

# 从心身医学视角看阿尔茨海默病痴呆前阶段非认知症状:交互机制、风险分层与管理进展

方瑜<sup>1,2</sup>, 陈浙丽<sup>2</sup>, 张裕裕<sup>1</sup>, 陈炜<sup>1</sup>

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院精神卫生科, 浙江 杭州 310016; 2. 浙江省湖州市第三人民医院老年精神科, 浙江 湖州 313000

**【摘要】** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 痴呆前阶段包括无症状期、主观认知下降 (subjective cognitive decline, SCD) 和轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)。其中 SCD 和 MCI 是临床上最具识别和干预价值的关键窗口。近年来, 越来越多研究提示, 抑郁、焦虑和睡眠障碍等非认知症状在这一阶段并非单纯的伴随负担, 而可能与后续认知恶化风险、潜在 AD 病理以及临床转归密切相关。这些非认知症状不仅会改变个体对认知状态的主观体验和就医行为, 还可能通过睡眠—认知轴、情绪—应激轴及炎症相关通路参与早期脑脆弱性的形成。随着血浆 p-tau217 等生物标志物和影像学技术的发展, AD 痴呆前阶段的风险评估正逐步由单纯症状识别转向症状表型、体液标志物和脑网络异常的综合判断。本文从心身医学视角, 围绕抑郁、焦虑和睡眠障碍在 AD 痴呆前阶段, 尤其是 SCD 与 MCI 中的临床地位、交互机制、风险分层及管理进展进行综述, 重点讨论非认知症状如何由“伴随现象”被重新理解为前驱期窗口, 并尝试提出基于生物—临床一致性的分层管理思路。通过整合心身症状、生物标志物和影像学信息, 有望为 AD 痴呆前阶段人群的早期识别与动态干预提供更具临床可操作性的路径。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 痴呆前阶段; 主观认知下降; 轻度认知障碍; 抑郁; 焦虑; 睡眠障碍; p-tau217; 风险分层; 心身医学

**【中图分类号】** R749.16

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2026)06-0030-06

## Non-cognitive symptoms in the prodementia stages of Alzheimer's disease from a psychosomatic perspective: interactive mechanisms, risk stratification and management progress

FANG Yu<sup>1,2</sup>, CHEN Zhe-li<sup>2</sup>, ZHANG Yu-yu<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>1</sup> 1. Department of Psychiatry, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China; 2. Department of Geriatric Psychiatry, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China

**【Corresponding author】** CHEN Wei

**【Abstract】** The prodementia stages of Alzheimer's disease (AD) include the stages of asymptomatic stage, subjective cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI). Among these, SCD and MCI stages are the most clinically actionable windows for recognition and intervention. In recent years, more and more research suggests that non-cognitive symptoms such as depression, anxiety and sleep disorders at this stage are not merely accompanying burdens. They may be closely related to the risk of subsequent cognitive decline, underlying AD pathology and clinical outcomes. These non-cognitive symptoms not only alter individuals' subjective cognitive experience and medical behavior, but may also participate in the formation of early brain fragility through sleep cognitive axis, emotion stress axis and inflammation related pathways. With the emergence of plasma biomarkers such as phosphorylated tau 217 (p-tau217) and advances in neuroimaging as well as risk assessment in the prodementia stages of AD is shifting from symptom-based description to integrative evaluation. The integrative evaluation combines the symptom patterns, fluid biomarkers and brain network abnormalities. From the perspective of psychosomatic medicine, this article reviews the clinical status, interaction mechanisms, risk stratification and management progress of depression, anxiety and sleep disorders in the prodementia stage of AD. SCD and MCI stages are particularly focused. Moreover, specific emphasis is placed on how non-cognitive symptoms can be reinterpreted from "accompanying phenomena" to prodromal windows. It also attempts to propose a hierarchical management approach based on biological clinical consistency. By integrating psychosomatic symptoms, biomarkers and imaging information, it is expected to provide a more clinically feasible pathway for early identification and dynamic intervention for population in the prodementia stage of AD.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Prodementia stage; Subjective cognitive decline; Mild cognitive impairment; Depression; Anxiety; Sleep disturbance; P-tau217; Psychosomatic medicine

