβ 的单克隆抗体,也是迄今为止首个精准清除 Aβ 蛋白的治疗方法^[63]。但与甘露特钠一样,该药从研发到上市阶段始终充满争议^[64-66]。此外,利斯的明透皮贴剂(商品名:金斯明)于 2020 年获批准治疗轻、中度 AD。一项为期 24 周的随机双盲对照临床试验提示,利斯的明透皮贴剂(9.5 mg/d)与利斯的明胶囊(每日 2 次,12 mg/d)对 AD 患者有等效的认知功能改善,而且不良反应较小^[67]。

目前已上市临床常用 AD 治疗药物见表 7。

二、AD 临床药物试验及非药物试验

近年来抗 Aβ、靶向 Tau 蛋白、神经保护疗法、抗氧化、抗炎、金属离子螯合治疗、降糖药物、降脂药物、雌激素和中医药治疗等在 AD 治疗中仍处于研究、探索阶段。非药物治疗方法主要包括认知干预、运动疗法和物理治疗等。此外,干细胞移植技术的发展也为 AD 治疗提供新途径。自 2019 年以来的国内临床试验相关进展如下。

截至 2021 年 8 月,我国已进行临床试验注册的 AD 治疗项目共计 97 项,自 2019 年 1 月以来,新注册项目有 41 项(见图 10、11)。新注册项目中,除改善 AD 临床症状药物(如胆碱酯酶抑制药物、神经递质类药物)试验以外,主要为抗 Aβ 治疗、神经调控治疗、中医疗法和干细胞疗法等试验。

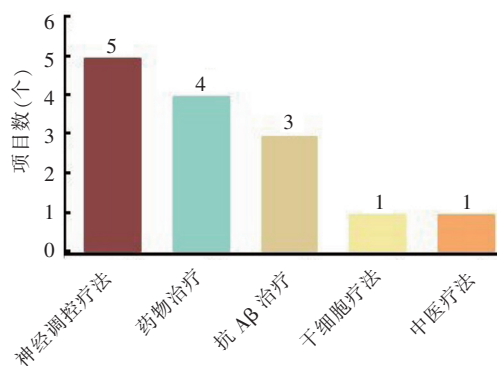


图 10 临床试验新注册项目

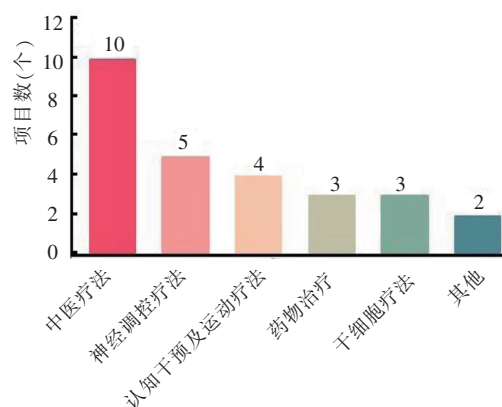


图 11 ChiCTR 新注册项目

1. 抗 Aβ 治疗: 抗 Aβ 治疗包括 Aβ 免疫疗法和分泌酶抑制剂治疗。Aβ 免疫疗法是目前最令人关注的 AD 治疗方法之一。已有 3 种靶向 Aβ 单克隆抗体进入国内临床试验,分别为 SHR-1707、Lecanemab 和 Gantenerumab。SHR-1707 是首款国内研发的靶向 Aβ 单克隆抗体,于 2021 年 3 月批准进入 I 期临床试验(注册号 NCT04973189)。Lecanemab 和 Gantenerumab 均已进入 III 期临床试验。Lecanemab II 期临床试验结果显示,在 18 个月核心期(18 个月)和开放延长期(最长 60 个月)中,血

表 7 国内已上市的临床常用的 AD 治疗药物^[58]

药物类型	通用名	适应症	给药途径	每日剂量(起始剂量;推荐剂量)
胆碱酯酶抑制剂	石杉碱甲	轻中度 AD	口服	0.1~0.2 mg, 每日 2 次
	多奈哌齐	轻中度 AD	口服	起始 5 mg, 每日 1 次; 10 mg, 每日 1 次
	利斯的明(卡巴拉汀)	轻中度 AD	口服	重酒石酸卡巴拉汀胶囊 1.5 mg, 每日 2 次; 6 mg~12 mg, 每日 2 次
			贴片	利斯的明透皮贴剂起始 4.6 mg(5 cm ²)/24 h; 9.5 mg(10 cm ²)/24 h
	加兰他敏	轻中度 AD	口服	起始 4 mg, 每日 2 次; 12 mg, 每日 2 次
NMDA 受体拮抗剂	盐酸美金刚	中重度 AD	口服	起始 5 mg, 每日 1 次; 10 mg, 每日 2 次
其他	甘露特钠胶囊	轻中度 AD	口服	450 mg, 每日 2 次
	银杏叶提取物片	轻中度 AD	口服	40 mg~80 mg, 每日 2 次
	联合用药 (如多奈哌齐+盐酸美金刚)	中重度 AD	口服	盐酸美金刚(10 mg 每日 2 次), 合用盐酸多奈哌齐(10 mg, 每日 1 次)

浆 A β 42/A β 40 比值可反映其对脑 A β 清除率的影响,持续给药有利于维持 Lecanemab 的治疗效果^[69]。而 β 分泌酶裂解酶抑制剂 Lanabecestat 因试验结果提示其无法减缓早期 AD 患者认知功能下降,而宣告 III 期临床试验失败。研究发现组间主要或次要疗效指标差异不显著,且与安慰剂组相比,服用 lanabecestat 组患者中发生精神不良事件、体重减轻和发色改变的比例更高。

