

轻度认知障碍预后评估方法研究进展

林菁菁, 于顾然

南京中医药大学附属医院神经内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 轻度认知障碍(MCI)作为痴呆的关键前驱阶段,其预后评估的精准性对于延缓疾病转化具有重要意义。MCI具有高度异质性,单一指标在预后预测中效能有限。MCI的不同临床亚型如遗忘型、非遗忘型及主观认知能力下降在病理机制及转归上存在本质差异,是预后评估分层的基础。睡眠时长异常、肢体功能减退及精神症状(抑郁、焦虑、淡漠)在不同程度上提示认知衰退风险,可作为MCI患者预后评估的临床观察指标。神经心理学评估量表和工具性日常生活活动能力评估均可用于反映患者的认知功能损害特征,但评估结果受教育和文化背景等因素影响。脑脊液 β 淀粉样蛋白($A\beta$)₄₂、磷酸化 τ 蛋白(P-tau)181、总 τ 蛋白等核心指标与AD核心病理高度相关,可准确预测MCI患者预后;血浆标志物P-tau217、神经丝轻链、神经胶质细胞原纤维酸性蛋白(GFAP)及 $A\beta$ ₄₂/ $A\beta$ ₄₀比值等适合筛查随访,脑脊液与血浆标志物联合检测可提升预测效能;而血清标志物克老素和胰岛素样生长因子-1等尚缺乏特异性,其独立预测价值有待进一步验证。多模态神经影像学通过结构性磁共振成像(MRI)、功能性MRI揭示的神经功能网络代偿和失代偿水平紊乱以及正电子发射体层摄影(PET)显示的分子病理学改变($A\beta$ 沉积、 τ 蛋白聚集),可串联形成从分子事件到临床表型的完整证据链。智能预测模型从基础风险分层、静态整合预测到纵向动态预测,可显著提升多模态数据的融合预测效能。因此,MCI患者预后评估正在从单一模态转向阶梯式多模态:初级筛查采用“临床信息(含MCI亚型特征)+核心神经心理学评估(侧重蒙特利尔认知功能评估延迟回忆和执行功能分测验)+血液生物标志物检测(血浆P-tau217和GFAP)”组合;精准诊断阶段增加结构MRI检测以评估海马萎缩;疑难病例及科研场景可进一步引入脑脊液检测、 $A\beta$ -PET和 τ -PET。未来研究需着力构建动态监测框架,深化可干预风险因素的机制探索,以推动MCI个体化预后管理及早期干预策略的优化。



[关键词] 轻度认知障碍;预后;评估;临床行为学;神经心理学;工具性日常生活

收稿日期(Received):2025-09-03 修改返回日期(Revised):2025-12-10 接受日期(Accepted):2026-02-16 网络预发表日期(Online):2026-05-30

基金项目(Funding):国家重点研发计划(2022YFC3501403);江苏省院士工作站(BM2024101)

第一作者(First author):林菁菁,硕士研究生,主要从事神经内科临床研究;E-mail:1263228473@qq.com;ORCID:0009-0002-2344-7166

通信作者(Corresponding author):于顾然,主任中医师,教授,博士生导师,主要从事神经系统疾病中医药研究;E-mail:dr.ygrdf@163.com;ORCID:0000-0002-9356-8695

活动;生物标志物;综述

[中图分类号] R741 [文献标志码] A

Progress on prognostic assessment methods for mild cognitive impairment

LIN Jingjing, YU Guran (*Department of Neurology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China*)

Corresponding author: YU Guran, E-mail: dr.ygrdf@163.com, ORCID: 0000-0002-9356-8695