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常

见的痴呆类型, 起病隐匿, 传统临床诊断往往需要等待认知损害, 尤其是情景记忆障碍显现才能确认。随着生物标志物研究的快速进展, 对 AD 的理解更加深化, 它并不是在痴呆期才“突然出现”的疾病, 而是一个长期连续演进的病理过程, 痴呆仅是其临床谱系的末端表现<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病协会工作组最新修订的诊断与分期标准将 AD 临床阶段划分为 0~6 期, 其中 0~3 期对应 AD 痴呆前阶段, 包括无症状期、过渡性衰退期以及 AD 源性轻度认知

**【基金项目】** 脑科学与类脑研究重大项目 (编号: 2021ZD0200600); 浙江省“尖兵”科技计划项目 (编号: 2025C01119)

**【通讯作者简介】** 陈炜, 男, 主任医师, 博士生导师。中国杰出精神科医师, 教育部高等学校教学指导委员会精神病学专业委员, 中华医学会心身医学分会副主任委员, 中国老年学与老年医学分会脑认知与健康分会副主任委员及精神卫生分会副主任委员, 浙江省医学会精神病学分会主任委员, 浙江省睡眠研究会副会长。主要研究方向: 阿尔茨海默病、抑郁症的诊治。

障碍;4~6 期则为轻、中、重度痴呆阶段<sup>[2]</sup>。在这一框架下,过渡性衰退期与主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)的临床内涵基本相近,而 AD 源性轻度认知障碍(mild cognitive impairment due to AD, aMCI)则通常以情景记忆损害为核心特征。与已经进入痴呆期的患者相比,AD 痴呆前阶段更具临床挑战性:一方面,个体的认知变化尚未完全落入传统诊断边界;另一方面,疾病风险、症状负担和转归方向之间又具有显著异质性,临床识别往往需要借助生物标志物与影像学证据。近年的研究进一步提示,抑郁、焦虑、睡眠障碍等非认知症状,不仅出现得早,而且与认知轨迹、脑网络改变及潜在 AD 病理存在更紧密的联系<sup>[3,4]</sup>。

### 1 非认知症状在 AD 痴呆前阶段的地位重估:从伴随症状到前驱期窗口

从心身医学角度看,认知和非认知症状之间并不存在清晰的分界线。焦虑、抑郁和睡眠紊乱会影响个体对认知状态的主观感知,改变其就医行为,并干扰神经心理测验表现;但这种干扰并不只是造成诊断层面的偏差,还可能提示脑网络代偿能力下降和认知储备不足。反过来,早期脑病理负荷和神经调控异常又可能通过情绪失调、睡眠结构紊乱和行为改变率先表现出来。也就是说,在 SCD 与 MCI 阶段,“情绪问题”和“认知问题”并非简单并存,而更可能是同一脆弱性背景下的不同外显<sup>[5,6]</sup>。

表 1 SCD/MCI 阶段一般情绪症状与前驱期行为损害的临床特征比较

维度	一般情绪症状	前驱期行为损害(MBI)	临床提示
发生年龄	可有既往病史或早年反复发作	多为 50 岁后新发、晚发	晚发且持续存在的情绪/行为改变更需警惕前驱期意义
持续时间	发作性或随应激波动	通常持续 ≥6 个月	持续性强于波动性时,应提高风险评估强度
与认知关系	心境缓解后主观认知可部分改善	常与认知轨迹同向演变	需结合家属观察和复评结果综合判断
生物学支持	可无明确病理标志物异常	可能伴血液标志物或影像异常	症状与标志物/影像一致时提示生物—临床一致性较高

### 2 抑郁、焦虑与睡眠障碍参与认知衰退的交互机制:心身共病的“金三角”

痴呆前阶段非认知症状为何与认知衰退紧密地交织在一起?从心身医学理解,它们并不是彼此孤立的临床现象,更像一个相互放大、彼此牵引的交互系统。其中,睡眠紊乱、情绪—应激反应和炎症失衡可被视为三条彼此连接的主轴,共同塑造了 SCD 与 MCI 阶段的风险表型。认知衰退早期并非仅仅发生在“记忆网络”内部,而是在睡眠稳态、情绪调节和免疫平衡同时失序的背景下逐步外显<sup>[8,9]</sup>。