2. 神经调控治疗:将神经调控治疗应用于治疗 AD 是国内近年来发展较快的领域,其分为侵入性脑刺激和非侵入性脑刺激。侵入性脑刺激包括深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)和侵入性迷走神经刺激等;非侵入性脑刺激主要有重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)和非侵入性迷走神经刺激等。研究发现,持续 6 个月的每日 tDCS 刺激可以改善 AD 患者的认知功能^[70];重复经颅磁刺激对 AD 患者的认知功能障碍、情感障碍、记忆衰竭和失语症均有所改善^[71]。目前 tDCS、经颅交流电刺激、DBS 等相关注册临床试验已完成或正在进行中。但是,研究方案是否经同行评议及注册、研究设计、研究实施、患者纳入标准及样本大小等诸多因素均可导致结果的不一致。

3. 干细胞治疗:目前多项动物体内外实验结果表明,干细胞可以填补 AD 丢失的神经元,为 AD 治疗提供新思路^[72]。现已在国内开展临床试验的主要是脐带间充质干细胞治疗。与其他干细胞相比,脐带间充质干细胞的自我更新及分化能力更强,致瘤性和免疫原性更低。已注册并正在进行临床试验有 2 项人源神经干细胞治疗(经鼻滴注人源性神经干细胞,负责人分别是吴景文和肖世富)研究及一项异体人源脂肪间充质干细胞外泌体(ahaMSCs-Exo)治疗 AD(负责人为王刚)研究。但目前临床在如何消除移植后免疫反应、提高存活率等方面仍面临巨大挑战,未来临床研究应加强安全性考虑,并探索最佳的干细胞来源及输送方法。

4. 中医药治疗:已有研究发现,恒清 II 号方对 AD 患者的认知功能有改善,其可能通过降低 AD 患者血清 APP、A β 1-42、Cys C、Hcy、IL-1、IL-6 及 IL-10 水平来发挥作用^[73]。目前正在注册临床试验的中药有 5 种,分别为五加益智颗粒、养血清脑丸、棉花总黄酮片、泰思胶囊和注射用石杉碱甲缓释微球。近年亦有针刺疗法治疗 AD 的研究报道^[74]。

5. 其他治疗:多项 AD 病理生理学临床前证据表明,近期进入临床试验的莱蕈硫烷对 AD 患者具有多方面的神经保护作用^[20]。叶酸与维生素 B₁₂ 联合干预对 AD 患者的认知功能下降有延缓作用^[75]。此外,近年来抗精神病药物氨磺必利也被用于改善 AD 患者的精神行为症状。对伴随睡眠障碍的中、重度 AD 患者,在常规治疗的基础上辅以音乐疗法联合强光治疗,可改善其整体睡眠质量^[76]。音乐治疗、有氧运动和饮食控制等非药物干预治疗的不良反应较少,亦是对轻度 AD 患者进行干预的选择。

尽管近年来在 AD 治疗方面已经取得较多研究进展,AD 治疗药物的研发仍是最困难的医学挑战之一。从 2019 年至今已经发表的 AD 随机对照临床研究来看,大多数研究未能进行临床注册、未能较好地按照临床试验报告的统一标准声明的内容进行报告。在研究设计方面,则需要适合的样本量、恰当的结局评估工具、足够的治疗时间和随访时间等。

随着 AD 病因学机制研究深入、生物标志物开发、神经功能成像技术和相关临床研究技术进展,AD 治疗策略已从 AD 治疗阶段前移至 AD 的预防、早期识别及针对临床前期的早期干预。

为贯彻落实《健康中国行动(2019—2030 年)》有关要求,国家卫健委办公厅于 2020 年 8 月发布了关于探索老年痴呆防治特色服务工作的通知(国卫办疾控函[2020]726 号),鼓励探索开展老年痴呆防治特色服务,建立健全老年痴呆防治服务网络,加强防治知识宣教,开展筛查评估,建立健全患者自我管理、家庭管理、社区管理和医院管理相结合的预防干预模式。未来,AD 治疗将是基于全生命周期、包含某特定抗 AD 疗法和危险因素干预、共病治疗和生活方式改变等多方位的综合处理。

AD 防治的公共卫生资源

近年来,世界人口的老齡化程度正在加剧,我国的人口老齡化也已经达到了一个较高的水平,并且呈现出加速发展的趋势。随着老齡化程度的加深,出现认知障碍的老年人口数量也在快速增长。上海市是最早一批进入人口老齡化的城市,也是我国老齡化最严重的大型城市。2017 年,上海市共有 17 万名失智老人,已占到沪籍老人的 6.7%^[77]。因此,上海市正积极探索对认知障碍老人的照护及支持策略,以下将以上海市为例,对 AD 防治的公共

卫生资源进行介绍。

一、专病门诊现状及其服务提供

记忆门诊的开设旨在早期诊断、识别和治疗以AD为代表的认知功能障碍疾病患者，并为其提供相应的家庭护理教育和照料者培训等。记忆门诊的出现使得患者能够在较短时间内得到相对专业的诊治，并成为了具备健康教育、慢病监测等重要功能的临床诊疗单元^[78]。

自20世纪90年代以来，我国大中型城市医院的神经科、精神科和老年科陆续开设了记忆门诊，名称从最初的“痴呆门诊”、“阿尔茨海默病门诊”等改为目前多用的“记忆门诊”。截至2018年，上海市开设记忆门诊的医疗机构已有26家，包含上海市综合三级医院11家，精神卫生专科医疗机构8家，一级社区卫生服务中心7家。