[**Abstract**] Mild cognitive impairment (MCI), a key prodromal stage of dementia, requires precise prognostic assessment to delay disease progression. Given the high heterogeneity of MCI, any single indicator has limited predictive efficacy. Different clinical subtypes of MCI, such as amnesic MCI, non-amnesic MCI, and subjective cognitive decline, exhibit fundamental differences in pathological mechanisms and outcomes, forming the basis for stratified prognostic assessment. Abnormal sleep duration, physical functional decline, and psychiatric symptoms (depression, anxiety, apathy) are indicative of cognitive decline risk to varying degrees and can serve as clinical observational indicators for evaluating MCI prognosis. Neuropsychological assessment scales and instrumental activities of daily living assessments can characterize the features of cognitive impairment, but their results are susceptible to educational and cultural influences. Core cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, including amyloid β -protein ($A\beta$)₄₂, phosphorylated tau protein (P-tau)181, and total tau protein (T-tau), are highly correlated with the core pathology of Alzheimer's disease and can accurately predict MCI prognosis. Plasma biomarkers such as P-tau217, neurofilament light chain, glial fibrillary acidic protein (GFAP), and the $A\beta$ ₄₂/ $A\beta$ ₄₀ ratio are suitable for screening and follow-up; combining CSF and plasma biomarkers enhances predictive performance. In contrast, serum markers like Klotho and insulin-like growth factor-1 lack specificity, and their independent predictive value requires further validation. Multimodal neuroimaging, including structural magnetic resonance imaging (MRI), functional MRI (revealing neural network compensation and decompensation), and positron emission tomography (PET) showing molecular pathological changes ($A\beta$ deposition, tau protein aggregation), can form a complete chain of evidence linking molecular events to clinical phenotypes. Intelligent prediction models, ranging from basic risk stratification and static integrated models to longitudinal dynamic prediction, significantly improve the fusion predictive performance of multimodal data. Consequently, the prognostic assessment of MCI is moving from a single modality toward a stepwise integrated approach: primary screening adopts the combination of clinical information (including MCI subtype characteristics)+core neuropsychological assessment (focusing on delayed recall and executive function subtests of the Montreal Cognitive Assessment)+blood biomarkers (plasma P-tau217 and GFAP testing); the precise diagnostic phase adds structural MRI to assess hippocampal atrophy; for difficult cases and research settings, CSF testing, $A\beta$ -PET, and τ -PET are further introduced. Future research should focus on constructing dynamic monitoring frameworks and deepening

mechanistic exploration of modifiable risk factors, thereby advancing individualized prognostic management and early intervention strategies for MCI.

[**Key words**] Mild cognitive impairment; Prognosis; Assessment; Clinical behavioristics; Neuropsychology; Instrumental activity of daily living; Biomarker; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(5): 449-464.]

[**缩略语**] 轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI); 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD); 遗忘型轻度认知障碍(amnestic MCI, aMCI); 非遗忘型轻度认知障碍(non-amnestic MCI, naMCI); 主观认知能力下降(subjective cognitive decline, SCD); 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE); 蒙特利尔认知功能评估(Montreal cognitive assessment, MoCA); 简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE); 工具性日常生活活动(instrumental activity of daily living, IADL); β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β); 磷酸化 τ 蛋白(phosphorylated tau protein, P-tau); 总 τ 蛋白(total tau protein, T-tau); 基质金属蛋白酶 10(matrix metalloproteinase-10, MMP-10); β 淀粉样蛋白沉积/病理性 τ 蛋白/神经变性[A β deposition/pathologic tau/neurodegeneration framework, AT(N)]; 神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL); 神经胶质细胞原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP); 曲线下面积(area under the curve, AUC); 正电子发射体层摄影(positron emission tomography, PET); 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1); 置信区间(confidence interval, CI); 临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR); 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI); 计算机体层成像(computed tomography, CT); 氟代脱氧葡萄糖(fluorode-oxyglucose, FDG); 阿尔茨海默病神经影像倡议(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)

随着人口老龄化加剧, MCI 作为 AD 等痴呆的前驱阶段, 其早期识别对延缓痴呆进展、优化临床干预时机具有重要意义。研究表明, 每年有 10%~15% 的 MCI 患者会发展为痴呆(以 AD 最为常见)^[1]。然而, MCI 病理机制多样、疾病异质性强, 传统单一指标在评估患者预后时敏感性或特异性较低, 使得临床上 MCI 患者的预后评估面临巨大挑战。本综述整合临床行为学、神经心理学、生物标志物及神经影像学等多维度指标, 系统评估 MCI 患者预后的关键驱动因素并探讨其协同作用机制, 进而提出一个多维度预后评估框架(图 1), 旨在构建“从症状到机制、从单模态到多模态整合决策”的评估体系, 为实现 MCI 患者风险分层、优化早期干预策略提供理论依据, 并为跨学科研究范式提供思路。