**2.1 睡眠—认知轴是理解早期认知脆弱性的重要切口** 对 SCD 和 MCI 人群而言,睡眠并不是被动的“休息状态”,而是维持大脑能量代谢、突触调整和记忆加工的主动生理过程。快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠与非快速眼动(non-rapid eye

movement, NREM)睡眠的周期性交替,为不同层级的记忆巩固提供了时间窗;其中, NREM 尤其是慢波睡眠与海马依赖性记忆稳定、第二天的学习准备密切相关<sup>[8-10]</sup>。因此,对 AD 痴呆前阶段人群而言,持续的睡眠碎片化或慢波睡眠减少,不仅意味着主观休息欠佳,也提示记忆巩固和脑代谢恢复过程可能已经受损。

除信息加工外,睡眠还直接参与脑内代谢废物清除和蛋白稳态维持。研究发现, NREM 睡眠期间脑血容量下降与脑脊液流动增强相耦合,为 A $\beta$ 、tau 等代谢副产物的外排提供了重要动力;进一步研究提示,去甲肾上腺素介导的缓慢血管舒缩是驱动类淋巴清除的重要机制<sup>[11,12]</sup>。从临床与流行病学证据看,睡眠时间过短或过长、慢波睡眠持续下降以及 24 小时活动节律碎片化,均与较差的认知表现或更高的 A $\beta$  负荷相关<sup>[13-15]</sup>。此外,睡眠剥夺可显著

在这一背景下,轻度行为损害(mild behavioral impairment, MBI)为重新理解前驱期非认知症状提供了一个重要参照。MBI 强调的,并不是一般意义上的性格特点或长期存在的情绪风格,而是中老年期新近出现、持续存在并具有潜在神经退行性意义的行为和情感改变。它提示临床医生:当一位既往功能稳定的中老年人尚未达到明确痴呆诊断时,已经开始出现持续的焦虑加重、情绪低落、易激惹或睡眠模式明显改变,并不一定只是单纯的心理困扰,可能意味着病理过程已由隐匿状态逐步走向临床可见阶段<sup>[6]</sup>。因此,本文提出一个假设:在 SCD 与 MCI 阶段,抑郁、焦虑和睡眠障碍的临床意义正在由“伴随症状”逐步转向“风险信号”。它们何时出现、持续多久、是否进行性加重,以及是否与认知轨迹同向演变,具有重要的临床价值(见表 1)。为避免概念泛化,本文所称“非认知症状”,主要聚焦于老年期新发、持续存在并具有潜在病理意义的神经精神症状,主要包括抑郁、焦虑和睡眠障碍,而不泛指稳定的人格特征或长期存在的行为风格。也正因如此,后续讨论不应停留在这些症状“是否常见”的层面,而应进一步追问:它们如何共同参与认知衰退,如何与生物标志物和影像学改变相互印证,以及如何被纳入更具可操作性的风险分层与动态管理路径之中<sup>[4,6,7]</sup>。

此外,睡眠剥夺可显著

升高脑间质液或脑脊液中的 tau 水平,并可能扰乱海马记忆回放,削弱新近经验向长期记忆的转化<sup>[16,17]</sup>。因此,在 SCD 或 MCI 阶段持续出现睡眠碎片化、慢波睡眠减少或昼夜节律紊乱时,其意义可能不仅是“睡不好”,而是提示脑内蛋白清除和认知稳定机制已经开始变得脆弱。

**2.2 情绪—应激轴为解释抑郁、焦虑与认知衰退之间的联系提供了更接近临床的路径** 持续的焦虑、反复的担忧以及长期应激,并不会只停留在心理体验层面,而是会把原本短暂的应激反应拉长为慢性生物学负荷。随着下丘脑—垂体—肾上腺轴长期过度活跃,糖皮质激素暴露不断累积,海马神经发生和突触可塑性更容易受到抑制,前额叶对情绪和认知的调节能力也随之下降。其后果不仅表现为情绪低落和紧张感持续存在,还会波及记忆编码、执行控制和认知灵活性。也就是说,在 SCD 与 MCI 阶段,抑郁和焦虑并不只是对认知变差的“反应”,它们本身也可能在生物