自2017年起至今的3年时间内，上海市各医疗单位成立了AD诊治中心，记忆门诊共接诊近3万余人次，同时记忆门诊还与周边多家社区卫生服务中心建立了双向转诊通道，以方便患者进行就诊和随访。

《2019中国阿尔兹海默病患者家庭生存状况调研报告》^[6]的调研结果显示，近年来人们对AD的认知率有了大幅提高。当出现健忘症状时，有超过50%的患者和家属怀疑AD，患者的1年内就诊率从2012年的32.47%上升到77.43%，及时就诊率有了大幅提高。有28.12%的AD患者是在记忆门诊中确诊，也体现出了记忆门诊在早期发现和诊断认知障碍疾病中的作用(见图12)。

I 就诊医院及科室

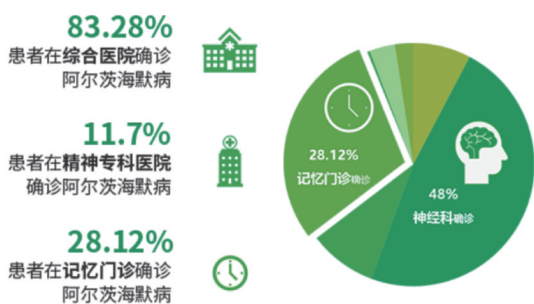


图 12 AD 患者就诊医院及科室^[6]

二、政府支持及政策导向

1. 政策支持：随着我国人口老龄化程度的不断加深，人群认知障碍的发生风险也不断攀升，现已上升为社会风险，并有着演化为国家风险的可能。国家与社会对以阿尔茨海默病为代表的认知障碍

疾病的关注度也越来越高。中国政府在《健康中国2030规划纲要》中就已经提出要“加强老年痴呆症等疾病的有效干预”。2020年9月国家卫生健康委发布了《探索老年痴呆防治特色服务工作方案》，明确提出，到2022年在试点地区“公众对老年痴呆防治知识的知晓率提高到80%”；要建立健全老年痴呆防治服务网络，“社区(村)老年人认知功能筛查率达80%”；“建立全科医生、志愿者、社工、心理治疗师等多学科协作的轻度认知障碍及老年痴呆诊疗与照护服务团队”。除此之外，国家卫生健康委员会正在开展《失智老人家庭照护指南》研究工作。2021年4月9日，为从源头上减少老年人失能及失智的发生，国家卫生健康委印发了《关于开展老年人失能(失智)预防干预试点工作的通知》，确定在13个省(市、区)开展老年人失能(失智)预防干预试点工作，并编制了《老年人失能(失智)预防干预试点技术方案》，内蒙古自治区、广东省主动加入试点。近期干预项目将在15个省(市、区)的15个干预县(市、区)全面实施。

上海市在《健康上海2030规划纲要》中提出，要“促进健康老龄化，以需求为导向，建设全覆盖、整合型老年健康服务体系”、“加强老年人健康管理，开展对老年常见慢性病、退行性疾病和心理健康问题的干预”等。《上海市深化养老服务实施方案(2019-2022年)》主要任务之一就是加强老年认知障碍照护服务。此外，上海发布了《关于在养老服务中加强老年认知障碍照护服务工作的通知》，提出“着力加强老年认知障碍机构照护、社区干预、社会宣教等工作，营造关注、关心、关爱认知障碍老年人的社会环境，提升老年认知障碍照护服务水平，推动养老服务高质量发展”，指出将下大力气新增认知症照护床位。截至2020年底，上海市全市已建成4999张认知障碍照护床位，到2022年全市将达到8000张认知障碍照护床位。2021年8月13日最新发布的《上海市民政事业发展“十四五”规划》再次强调了老年认知障碍管理及照护服务工作的重要地位，并指出“十四五”期间，上海将继续开展认知障碍、抑郁等老年人常见精神障碍的预防、早期识别和干预，持续推进老年认知障碍友好社区试点，实现街镇全覆盖；继续推进养老机构内认知障碍照护床位的建设，至“十四五”期末达到15000张床位。

政府对农村中处于特殊困境下的失能、失智老人提供了医疗、康复、娱乐、教育等多方面社会救助

服务。全国老龄工作委员会等职能部门多次组织全国农村老年人口发展状况的专项调查,以全面了解农村失能失智老年人的基本状况。

2. 长期护理保险:2016年6月,人力资源社会保障部印发了《关于开展长期护理保险制度试点的指导意见》,并选择了15个城市统一组织开展试点,探索建立以社会互助共济的方式筹集资金,为长期失能、失智人员的基本生活照料及与基本生活密切相关的医疗护理提供资金或服务保障的社会保险制度。

(1)上海市长期护理保险:上海市长期护理保险(长护险)的特征^[79]之一是坚持政府主导、人社主管、医保经办,把长护险归为社会保障的范畴。在长护险统一引导下,卫生与民政系统均实行统一的标准和要求,通过有效衔接服务于不同护理级别的老人。特征二是上海市长护险主要以居家护理为主,在经济上,创新性地对提供照料的失能老人亲情照顾者提供现金支付,引导居家护理,并采用拉开居家、机构与住院护理的支付比例的方式,引导形成社区居家-养老机构-医疗机构不同场所转入转出的良好氛围,引导居家护理。