1 轻度认知障碍的不同临床亚型

MCI 各临床亚型(aMCI、naMCI、SCD)在核心

症状、病理机制和转归上存在差异(附表 1)^[2-10], 这决定了预后评估必须具有亚型针对性。aMCI 与 AD 病理密切相关, 转化风险较高; naMCI 病因异质性强, 预后多样; SCD 作为 AD 的最早期阶段, 虽转化风险低于 aMCI, 但仍是重要的早期风险预警信号。临床实践中应首先明确亚型分类, 才能选择合适的评估工具及干预策略。

1.1 aMCI

aMCI 的核心临床症状为显著记忆障碍, 以情景记忆损害为核心特征, 表现为对近期事件及新信息的编码和提取能力下降, 而其他认知领域相对保留^[2]。aMCI 作为最常见的 MCI 亚型, 是 AD 病理过程的早期临床阶段, 其核心发病机制与 AD 的病理生理过程密切相关。aMCI 的 AD 年转化率为 10%~15%^[3]。

1.2 naMCI

naMCI 的核心临床症状是非记忆领域的认知障碍, 主要表现为执行功能、语言能力、注意力或

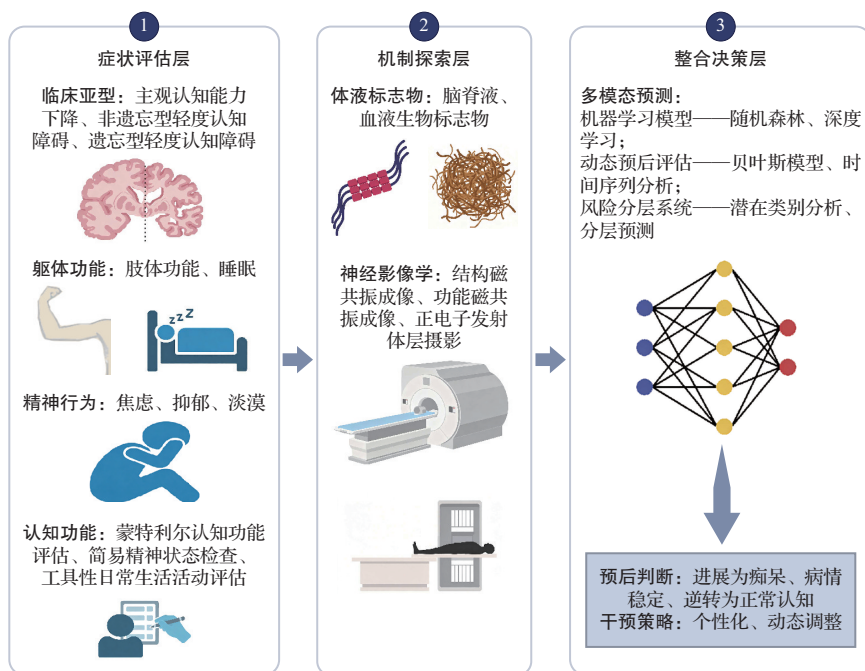


图1 轻度认知障碍多维度预后评估框架

Figure 1 A multidimensional prognosis assessment framework for mild cognitive impairment

视空间能力等单一或多个认知领域损害。naMCI的病理基础较aMCI更为复杂,其病因并不局限于AD,还常涉及额叶相关的执行功能通路、语言网络及后部皮质等多种功能通路损伤^[4]。尽管naMCI进展为AD的年转化率低于aMCI^[5],但其预后具有多样性:执行功能型最可能转化为行为变异型额颞叶痴呆或血管性痴呆;语言型最可能转化为原发性进行性失语;视空间型可能转化为后部皮质萎缩或路易体痴呆。部分由血管因素主导的患者,病情可能呈阶梯式进展或长期稳定^[6]。与aMCI类似,一部分naMCI患者病情可保持稳定,少数naMCI患者的病情可能随可逆因素纠正而好转^[5]。