学层面参与认知脆弱性的形成<sup>[18]</sup>。

**2.3 炎症轴使睡眠问题和情绪异常获得了共同的生物学背景** 睡眠长期不好、情绪长期紧张时,机体往往会处于一种持续的慢性炎症激活状态。这种变化并不是孤立存在的,而更像一座桥梁,把睡眠紊乱、情绪负荷和认知下降连接起来<sup>[19,20]</sup>。外周炎症信号增强后,其影响并不局限于全身循环,还可能通过血脑屏障功能改变、免疫信号传递异常等途径向中枢扩展,进一步牵动小胶质细胞活化和脑内炎症反应放大<sup>[20-22]</sup>。

总之,睡眠障碍、情绪异常和炎症反应之间并不是线性关系,而是一种相互促发、持续强化的动力学结构:睡眠障碍可加重焦虑和抑郁,情绪困扰又会进一步破坏睡眠结构,两者共同推动炎症反应上升;炎症状态反过来又会损害神经可塑性,降低认知储备,增加症状持续化的可能性,最终导致脑内蛋白稳态失衡<sup>[11,18,19,21,22]</sup>。见图 1。

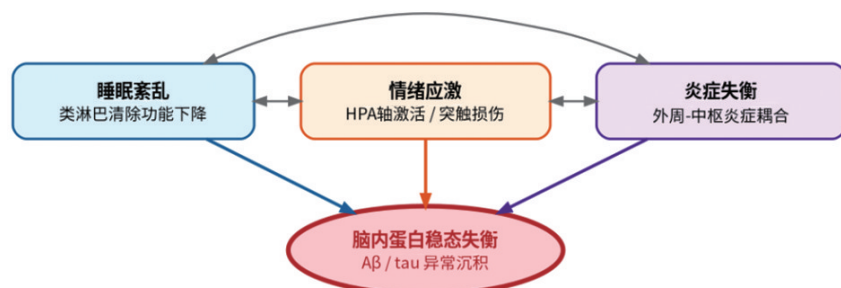


图 1 SCD/MCI 中“睡眠—情绪—炎症”交互机制示意图

### 3 生物标志物与影像学赋能的风险分层:从症状识别走向高风险筛查

抑郁、焦虑和睡眠障碍并不仅仅是认知障碍的伴随症状,而可能参与 SCD 与 MCI 的病理演进。我们对风险评估不能停留在“有没有症状”,而应进一步追问:这些症状是否与生物学异常和脑网络改变相互印证,是否提示个体已进入更接近 AD 前驱期的状态。近年的研究提示,血液标志物尤其是 p-tau 217,以及情绪相关脑区的影像学异常,正为这一问题提供越来越可操作的工具<sup>[23,24]</sup>。

在众多体液标志物中,血浆 p-tau 217 是目前最值得关注的风险分层工具之一。现有研究表明,在 SCD 和 MCI 人群中,p-tau 217 对 AD 病理具有较好的识别能力,其临床应用正逐渐从研究场景走向更接近实际门诊的工作流程<sup>[23]</sup>。Giacomucci 等在真实世界队列中提出,针对 SCD 与 MCI 人群采用双阈值法,有助于在敏感性和特异性之间取得更好的平衡:低阈值以下者可视为低病理可能,高阈值以上者提示较高 AD 病理风险,而位于两阈值之间者则构成临床最常见、也最需要进一步整合判断的“灰区”人群<sup>[25]</sup>。Brum 等进一步提出了基于 p-tau 217

的两步式筛查流程,即先以血浆标志物进行初筛,再对不确定个体追加确认性检测,从而提高前驱期筛查效率<sup>[26]</sup>。换言之,p-tau 217 的意义并不只是让医生“看到一个升高的数字”,而在于它为 SCD/MCI 的风险分层提供了更接近临床决策的概率框架。

然而真正具有临床价值的,并不是将血液标志物与症状表型彼此割裂,而是观察二者之间是否存在生物学一致性。从心身医学角度看,SCD 或 MCI 患者的失眠、焦虑和抑郁并不等于高病理风险,但当症状负担较重、持续时间较长,且同时伴有 p-tau 217 升高时,其临床解释力显然不同于“症状明显而标志物阴性”的患者。尤其值得重视的是,近期研究提示,睡眠质量可以修饰 p-tau 217 和胶质纤维酸性蛋白与认知功能之间的关系:在睡眠质量较差者中,血浆标志物与认知表现之间的关联更为突出<sup>[27]</sup>。这一发现提示,睡眠异常不仅是可干预的症状,也可能是帮助解释标志物意义的重要线索。抑郁、焦虑和睡眠障碍不应被视为与血液标志物平行的另一组变量,而更应被理解为影响病理信号外显程度和临床解释力的重要修饰因素。