长护险通过社会互助共济的方式筹集资金,对经评估达到一定护理需求等级的长期失能人员,为其基本生活照料及与基本生活密切相关的医疗护理提供服务和资金保障。上海市规定对参保人员在评估有效期内发生的社区居家照护的服务费用,长护险基金支付90%,对符合规定的养老机构照护服务费用,长护险基金支付85%。

(2)长护险对认知障碍患者的评定与支持:2021年8月国家医保局下发了《长期护理失能等级评估标准(试行)》,要求各试点城市在2年内统一达到该评估标准。该标准对被评人的认知能力进行评估,将认知能力和日常生活活动能力、感知觉和沟通能力一起作为一级指标等级,通过组合法来综合确定评估对象长期护理失能等级。该标准主要从时间定向、人物定向、空间定向和记忆力四方面进行认知能力评估,明确了评估标准和实施对象,解决了各试点城市之间失能等级划分差异大而带来的异地使用和费用结算的困难。

目前只有6个试点城市将失智人员纳入长期护理保险的保障范围,其中上海市将二至六级失智人员纳入保障范围。大部分试点城市在服务机构内设置了失智照护专区为失智老人提供服务,目前已有4个城市出台了失智照护专区设置规范,如上海

市设立的认知障碍床位单元,采取“小单元”的床位布局模式,这种模式的床位容纳能力较为灵活。另外,上海市更详细地规范了专区用房组成和配套设施,更好地满足了失智人员的护理需求^[80]。

长护险缓解了需要长期照料的认知障碍患者及其家庭的经济压力,显著降低了他们的经济负担。自试点实施以来,享受长护险的老人普遍对长护险的存在及其服务给予了充分肯定。除了经济上的支持外,由于大多数家庭照护者对于如何照料认知障碍老人缺乏了解,也缺乏了解这些信息的渠道,而长护险中提供社区居家照护的护理员在为认知障碍老人提供上门服务的同时,其与家属之间的交流也成为了家庭照料者学习护理知识的快捷且正确的渠道,提升了家属的照料技巧。相较于普通的家政服务人员,经过专业培训的护理员在护理方面的技巧和能力更具专业性。

三、AD的资源配置现况

1. 养老机构资源配置:养老机构是专业化认知障碍服务的重要提供者,且部分养老机构划分出了失智照护专区,从建筑环境的规划设计、家具布置到日常的各项服务都更具有针对性,对于认知障碍患者来说更为友好和安全^[81]。北京的调查显示,机构中认知障碍照护专区床位的平均入住率比普通养老床位高13.7%。近年来,广东、上海、北京等地相继编制了认知障碍照护专区的建设规范、指南及服务标准等,用于引导养老机构的提升和规划相应的服务,如上海市2018年发布的《认知症照护床位设置工作方案(试行)》以及与其同步发布的《认知症照护床位设置指南》。

农村地区现有的养老机构主要有三类:老年社会福利院、养老院或老人院、老年公寓、护养院以及敬老院,主要接纳“三无”老人、“五保”老人等,提供生活起居、康复训练等多项服务。但目前农村养老机构数量严重不足,多数村镇仅有一所敬老院,并且仅提供水电、廉价饭菜和简陋的生活设施,文化娱乐等设施匮乏,缺乏对老年人精神健康的关注^[82]。

2. 社区及居家资源配置:随着我国养老服务体系的进一步扩大,社区和居家照护的重要性逐渐凸显。在2016年启动的全国居家和社区养老服务改革试点中,上海市长宁区提出了从筛查、社区干预管理、家庭照护支持、医疗服务支撑和机构照护保障的全流程认知障碍照护服务体系。

在认知障碍疾病的防治过程中,不同的医疗和养老机构有着不同的定位和功能。对于社区卫生服

务中心来说,应该负责进行初步的筛查和干预,而由养老院、护理员、社区日间照护中心、长者照护之家等负责患者的护理照料。除此之外,社区也应承担起对认知障碍疾病患者和家庭的健康教育工作,积极开展认知障碍老人的健康干预项目和互动体验式公益活动,传播帮助延缓和预防认知障碍的知识,提高社区公众对认知障碍的认识。专科老年护理医院则承担收治生活无法自理、已卧床或存在较多医疗问题、需要住院治疗的AD患者。上海市金山区及黄浦区均设置了以收治AD患者为主的老年护理医院,并积极探索与三级医院AD中心进行联动,以获取医疗技术指导,在如何控制AD患者的不安全事件发生概率,减少包括跌倒、走失、误吸、激越行为^[83-85]等在内的护理安全问题上做出了有益的尝试。

上海市目前已有77个街镇试点启动了“上海市老年认知障碍友好社区”建设,结合各自社区的特点和老年人群的需求,开展“健康教育”,普及认知障碍知识,提高社区居民对老年认知障碍的正确认识;通过开展“风险测评”,掌握本社区老年认知障碍人群的基础情况,从而进一步实施“早期干预”,为认知障碍老年人家庭提供非药物干预训练和早期照护服务;同时通过为认知障碍老年人家庭提供心理慰藉、能力提升和喘息服务等各种方式,提供“家庭支持”;各街道还将依托社区综合为老服务中心等设施,建立“社区老年认知障碍支持中心”,发挥平台作用,合理配置资源,建立健全老年认知障碍友好支持网络,形成社区长效支持机制。