1.3 SCD

SCD被视为临床前AD的早期表现,可在患者客观认知损害出现前10~20年发生。SCD的临床表现主要为患者主观报告的、持续性的认知抱怨,可能伴随情感症状,但临床评估显示无客观认知障碍。SCD的发病机制复杂,可能与早期脑病理改变和多种心理生理因素有关,遗忘型SCD患者常表现出与aMCI相似的AD病理特征。SCD患者每年进展为aMCI、naMCI和痴呆的风险显著高于认知正常的同龄人群^[7]。其预后可分为以下三种类型。进展型:特别是那些具有AD生物标志物

阳性、ApoE $\epsilon 4$ 基因、持续记忆抱怨等特征的SCD患者在未来几年内会进展为aMCI,继而可能发展为AD^[8];稳定型:大部分SCD患者在数年甚至更长时间内保持稳定,认知功能不会显著恶化^[9];逆转型:当SCD由可逆因素(如情绪障碍、睡眠问题、药物副作用)引起时,纠正这些因素后,主观认知抱怨可明显减轻甚至消失^[10]。

2 临床行为学评估

睡眠、肢体功能及精神症状等临床行为学指标是评估MCI患者预后的重要且易获取的指标。这些指标通过反映潜在的神经病理变化、系统性共病或功能性失代偿,与MCI进展风险及患者认知衰退轨迹显著相关。

2.1 睡眠时长

多项不同类型研究显示,长时间睡眠(每日常规睡眠时长8 h以上)与naMCI风险增加显著相关^[11]。其潜在机制主要包括两方面:第一,过长睡眠可能与注意力和执行功能等非记忆领域认知功能直接损害有关^[12];第二,长时间睡眠可能与神经退行性病理改变(如 τ 蛋白异常积聚、海马萎缩)协同作用,并通过共病(如慢性阻塞性肺疾病、抑郁)或不良生活方式(如低体力活动)间接促进naMCI发生^[13-14]。

但是,长时间睡眠与MCI风险升高之间的关联易受到混杂因素干扰,如抑郁症、多种药物使用或其他系统性疾病,这些因素本身既可导致睡眠时间延长,也可独立增加认知障碍风险,从而削弱睡眠时长作为独立预测因子的可靠性^[15]。此外,睡眠时长多依赖自我报告,存在主观测量偏差,且个体睡眠需求差异较大。因此,睡眠时长作为MCI患者预后的独立预测指标可能增加误判风险。

2.2 肢体功能

研究表明,上肢运动速度减慢、错误率增加及动作变异性增大与患者认知障碍显著相关。例如,通过上肢任务(如抓握、目标指向)可区分健康老龄人和MCI患者,动作迟缓或协调性差可能提示认知下降^[16]。同时,下肢步态速度减慢(如6米步速测试)与认知障碍风险显著相关(相对风险比=1.92),且能独立预测MCI向痴呆转化的风险^[17]。此外,结合上下肢指标的临床预测模型对MCI的早期识别准确率高于一单独使用上肢或下肢指标。例如,一项纳入319名参与者的研究通过肢体功能指标建立了MCI筛查工具,证实整合上下肢等多模态运动指标联合分析优于单一指标,能更有效地提升早期识别的准确率^[18]。

然而,上下肢功能减退并非MCI患者特异性表现,也可能由关节炎、中风后遗症、帕金森病等神经系统疾病或肌肉骨骼病变引起^[19]。此外,上下肢功能减退与认知损害进程并不同步,上肢功能(如握力)多在MCI向痴呆转化期才出现显著下降,这种时相差异可能导致早期筛查漏诊^[20]。

2.3 精神症状

抑郁、焦虑和淡漠等精神症状与MCI向全因痴呆进展的风险显著相关,其潜在机制可能涉及特定脑区(如额叶)的结构和功能异常,从而加速认知衰退^[4]。抑郁症状在MCI患者中较为普遍,并与多个认知领域的功能(尤其是记忆和执行力)进行性下降密切相关^[21]。研究表明抑郁可导致信息处理速度、注意力及情景记忆明显受损^[22],其作用涉及特定脑区的结构改变^[23]。焦虑症状也与MCI患者较高的全因痴呆转化风险相关,其作用同样涉及特定脑区的结构和功能改变^[24-26]。研究还发现共病抑郁和焦虑的人群在7年内发生MCI的风险增加至普通人群的1.6倍^[27]。淡漠被视为MCI向AD转化的显著预测因子,其效应独立于抑郁症状^[28]。MCI患者伴发淡漠时,其转化为AD的风险相比未伴发淡漠的MCI患者增加2倍^[29]。淡漠的神经基础主要涉及额叶-纹状体环路(包括前扣带回和眶额皮质)萎缩^[30-31]。纵向研究数据进一步表明,淡漠程度加重,额叶相关的执行功能环路衰退越严重^[32]。