在影像学层面,情绪症状与认知衰退之间同样存

在可以被“看见”的共同神经基础。现有静息态功能磁共振研究提示, MCI 合并抑郁症状患者可出现杏仁核功能连接异常, 主要涉及内侧前额叶、额中回等情绪调节与认知控制相关脑区, 提示情绪异常并不是附着在认知损害表面的“心理噪音”, 而是可能对应着边缘系统—前额叶环路的实质性失衡<sup>[24]</sup>。在 AD 临床前阶段人群中, Li 等结合 tau-PET 与功能磁共振发现, 内侧杏仁核 tau 沉积与焦虑/情绪症状相关, 并伴随有意义的功能连接改变, 提示早期 tau 病理可能已经在情感相关脑区留下可测量的痕迹<sup>[28]</sup>。血液标志物显著提高了前驱期筛查的可及性, 但在研究层面, tau-PET 联合功能磁共振仍然是验证“病理负荷—网络异常—临床表型”之间一致性的关键参照。

基于上述证据, 本文尝试提出整合框架: 在 SCD 与 MCI 阶段, 风险判断不宜停留于单一症状或单一标志物, 而应关注症状表型、血液标志物与影像学异常之间是否存在较高水平的生物-临床一致性。对以 SCD 为主、症状轻且波动性较大的个体, 若 p-tau 217 处于低风险范围, 则更倾向于低风险状态,

表 2 基于症状-标志物-影像学整合的 SCD/MCI 风险分层框架

风险层级	主要临床表型	血液标志物	影像学提示	生物-临床一致性判断	建议管理策略
低风险	以 SCD 为主; 抑郁、焦虑或睡眠问题较轻, 波动性较大	p-tau217 低风险范围	无明确高危改变或暂不支持高危模式	一致性低, 更倾向可逆心身反应	生活方式优化 + 睡眠/情绪干预 + 12 个月复评
灰区风险	症状持续或负担较重; 晚发、迁延, 尤其是失眠伴焦虑/抑郁	p-tau217 位于双阈值之间	可结合 MRI/功能影像进一步分层	一致性不明确, 需二次分层	强化心身治疗 + 3~6 个月复评 + 必要时重复标志物/补充影像
高风险	MCI 或高风险 SCD; 非认知症状持续或进行性加重, 与认知下降同向演变	p-tau217 高风险范围	影像学支持 AD 连续谱相关异常时风险更高	一致性高, 提示潜在病理与临床表型共振	纳入 AD 专科路径+综合干预+紧密随访

#### 4 从心身同治到动态分层管理: SCD 与 MCI 的临床策略

前述对 SCD 与 MCI 非认知症状的认识, 为临床管理提供了理论基础。我们不应停留在“看见一种症状就处理一种症状”的线性模式, 而应转向以风险分层为基础, 兼顾症状缓解与认知保护的干预。尤其是在老年和认知脆弱人群中, 管理目标不只是让患者“情绪好一点、睡眠好一点”, 更要尽量避免医源性认知负担、减少功能恶化风险, 并通过动态随访及时识别真正沿 AD 连续谱进展的高风险个体<sup>[5,29]</sup>。

首先, 药物管理应成为这一阶段心身干预的基本原则。对 SCD 和 MCI, 尤其是伴情绪和睡眠问题的老年患者而言, 临床上需要特别警惕抗胆碱能负担 (anticholinergic burden, ACB) 及其他可能加重认知脆弱性的药物因素。较高的 ACB 与认知受损、跌倒、活动能力下降等不良结局相关; 而在已有认知下降的人群中, 较高 ACB 还可能与更重的行为心理症状相关<sup>[30,31]</sup>。在药物选择上不能仅仅考虑快速缓解焦

可首先以心身干预和随访观察为主; 而对症状持续、负担较重、p-tau 217 处于双阈值之间的灰区人群, 则需结合睡眠、情绪、认知轨迹及必要时影像学结果进行二次分层; 若患者已进入 MCI 阶段, 且伴有进行性非认知症状、p-tau 217 明显升高, 甚至已有影像学支持, 其症状表型与潜在病理之间更可能形成高水平的“共振”, 提示痴呆高风险<sup>[25-28]</sup>。