3. 非政府组织资源配置现状:非政府组织包括志愿者、公益组织和其他社会热心人士等,在认知障碍疾病的防治中起着越来越重要的作用,与政府机构及社区共同开展各类知识宣教、培训等活动。如2013年,上海市长寿街道组织公益机构开办了全市第一个记忆学堂,至今累计开课超过720次,有效服务人群超过14400人次;2017年,剪爱公益和长寿路街道率先在上海启动了全国第一个认知障碍友好社区服务的“五年计划”,目前已经成为上海建设认知障碍友好社区服务体系过程中的品牌项目。

(1) 志愿者组织:志愿者组织的关心和慰问对于认知障碍老人来说非常重要,能让他们感受到社会的温暖,有助于帮助他们改善心理健康,逐步走出困境。现有的志愿者组织主要包括学生组织和社区居民组织。据调查发现,当前的志愿组织成员主

要是学生和低龄老人,通过电话或定期上门的形式为老人及其家庭提供帮助,如聊天、打扫、量血压以及健康知识宣讲等。如上海新华社区的最美家园志愿者服务队,是一支平均年龄为71岁的银发志愿者队伍,每周志愿者们都会为有需要的老人量血压,并参与到知识宣讲活动的组织和维护过程中去^[86]。上海交通大学医学院附属瑞金医院志愿者服务基地的“广慈家园瑞健认知科普志愿服务团队”,通过志愿者下社区、进家庭开展疾病筛查及科普宣传活动,达到“早预防、早发现、早诊断、早治疗”的目标。该团队还获得了上海市志愿服务公益基金会的资助。

(2) 其他公益组织:从2012年起,上海市逐渐出现了专门关注认知障碍老年人的公益组织。2018年,对上海市认知障碍照护机构的调查显示,上海市已有3家致力于认知障碍预防与早期干预的非营利性社会服务机构(民办非企业),为社区认知障碍患者及其家庭提供专业化的社会支持性服务,主要是在民政局、街道和社团组织等支持下,致力于认知障碍社区教育、早期筛查和干预、照料者支持等健康促进工作,参与认知障碍友好社区试点建设,这种状况呈现了社会服务工作在认知障碍服务领域的专业化发展趋势。如上海尽美长者照护中心,致力于为失智人群提供全方位的帮助,迄今为止举办了多场认知障碍主题沙龙、认知干预训练等活动,为认知障碍老年人及其家属提供了一个有效的信息交流和社交平台。以及上海剪爱公益发展中心,也一直关注老年人的记忆健康,从2013年起便在各个社区开展“防失智手工剪纸”活动,通过简单的剪纸活动锻炼老人们的动手能力,同时也是一个老年人能够相互交流沟通的社交平台。

(3) 自助组织:自助组织主要由失智老人的家属和照顾者自发组成,通过微信等社交平台和参与社区活动等线上、线下结合的方式为老人们提供帮助。对于有认知障碍老人的家庭来说,负责照料老人的家属也承担了很多生活和心理上的压力,自助组织为这些照顾者们提供了互相交流和倾诉的平台,能够在相互交流的过程中互相学习,或是倾诉苦恼,形成一种抱团取暖的氛围^[86]。

4. 互联网技术支撑现状

(1) 认知障碍服务地图:互联网医院是“互联网+医疗”在卫生行业的新应用,是以互联网为载体和技术手段的健康医疗服务平台,可以优化就医流程,让医疗体验更加便捷、智能和人性化。2011年

至 2020 年 3 月,国务院、国家卫健委、国家医保局以及地方相关政府部门共发布了 110 条互联网医疗相关政策,其中互联网医院由贵州和银川在 2015 年开始发布试点政策。2018 年,国务院办公厅发布《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》,明确了互联网医疗的服务边界,国家卫健委和国家中医药管理局组织制定的《互联网诊疗管理办法(试行)》、《互联网医院管理办法(试行)》、《远程医疗服务管理规范(试行)》等 3 个文件则进一步明确了互联网医院线上和线下业务的开展。其中,线上业务包括分诊导诊、会诊、转诊、预约挂号、远程医疗(包括视频问诊、电话问诊、图文问诊、电子处方、划价缴费、诊疗报告查询)、用药指导、健康咨询、院后随访、慢病管理及签约家庭医生等;线下服务包括为患者提供在互联网医院的视频问诊场所、健康咨询、依托药品零售企业进行药品销售和派送等服务,以及与线下医疗机构建立合作关系后开展的各种医疗服务。

结合目前认知障碍诊疗和照护服务情况的需求,可以发现,互联网医疗平台的蓬勃发展,为认知障碍的预防、筛查、诊治、康复、照护、支持和关爱等全程化的服务体系的搭建赋能,借助互联网医院这一平台,突破以往医疗、养护机构物理空间和时间上的局限,有效连接线上、线下,显著提升服务效率,并可为认知障碍患者和照护者提供便捷可及、科学合理的指导,减轻二者的精神压力,为认知障碍的防治工作和服务体系的进一步完善建立提供了可能性。

2020 年初,依托 GIS 共享平台,由上海市疾病预防控制中心联合新型互联网医院共同对认知障碍服务地图进行进一步研发完善,扩大机构纳入范围,结合认知障碍机构专题研究成果,可视化展示认知障碍各类服务资源,其主要优势如下。

第一,使专家便于了解机构分类布点图和机构床位分布图,使市民可以对分类机构以及周边机构进行查询,并了解其名称、地址、电话、床位信息和收费标准等。

第二,认知障碍尚无法根治,但早筛查、早诊断和早治疗对有效预防和延缓病情发展有重要意义,故在互联网医院开设专病平台,设置防治照护服务体系整体接入展示,并开设线上门诊、复诊配药、护理康复、科普培训、营养咨询、心理疏导和法律援助等功能模块,对风险人群进行前期筛查和自测统计。基于社区家庭,链接一二级医院,实现分级诊