尽管上述精神症状对MCI患者预后具有预测价值,但其评估存在明显局限,主要表现为症状重叠性和共病性。如抑郁与淡漠的临床表现

相似(如均可见到动机缺乏和兴趣减退),容易误判。研究表明,若不能严格区分淡漠与抑郁,可能会高估抑郁对痴呆转化的贡献,而低估淡漠的独立预测效力^[33]。此外,焦虑常与抑郁共存,增加了鉴别难度,也可能通过应激、炎症等共同通路干扰患者认知功能,引入混杂效应,从而削弱单一精神症状作为预后标志的可靠性和特异性。

3 神经心理学和工具性日常生活活动评估

3.1 神经心理学评估

神经心理学评估通常采用标准化的认知量表对受试者的整体及特定认知领域功能进行量化,常用MoCA和MMSE两种工具。MoCA和MMSE的总分反映受试者整体认知状态,其分测验(如延迟回忆测验、执行功能测验)则能早期精准识别进展风险高的MCI亚型。具有较高预后评估价值的分测验包括:①延迟回忆:可通过听觉词语学习测验进行评估,对鉴别aMCI和预测其向AD转化具有较高价值^[34];②执行功能:连线测验(如连线测验B部分)和言语流畅性测试(如类别流畅性测试)能有效预测MCI向痴呆转化的总体风险^[12, 35],尤其在向血管性痴呆和混合性痴呆转化风险的评估中价值突出^[36];③视空间能力:如画钟试验等,对路易体病或后皮质萎缩相关的MCI有提示作用^[37]。

教育程度是认知测试表现的重要影响因素,若不加以校正,会导致预测结果出现严重偏差。受教育程度较低或未接受过正规教育的个体因缺乏应试经验、抽象思维能力训练,且词汇量有限,在基于语言的测试以及需要抽象思维、执行功能的任务上处于劣势,极易导致假阳性结果(将其正常的、因受教育程度低而表现较差的认知表现误判为MCI),从而高估其病情严重程度和进展风险^[38]。此外,对于受教育程度较低人群,筛查工具MoCA的文化适应性和语言偏差也会影响其作为预测因子的稳定性,尤其在注意功能、图片命名、延迟回忆等项目中可能产生偏差,进而影响预测模型在国内大型队列中的泛化能力。因此,针对受教育程度较低人群可能需要进行单独的分分数校正或考虑采用更具适应性的替代量表。

3.2 IADL评估

IADL指个体独立生活所需执行的复杂日常

任务,如财务管理、药物管理、购物和烹饪等。日本国立长寿医疗研究中心开发的日常生活活动力量表是一种针对现代生活方式修订的IADL评估工具。该量表显示,基线存在IADL障碍者的全因痴呆转化率约为无障碍者的2.3倍,即当IADL受限和MCI共存时,MCI患者预后风险显著上升^[39]。

尽管IADL评估具有重要临床价值,但其评估过程存在主观性和环境依赖性。具体而言,IADL通常依赖患者或知情人的主观报告,但MCI患者常因疾病导致自知力下降,可能低估或错误陈述其功能缺损程度^[40]。同时,IADL表现高度依赖环境背景:患者在熟悉环境中可能仍保留部分功能,而在陌生环境中则更易暴露出障碍^[41],上述局限性都可能影响MCI预后判断准确性。

4 生物标志物检测

在评估MCI向痴呆转化时,脑脊液中 $A\beta_{42}$ 、P-tau181、T-tau及MMP-10等生物标志物具有独特的预测价值,单独或组合使用这些生物标志物可提升风险分层和进展预测的准确性。同时,随着超灵敏检测技术(如单分子阵列技术、免疫沉淀-质谱联用技术)的发展,血液生物标志物研究已成为MCI患者预后研究中的热点。血浆检测微创、易于重复,适用于动态监测和风险人群初筛。不同体液标志物用于MCI患者痴呆转化风险预测的代表性研究结果及局限性见附表2^[42-61]。