在 SCD 与 MCI 非认知症状的临床评估中, 真正值得警惕的并不是某一个孤立异常, 而是症状、标志物和影像学之间是否共同指向同一个生物学事实, 即个体是否已由可逆的心身反应阶段进入更接近 AD 连续谱前驱期的状态。高水平的风险分层, 不是把抑郁、焦虑、睡眠、p-tau 217 和影像学结果分别解读, 而是判断这些信息之间是否形成方向一致、彼此强化的关系, 是否达到较高水平的生物-临床一致性。血液标志物与影像学的赋能, 并不是为了替代临床症状评估, 而是为了让非认知症状从“主观印象”转化为更具可解释性和可操作性的临床风险信号<sup>[23,27]</sup>。见表 2。

虑、抑郁或失眠, 还要评估对注意、记忆、日间警觉性和整体功能的潜在影响。定期开展用药核对, 系统核查抗抑郁药、抗过敏药、镇静催眠药、膀胱药、平喘药及其他可能带来抗胆碱效应的处方和非处方药物, 既是一种务实的老年精神医学策略, 也是一种真正具有风险控制价值的前驱期管理措施。

其次, 非药物干预应作为 SCD 与 MCI 阶段管理的主线。在这类人群中, 抑郁、焦虑和睡眠障碍虽然常常促使患者就诊, 但药物治疗并不是唯一、也未必总是最合适的起点。痴呆和 MCI 人群中的焦虑、抑郁十分常见, 药物治疗可能疗效有限且伴随不良反应, 认知行为治疗可带来小到中等程度的获益<sup>[32]</sup>。睡眠卫生教育、睡眠认知行为治疗、心理支持、压力管理、规律运动和认知训练, 不仅有助于降低症状负担, 也更符合“早识别、低损伤、长期管理”的原则。在 SCD 与 MCI 的临床实践中, 关键不在于是否采取“最完整”的失眠治疗包, 而在于能否让更多患者真正进入可执行的睡眠管理路径。对具备条件者,

可进一步引入数字化失眠认知行为治疗(digital cognitive behavioral therapy for insomnia, dCBT-I)作为提高可及性和规模化实施的补充工具<sup>[33]</sup>。

物理治疗可作为部分高风险或症状负担较重者的干预手段。现有研究提示,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)在老年抑郁中具有较好的有效性、安全性和耐受性;在认知减退人群中, rTMS 和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)对认知结局均显示出一定改善信号。因此,对 SCD/MCI 合并明显抑郁症状、睡眠问题迁延、常规心身干预反应欠佳,或在专科评估后被认为存在较高风险的个体,可选用非侵入性脑刺激。当然,物理治疗并不是“替代”心身干预,可作为动态分层管理中的增强手段<sup>[34,35]</sup>。

SCD 与 MCI 的管理应当是动态的、阶梯式的,而非一次性静态决策。对以 SCD 为主、症状较轻、p-tau 217 处于低风险范围且功能基本稳定者,可将生活方式优化、情绪和睡眠干预作为首要策略,建

议 12 个月左右复评;对位于灰区的人群,尤其是晚发、持续存在的失眠伴焦虑或抑郁者,可在强化心身治疗的同时,将复评间隔缩短至 3~6 个月,必要时联合 p-tau 217 动态观察及影像学评估;对已进入 MCI 阶段、且伴持续或进行性加重的抑郁、焦虑和睡眠障碍,同时血液标志物和/或影像学支持高风险背景者,更应尽快启动 AD 诊断路径,实施更密切的专科监测和更高强度的综合干预<sup>[5,29,36]</sup>。

总体而言,SCD 与 MCI 阶段的临床策略,在于建立一种认知友好、风险分层、动态调整的管理模式:一方面,通过清理药物负担、优先非药物干预、必要时补充物理治疗,尽量减少症状对认知和功能的二次打击;另一方面,通过持续观察症状轨迹、生物标志物和影像学信息之间是否逐渐趋于一致,及时识别那些已经由可逆的心身反应阶段进入更高风险前驱期的人群。SCD 与 MCI 的管理不只是“治症状”,而是要把症状本身纳入认知衰退早期识别和精准干预的整体路径之中。见图 2。