疗,整合老年护理和养老照料等各方服务资源,充分利用互联网医院互联互通、快捷高效的优势;通过防治结合、全专结合、医养结合、中西医结合,实施认知障碍宣教、筛查、转诊、诊断、治疗、康复、护理、照料和临终关怀全程管理。

第三,可以通过网络视频课程、直播以及课件培训等形式,整合各方资源,加深其民众对认知障碍知识的普及和相关信息的关注,并对照护者起到远程培训、教育作用,同时针对照顾者的具体困难,也设有心理咨询、法律援助等配套的支持服务。可以预见,在新冠疫情深刻改变人们生活方式并将长期存在的新时期,这一线上、线下融合的模式,对于医疗和照护资源的整合将发挥出更大的作用。

(2) 互联网医疗实例——上海市脑健康联盟:上海市脑健康联盟是根据世界卫生组织《2017—2025 年公共卫生领域应对认知障碍全球行动计划》和上海市人民政府《健康上海 2030 规划纲要》的精神和要求,由上海市医学会全科分会联合互联网医院具体实施,由本市 141 家相关机构共同组建而成(见图 13)。

上海市脑健康联盟主要有三大任务,一是提升上海市认知障碍的临床诊疗水平,联合上海市的专业医疗机构,在认知障碍预防、筛查、诊断、治疗、康复等方面形成分级诊疗网络,规范认知障碍患者院内治疗及院外的长期管理,构建完善的院内外防治管理体系,遵循“社区首诊,双向转诊,急慢分治,上下联动”的原则,做到“早预防,早诊断,早治疗”,提高疾病的检出率和治疗有效率,整体提升本市的规范防治水平。二是提高本市认知障碍患者的照护水平,通过加强医疗卫生与民政养老机构的协作融合,加强互通连接,从个人层面,使照护者更易获得专业的帮助,加强专业宣教和培训,提升照护能力;从机构层面,更易获得医疗专业的保障支撑,提高照护机构的数量与质量,通过联盟的建立,提升整个行业的服务水平。三是增效赋能,以互联网医院平台为载体和抓手,打破时间和地域的局限,全面构建线上、线下一体化防治照护体系,通过在线上发布认知地图 2.0 版(见图 14),建立互联网医院专病平台,整体展示全市包含部分长三角地区的专业医疗和照护机构,全面实现分级诊疗、药物配送、科普培训、养老照护、护理康复、心理疏导和法律援助等功能,方便居民;并通过互联网媒体矩阵传播运营的方式,整体展示宣传,提升全社会对于该疾病的认知水平和全民健康理念。



图 13 上海市脑健康联盟平台示意图



图 14 已构建“上海市认知障碍服务地图 2.0 版”示意图

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

致谢:感谢上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科陈生弟教授指导并审阅全文;感谢解放军总医院神经内科解恒革教授提供相关图片支持!

专家组成员:王刚,任汝静,余小萍,朱圆,王学锋,王鸿利(上海交通大学医学院附属瑞金医院);周脉耕(中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心);李春波(上海交通大学医学院附属精神卫生中心);王颖(复旦大学公共卫生学院);黄延焱(复旦大学附属华山医院全科医学科老年医学科);胡以松(中国人民大学中国调查与数据中心)。

[参考文献]

- [1] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报 (第五号)[R/OL]. 2021[2021-09-01].http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202105/t20210510_1817181.html.
- [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet,2019,394(10204):1145-1158.
- [3] Zhang YQ, Wang CF, Xu G, et al. Mortality of Alzheimer's Disease Patients: A 10-Year Follow-up Pilot Study in Shanghai[J]. Can J Neurol Sci,2020,47(2):226-230.

- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 中国保健老年协会阿尔兹海默病分会. 2019 中国阿尔兹海默病患者家庭生存状况调研报告[R]. 人民日报社, 2020.
- [7] 中国阿尔茨海默病患者诊疗现状调研报告[R]. 第十三届健康中国论坛,2021.
- [8] 健康中国行动 (2019—2030 年)[R/OL]. 2019-07-15 [2021-09-01].http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm.
- [9] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*,2012,380(9859): 2163-2196.
- [10] GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition[J]. *Lancet*,2015,386(10009):2145-2191.
- [11] World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025 [J/OL]. 2017-12-07[2021-09-01].<https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>.
- [12] Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia[J]. *Alzheimers Dement*,2019,5(3):465-476.
- [13] Alzheimer's disease is the most common form of dementia, affecting up to 70% of all people with dementia[R/OL]. [2021-09-01].<https://www.dementia.org.au/about-dementia/types-of-dementia/alzheimers-disease>.
- [14] Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Neurol*,2019,266(6):1293-1302.
- [15] 王刚, 吕发金. 痴呆及相关认知障碍的神经影像学诊断流程建议[J]. *重庆医科大学学报*,2017,42(6):684-686.
- [16] 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.
- [17] 陈永洪. 以 β 淀粉样蛋白为靶点治疗阿尔茨海默病的临床药物试验研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*,2018,45(3):315-319.
- [18] 韩瓔, 管一暉, 郭起浩, 等. 阿尔茨海默病 ^{18}F -AV45 PET 脑显像的操作技术和临床应用[J]. *中华神经医学杂志*,2021,20(1):2-7.
- [19] 常燕, 杨晖, 姚树林, 等. 视觉定性评估法与半定量分析法在 ^{18}F -florbetaben β -淀粉样蛋白显像中的准确性比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*,2021,41(1):23-27.
- [20] Chandra A, Valkimadi PE, Pagano G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Hum Brain Mapp*,2019,40(18):5424-5442.
- [21] 北京认知神经科学学会, 上海医师协会老年医学科医师分会. 非痴呆人群淀粉样蛋白正电子发射断层显像扫描临床研究结果披露过程的中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*,2021,40(7):822-827.
- [22] Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes[J]. *Neurobiol Aging*,1995,16(3): 271-278.
- [23] 于倩, 李钰莹, 彭程. Tau 蛋白显像剂的研究进展[J/OL]. 同位素, 2021-04-16 [2021-09-01].<https://wap.cnki.net/touch/web/Journal/Article/TWSZ20210415003.html>.
- [24] 陈怡静, 葛璟洁, 鲁佳荧, 等. 阿尔茨海默病患者脑内基于 ^{18}F -APN-1607 PET 显像的 tau 蛋白沉积与脑皮质萎缩的相关性研究[J]. *中国临床神经科学*,2021,29(4): 380-386.
- [25] 李明, 鲁佳荧, 李玲, 等. ^{18}F -APN-1607 PET 在痴呆患者脑内 tau 蛋白显像中的初步临床应用[J]. *中国临床神经科学*,2020,28(5):488-493.
- [26] 王瑞民, 田嘉禾, 贾建军, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的 ^{18}F -FDG PET 脑显像[J]. *中华核医学杂志*,2004, 24(1):30-32.
- [27] Mayblyum DV, Becker JA, Jacobs HIL, et al. Comparing PET and MRI Biomarkers Predicting Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer Disease[J]. *Neurology*,2021,96(24): e2933-e2943.
- [28] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 记忆门诊操作规程撰写专家组. 记忆门诊标准操作规程指南[J]. *中华老年医学杂志*,2015,34(8):819-828.
- [29] 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学组. 常用神经心理认知评估量表临床应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*,2019,52(3):166-176.
- [30] 郭起浩, 王刚, 武力勇. 痴呆及相关认知障碍的神经心理诊断流程[J]. *重庆医科大学学报*,2019,44(4):393-396.
- [31] 王刚. 痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册 [M]. 第二版.北京:科学出版社,2021.
- [32] Fang R, Wang G, Huang Y, et al. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination-re-

- vised for screening mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014,37(3-4):223-231.
- [33] Huang YY, Qian SX, Guan QB, et al. Comparative study of two Chinese versions of Montreal Cognitive Assessment for Screening of Mild Cognitive Impairment[J]. *Appl Neuropsychol Adult*,2021,28(1):88-93.
- [34] 玄令美, 颀孙雯, 陈梦婷, 等. 虚拟现实技术在老年痴呆患者中的研究进展[J]. *护理学报*,2019,26(3):17-19.
- [35] 贾芷莹, 董旻晔, 施贞凤, 等. 基于机器学习的轻度认知功能障碍动态优化筛查系统的探索研究[D]. 上海交通大学,2019.
- [36] 孟秋艳, 尹惠茹, 王硕, 等. 老年轻度认知障碍患者计算机化认知筛查测试的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2019,54(7):1023-1027.
- [37] Qiao Y, Xie XY, Lin GZ, et al. Computer-Assisted Speech Analysis in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Pilot Study from Shanghai, China [J]. *J Alzheimers Dis*,2020,75(1):211-221.
- [38] 贾建平, 王荫华, 章军建, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(四):辅助检查及其选择[J]. *中华医学杂志*, 2011,91(13):867-875.
- [39] Bjerke M, Engelborghs S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis[J]. *J Alzheimers Dis*,2018,62(3):1199-1209.
- [40] 曾凡, 张吉强, 王延江. 体液生物标记物在阿尔茨海默病早期诊断中的作用与评价[J]. *中国神经精神疾病杂志*,2011,37(4):244-246.
- [41] Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2017,3(3):CD010803.
- [42] Janelidze S, Stomrud E, Smith R, et al. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*,2020, 11(1):1683.
- [43] 孙广英, 薛敏. 阿尔茨海默病生物标志物的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*,2018,17(11):1172-1176.
- [44] Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, et al. Time course of phosphorylated-tau181 in blood across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Brain*,2021,144(1):325-339.
- [45] Jia L, Zhu M, Kong C, et al. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage[J]. *Alzheimers Dement*,2021,17(1): 49-60.
- [46] Ma L, Wang R, Han Y, et al. Development of a Novel Urine Alzheimer-Associated Neuronal Thread Protein ELISA Kit and Its Potential Use in the Diagnosis of Alzheimer's Disease[J]. *J Clin Lab Anal*,2016,30(4): 308-314.
- [47] 车向前, 谢心怡, 王刚, 等. 阿尔茨海默病及相关认知障碍基因检测的临床策略[J]. *重庆医科大学学报*, 2021,46(7):804-808.
- [48] Gao Y, Ren RJ, Zhong ZL, et al. Mutation profile of APP, PSEN1, and PSEN2 in Chinese familial Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*,2019,77:154-157.
- [49] 卢晓雄, 吕清, 浦佳丽, 等. 阿尔茨海默病患者早老素-1 基因突变检测及其突变后对早老素-1 和淀粉样前体蛋白表达功能的影响[J]. *中华神经科杂志*,2013,46(1):5-9.
- [50] Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*,2017,74(10):1178-1189.
- [51] Wang J, Lu R, Yang J, et al. TRPC6 specifically interacts with APP to inhibit its cleavage by γ -secretase and reduce A β production[J]. *Nat Commun*,2015,6:8876.
- [52] Lu R, Wang J, Tao R, et al. Reduced TRPC6 mRNA levels in the blood cells of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(3):767-776.
- [53] Chen JM, Li QW, Liu JS, et al. TRPC6 mRNA levels in peripheral leucocytes of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A case-control study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019,92:279-284.
- [54] Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts [J]. *Alzheimers Dement*,2018,14(11):1470-1481.
- [55] Schindler SE, Gray JD, Gordon BA, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers measured by Elecsys assays compared to amyloid imaging[J]. *Alzheimers Dement*,2018,14(11): 1460-1469.
- [56] Blennow K, Shaw LM, Stomrud E, et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys A β (1-42), pTau and tTau CSF immunoassays[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):19024.
- [57] Santangelo R, Masserini F, Agosta F, et al. CSF p-tau/A β 42 ratio and brain FDG-PET may reliably detect MCI "imminent" converters to AD[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2020,47(13):3152-3164.
- [58] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南[M]. 人民卫生出版社,北京: 2018:200-219.
- [59] Zhang Y, Li Y, Ma L. Recent advances in research on Alzheimer's disease in China[J]. *J Clin Neurosci*,2020,81: 43-46.
- [60] Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on

- drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease[J]. *Mol Biol Rep*,2021,48(7):5629-5645.
- [61] Lalli G, Schott JM, Hardy J, et al. Aducanumab: a new phase in therapeutic development for Alzheimer's disease?[J]. *EMBO Mol Med*,2021,13(8):e14781.
- [62] Xiao S, Chan P, Wang T, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*,2021,13(1):62.
- [63] Wang T, Kuang W, Chen W, et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*,2020,12(1):110.
- [64] Tolar M, Abushakra S, Hey JA, et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020,12(1):95.
- [65] Perlmutter JS. Aducanumab: look before leaping[J]. *Nat Med*,2021,27(9):1499.
- [66] Rubin R. Recently Approved Alzheimer Drug Raises Questions That Might Never Be Answered[J]. *JAMA*, 2021,326(6):469-472.
- [67] Selkoe DJ. Treatments for Alzheimer's disease emerge[J]. *Science*,2021,373(6555):624-626.
- [68] Zhang ZX, Hong Z, Wang YP, et al. Rivastigmine Patch in Chinese Patients with Probable Alzheimer's disease: A 24-week, Randomized, Double-Blind Parallel-Group Study Comparing Rivastigmine Patch (9.5 mg/24 h) with Capsule (6 mg Twice Daily) [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016,22(6):488-496.
- [69] Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials[J]. *JAMA Neurol*,2020, 77(2):199-209.
- [70] Im JJ, Jeong H, Bikson M, et al. Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Brain Stimul*,2019,12(5):1222-1228.
- [71] Reilmann R, McGarry A, Grachev ID, et al. Safety and efficacy of pridopidine in patients with Huntington's disease (PRIDE-HD): a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(2):165-176.
- [72] Vasic V, Barth K, Schmidt MHH. Neurodegeneration and Neuro-Regeneration-Alzheimer's Disease and Stem Cell Therapy[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(17):4272.
- [73] 孟胜喜. 恒清 II 号方联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者的疗效及其作用机制[J]. *中国医药导报*,2021, 18(3):140-144.
- [74] Jia Y, Zhang X, Yu J, et al. Acupuncture for patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial[J]. *BMC Complement Altern Med*,2017, 17(1):556.
- [75] 葛宝金. 基于炎症因子叶酸与维生素 B12 联合对阿尔茨海默病患者干预的随机对照研究[D]. 天津医科大学, 2019.
- [76] 胡月青, 吕继辉, 王婧, 等. 音乐疗法联合强光治疗对阿尔茨海默病患者睡眠障碍的疗效观察[J]. *首都医科大学学报*,2021,42(3):367-372.
- [77] 沈开艳. 上海蓝皮书: 上海经济发展报告(2017)[M]. 北京: 社会科学文献出版社,2017.
- [78] 任汝静, 王刚, 陈生弟. 对构建我国规范化记忆门诊的思考和展望[J]. *内科理论与实践*,2015,10(2):90-91.
- [79] 杨艺超. 我国长期护理保险模式优化探索——基于上海、青岛、南通三种模式的比较[J]. *现代商贸工业*, 2021,42(23):83-85.
- [80] 舒露, 王群. 我国长期护理保险失智老人保障政策研究[J]. *卫生经济研究*,2020,37(11):7-10.
- [81] 贾云竹. 认知障碍照护服务发展现状与思考[J]. *社会福利*,2021,30(5):33-35.
- [82] 李文杰. 中国农村老年人口长期照护问题研究[D]. 河南大学,2012.
- [83] 刘娟. 38 例老年痴呆患者住院期间护理安全分析[J]. *解放军医院管理杂志*,2015,22(6):569-570.
- [84] 黄灿, 王爱民. 中重度老年痴呆住院患者的安全护理 [J]. *医学信息*,2013,27(7):356-357.
- [85] 周和玲, 范卉, 吕敏敏. 团队协作模式在老年痴呆病人安全管理中的实践[J]. *全科护理*,2016,14(13):1366-1368.
- [86] 刘灿泳. 上海失智老人的社会支持研究[D]. 上海工程技术大学,2020.

(收稿日期: 2021-09-01)

(本文编辑: 张 宁)