4.1 脑脊液 $A\beta_{42}$

脑脊液 $A\beta_{42}$ 异常反映淀粉样斑块沉积,后者通过神经毒性作用驱动认知衰退^[62]。AT(N)框架明显提升了对MCI患者预后的预测价值:对于 $A\beta_{42}$ 异常但P-tau181和T-tau正常者,该框架能提供有效的风险分层;而对于 $A\beta_{42}$ 、P-tau181和T-tau三项均异常者,其预后评估能力更为突出。研究显示, $A\beta_{42}$ 、T-tau、P-tau181均异常的MCI患者,随访期内转化为AD的比例为90.91%^[42];基线时 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值较低与后续更快的认知功能下降(如执行功能和语言能力)显著相关^[63-64];P-tau181/ $A\beta_{42}$ 比值在预测MCI向AD转化时表现出高判别性能^[65]。

但是,脑脊液 $A\beta_{42}$ 用于MCI患者预后评估存在局限性,即其对非淀粉样蛋白病理的MCI患者预后不敏感,且容易受到生物标志物动态变化的

干扰^[66]。此外,研究发现部分MCI患者(尤其是非典型AD亚型)可能出现 $A\beta_{42}$ 水平反常升高的现象,这与传统AD病理中 $A\beta_{42}$ 水平降低相反^[43]。因此,在应用 $A\beta_{42}$ 进行MCI患者预后评估时,应采用多维度生物标志物组合,并结合临床表型综合判断,以提高预后预测的准确性。

4.2 脑脊液P-tau181

在MCI患者中,较高的脑脊液P-tau181水平与更快的认知功能下降有关^[67]。研究显示,基线脑脊液P-tau181水平高的MCI患者更易进展为AD^[68]。脑脊液P-tau181能有效区分MCI患者中未来会进展为AD的亚群^[44]。在 $A\beta$ 阳性的MCI患者中,脑脊液P-tau181水平升高与更快的临床进展相关^[45]。但是,脑脊液P-tau181水平对特定亚型MCI患者预后的预测价值有限,例如,在 $A\beta_{42}$ 异常但P-tau181和T-tau水平正常的MCI患者群体中,P-tau181单独使用时预后预测价值较低,只有结合AT(N)框架综合分析时才能改善这类患者预后预测的准确性^[44]。

4.3 脑脊液T-tau

在调整年龄、性别等混杂因素后,脑脊液中T-tau水平每增加10%,MCI患者进展为AD的风险增加7.60%(风险比为2.22)^[46]。在MCI患者中,脑脊液T-tau水平升高与更快的认知功能下降显著相关^[69]。但是,单纯脑脊液T-tau水平升高可能出现在多种神经系统疾病中。研究发现,某些MCI患者即使脑脊液T-tau水平异常但 $A\beta_{42}$ 和P-tau181水平均正常,此时用T-tau单独预测其进展为AD的准确性会显著降低^[42]。然而,脑脊液T-tau与其他生物标志物组合应用的预后预测价值显著提升^[70]。例如,在 $A\beta$ 阳性MCI患者中,脑脊液T-tau升高可独立预测 τ 蛋白在脑内的积累速度,进而预示临床恶化^[71];脑脊液T-tau与 $A\beta_{42}$ 、P-tau181等的比值可有效区分SCD、aMCI、naMCI和AD患者,并能预测MCI向AD转化的风险^[72]。

4.4 脑脊液MMP-10

MMP-10水平不仅反映 τ 蛋白病理严重程度^[73],还与衰老和神经炎症相关,其升高可能预示血脑屏障破坏或突触损伤加速,从而促进AD转化^[74]。研究显示,脑脊液MMP-10水平升高的MCI患者转化为AD相关痴呆的概率更高,且认知功能下降速度更快^[42]。即使调整了标志物 $A\beta$

和 τ 蛋白的影响,MMP-10仍能独立预测MCI向痴呆转化的风险^[42],提示其可能涉及除 $A\beta$ 和 τ 蛋白之外的病理生理机制(如血管性损伤或神经炎症)^[75]。MMP-10与其他生物标志物组合使用时,如MMP-10与经典的AT(N)框架组合使用时预测MCI患者预后的准确性显著提升,这一提升在 $A\beta_{42}$ 异常但 τ 蛋白正常的MCI亚组中尤为明显^[42]。