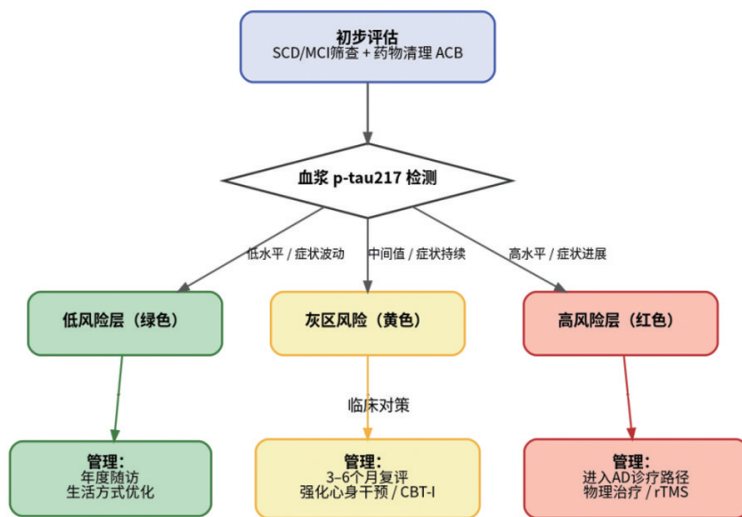


图 2 SCD/MCI 心身一体化分层管理路径图

## 5 结语与展望

基于生物学标志物的痴呆早期诊断,似乎可以解决认知障碍长期存在的早发现困境。然而,生物标志物的使用不仅存在资源有限、费用昂贵、特异性不足等问题,更存在伦理风险。临床发现,抑郁、焦虑和睡眠障碍这些非认知症状,很可能是认知衰退连续谱中的前驱期窗口。通过睡眠—认知轴、情绪—应激轴和炎症轴,非认知症状共同参与认知脆弱性的形成。本文提出,通过“风险分层”,对高风险人群应结合血液标志物和影像学进行筛查。对 SCD 与 MCI 的管理,应建立以风险概率为基础、以认知友好为原则、以动态随访为特征的综合管理路径。低风险者可优先采用生活方式优化、睡眠卫生指导和心理支持;灰区风险者应强化心身干预并缩短复评间隔;而高风险者则应尽早进入 AD 临床路

径,接受更系统的专科评估与干预<sup>[36-38]</sup>。

未来的研究方向至少包括三个层面。其一,进一步开展纵向研究,明确抑郁、焦虑和睡眠障碍在不同前驱期阶段究竟是风险修饰因素、早期表型,还是两者兼而有之。其二,推动血液标志物、数字化睡眠评估、神经心理测验和影像学之间的多模态整合,提高真实世界中的可解释性和可实施性。其三,在国内语境下建立更适合综合医院和记忆门诊的分层管理流程,把心身评估、药物清单清理、睡眠干预、生物标志物复评和专科转诊更有机地纳入同一工作框架中。

## 【参考文献】

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10284):1577-1590.