MMP-10用于MCI患者预后预测的局限性主要在于其与年龄的相关性。研究显示,在 $A\beta_{42}$ 、P-tau181和T-tau正常的受试者中,MMP-10水平与年龄显著相关^[42],MMP-10水平升高可能仅反映衰老过程而非AD特异性病理,这种年龄相关性可能干扰MMP-10作为独立预后标志物的可靠性,尤其是在老年人群中。此外,MMP-10的预测价值可能高度依赖AD其他生物标志物(如 $A\beta_{42}$ 和 τ 蛋白)的异常状态,MMP-10对AT(N)框架的补充作用主要体现在 $A\beta_{42}$ 异常患者中^[42],而在AD生物标志物正常群体中,其单独预测能力有待进一步验证。

4.5 血浆NfL

较高的NfL水平与更快的认知功能衰退有关,尤其是在记忆和执行功能等关键领域^[47]。在SCD组和MCI组中,更高的NfL水平预测了记忆功能和临床前AD复合评分加速下降,提示NfL能捕捉早期AD相关变化,适用于识别高风险MCI患者^[48]。

NfL在神经退行性变所致的MCI(如AD、帕金森病或额颞痴呆背景下的MCI)中具有较高的预后预测价值,而在非神经退行性变所致的MCI中预测一致性较低^[76]。它可作为风险分层(如筛查高风险患者)和辅助临床试验(优化受试者筛选和疗效监测)的指标,但建议与其他生物标志物(如P-tau、 $A\beta$)结合使用以提高精准性^[47]。基于现有证据,NfL是MCI管理中的关键预后指标,但其作用受患者亚群和协变量的影响,临床应用时需加以考虑。

4.6 血浆GFAP

研究表明,高基线血浆GFAP水平是痴呆(尤其是AD相关痴呆)进展的独立预测因子。例如,在一项纳入111例MCI患者的多中心研究中,基线GFAP水平升高的MCI患者在随访期内转化为AD的风险显著高于稳定型MCI患者($AUC=0.77$)^[49];高GFAP水平与临床痴呆评定量表进展风险升

高、AD特征脑区皮层萎缩及 $A\beta$ 阳性转化显著相关,且在老年女性中效应更显著^[77]。

然而,GFAP水平用于MCI患者痴呆转化风险评估也存在局限性。GFAP主要反映星形胶质细胞的激活,这是中枢神经系统对多种损伤(如神经退行性、血管性和炎症性病变)的共同反应^[50];GFAP水平变化更多是病理过程的下游事件或伴随特征,而非核心病理的驱动因子,与 $A\beta$ 、 τ 蛋白等直接反映AD核心病理的指标不同,GFAP更多体现神经炎症及胶质活化^[51]。因此,可将血浆GFAP作为MCI患者痴呆转化的高危人群筛查指标,但不宜单独用于病因诊断或靶向干预的决策制订,建议与 $A\beta$ 、P-tau等特异性标志物联合检测以提高病因鉴别能力。

4.7 血浆 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值

一项随访时间长达8年的队列研究表明,基线低 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值与临床AD进展密切相关,且低 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值联合高P-tau181水平可预测aMCI患者进展为AD的风险^[52]。大型多中心队列研究(BALTAZAR)也显示,血浆 $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 及 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值与MCI向痴呆(其中95%为AD)转化风险相关^[78]。

$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值用于预测MCI向AD转化风险时也面临一些挑战,主要是技术敏感性和生物学异质性。一方面,血浆中 $A\beta$ 浓度极低,对超灵敏分析技术的依赖性强(如单分子阵列技术、免疫沉淀-质谱联用技术),不同平台和方法的检测灵敏度及定量准确性仍存在差异,跨平台标准化尚不完善,结果可比性可能受影响^[53]。另一方面,该比值可能受到患者全身代谢状态、肾脏功能等因素干扰,与大脑实质中淀粉样斑块沉积的关联强度可能不如脑脊液检测或淀粉样蛋白PET直观^[54]。