- [2] Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8):5143-5169.
- [3] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3):271-278.
- [4] Ma L. Depression, anxiety, and apathy in mild cognitive impairment: current perspectives[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:9.
- [5] 中国人体健康科技促进会神经变性病专业委员会. 主观认知下降的诊断管理规范与生物学标志物披露流程专家共识[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2024, 24(11):943-953.
- [6] Ismail Z, McGirr A, Gill S, et al. Mild behavioral impairment and subjective cognitive decline predict cognitive and functional decline[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(1):459-469.
- [7] 杨晓辰, 朱圆, 孙琼, 等. 主观认知下降的影响因素、评估与干预研究新进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2022, 21(1):90-94.
- [8] Franks NP, Wisden W. The biology of sleep[J]. *Science*, 2021, 374(6567):556-559.
- [9] Maboudi K, Ackermann E, de Jong J, et al. Offline bayesian inference underlies hippocampal replay and restabilizes cognitive maps[J]. *Nature*, 2024, 629(8012):630-638.
- [10] Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep[J]. *Science*, 2019, 366(6465):628-631.
- [11] Hauglund NL, Delle C, Arnth-Jensen N, et al. Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep[J]. *Cell*, 2025, 188(3):606-622.
- [12] Winer JR, Mander BA, Helfrich RF, et al. Sleep as a potential biomarker of tau and  $\beta$ -amyloid burden in the human brain[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(10):1187-1196.
- [13] Haynes PR, Pyfrom ES, Li Y, et al. A neuron-glia lipid metabolic cycle couples daily sleep to mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(4):666-678.
- [14] Himali JJ, Baril AA, Cavuoto MG, et al. Association between slow-wave sleep loss and incident dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(12):1326-1333.
- [15] Nguyen Ho PT, Hoepel SJW, Rodriguez-Ayllon M, et al. Sleep, 24-hour activity rhythms, and subsequent amyloid- $\beta$  pathology[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(8):824-834.
- [16] Holth JK, Fritsch SK, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans[J]. *Science*, 2019, 363(6429):880-884.
- [17] Giri B, Kinsky N, Kaya U, et al. Sleep loss diminishes hippocampal reactivation and replay[J]. *Nature*, 2024, 630(8018):935-942.
- [18] Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, et al. Chronic stress-associated depressive disorders: the impact of hpa axis dysregulation and neuroinflammation on the hippocampus—a mini review[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7):2940.
- [19] Irwin MR, Vitiello MV. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer disease dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3):296-306.
- [20] Hurtado-Alvarado G, Pavón L, Castillo-García SA, et al. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016:4576012.
- [21] Parhizkar S, Arzua T, Patel S, et al. Sleep deprivation exacerbates microglial reactivity and A $\beta$  deposition in a TREM2-dependent manner in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(693):eade6285.
- [22] Ye X, Ho YS, Chang RCC. Re-Examination of inflammation in major depressive disorder: bridging systemic and neuroinflammatory insights[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(11):1556.
- [23] Palmqvist S, Warmenhoven N, Anastasi F, et al. Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform[J]. *Nat Med*, 2025, 31(6):2036-2043.
- [24] Yang T, Shen X, Wu Q, et al. Abnormal functional connectivity of the amygdala in mild cognitive impairment patients with depression symptoms revealed by resting-state fMRI[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:533428.
- [25] Giacomucci G, Crucitti C, Ingannato A, et al. The two cut-offs approach for plasma p-tau217 in detecting Alzheimer's disease in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2025, 17(2):e70116.
- [26] Brum WS, Cullen NC, Janelidze S, et al. A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid- $\beta$  positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(9):1079-1090.
- [27] Singh RK, Bekena S, Zhu Y, et al. Sleep quality as a modifier of plasma phosphorylated tau 217 and glial fibrillary acidic protein associations with cognitive function[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2026, 81(4):glaf259.
- [28] Li JS, Tun SM, Ficek-Tani B, et al. Medial amygdalar tau is associated with mood symptoms in preclinical alzheimer's disease[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2024, 9(12):1301-1311.
- [29] Huang L, Li Q, Lu Y, et al. Consensus on rapid screening for prodromal Alzheimer's disease in China[J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37(1):e101310.
- [30] Phutietsile GO, Nishtala PS. Rethinking anticholinergic burden in older adults: innovative approaches to detection and management[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2025, 18(8):551-562.
- [31] Braithwaite E, Todd OM, Atkin A, et al. Interventions for reducing anticholinergic medication burden in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2023, 52(9):afad176.
- [32] Orgeta V, Qazi A, Spector A, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4):CD009125.
- [33] Ritterband LM, Shaffer KM, Thorndike FP, et al. A randomized controlled trial of a digital cognitive behavioral therapy for insomnia for older adults[J]. *NPJ Digit Med*, 2025, 8(1):458.
- [34] Valiengo L, Maia A, Cotovio G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(4):851-860.
- [35] Hu M, Cao Y, He Q, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulation on memory functions in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Hum Neurosci*, 2024, 18:1436448.
- [36] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组, 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. 前驱期阿尔茨海默病的简易筛查中国专家共识(2023年版)[J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(5):433-444.
- [37] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心, 中国神经科学学会, 衰老标志物联合体, 等. 阿尔茨海默病液体标志物临床应用中国指南(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(35):3292-3306.
- [38] 马佳, 张韶伟, 于德华, 等. 轻度认知功能障碍与抑郁、焦虑症状的相关性研究进展[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(1):120-124.

(收稿日期:2026-04-05;修回日期:2026-04-08)

(本文编辑:彭羽)