4.8 血浆P-tau217

血浆P-tau是目前最具前景的血液标志物。其中,P-tau217在鉴别AD与其他神经退行性疾病时的特异性接近PET,能非常准确地识别 $A\beta$ 和 τ 蛋白病理阳性的MCI患者,并预测该类患者认知功能将快速衰退^[55-56]。

然而,由于其他罕见 τ 蛋白病(例如MAPT基因突变相关的额颞叶痴呆)也可能导致血浆P-tau217水平升高^[57],这可能影响P-tau217对AD与非AD神经退行性疾病的鉴别能力。其次,血

浆 P-tau217 水平在 MCI 临床前阶段已明显升高(早期诊断价值较高),但对于已确诊的 MCI 患者,极高的基线水平可能意味着 MCI 病理进程已进入活跃期,血浆 P-tau217 水平的纵向变化能否精细预测患者向痴呆转化的速度仍需更多研究来证明^[56]。

4.9 血清标志物

血清克老素蛋白和 IGF-1 水平与 MCI 患者的认知功能损害显著相关^[79]。一项针对美国老年人的横断面研究显示,血清克老素蛋白水平与患者认知功能呈正相关,表明克老素蛋白可能通过抗衰老机制延缓患者的认知衰退^[80]。动物实验研究显示,循环 IGF-1 水平与血管性认知障碍相关,IGF-1 缺乏会诱发类似血管性认知障碍的症状,包括脑血管脆性和微出血,进而加速认知衰退^[81]。研究显示,血清克老素蛋白与 IGF-1 联合检测可以提高 MCI 患者预后的预测效能:单独使用克老素蛋白和 IGF-1 预测 MCI 患者进展为 AD 风险的 AUC 分别为 0.793 和 0.859,两者联合预测的 AUC 可提升至 0.939(95%CI:0.896~0.993),敏感度为 0.911,特异度为 0.954^[58]。

然而,上述指标均存在局限性。克老素蛋白通过 Wnt、IGF-1 等信号通路发挥作用,其中 IGF-1 参与了炎症调节、突触可塑性等过程,这些信号通路也参与其他疾病(如糖尿病、癌症)的病理过程,导致克老素蛋白和 IGF-1 在预测 MCI 患者全因痴呆转化风险时的特异性不足。同时,研究人群的年龄、性别、基础疾病均可能影响预测结果,如患者肾功能下降会显著降低克老素蛋白水平^[60]。此外,不同研究中克老素蛋白和 IGF-1 测量方法存在差异,如酶联免疫吸附测定或免疫放射分析可能导致结果可比性差^[61]。

5 神经影像学检查及评估

神经影像学技术能够直观展示 MCI 患者脑结构和功能改变,为预后评估提供客观依据。不同影像模态从不同角度揭示病理过程,结构影像反映宏观结构萎缩,功能影像探测功能异常,分子影像显示分子病理改变。结构影像所反映的脑解剖结构完整性是功能活动的基础,功能异常和分子病理改变通常早于显著的宏观结构萎缩。这三类影像学指标共同构成了从微观病理到宏观表型的连续评估谱系。

5.1 结构 MRI

结构 MRI 主要测量大脑的灰质体积、皮质厚度和白质完整性,是评估神经退行性变性疾病的金标准,也是评估疾病相关脑结构改变的核心手段,它直接显示了神经元不可逆性丢失所带来的宏观结构改变,为疾病提供了最直观的证据。预测指标包括内侧颞叶萎缩程度、后部皮层萎缩程度以及全脑萎缩率。内侧颞叶萎缩是 AD 最早且最具特征性的结构改变,尤其是海马体和内嗅皮质体积减小,是预测 MCI 向 AD 转化的最强结构指标^[82]。后部皮层萎缩包括顶叶、枕叶和楔前叶等后部皮层萎缩,与 AD 患者视觉空间和认知功能障碍密切相关,是预测转化的另一个重要标志。全脑萎缩率是指通过纵向扫描计算脑容量的年变化率,能够动态反映疾病进展速度,比单次测量预测准确度更高^[83]。

值得注意的是,结构 MRI 对灰质体积测量的敏感性不足,且分析脑区体积时常常忽略脑区间的协同变化关系。

5.2 功能性 MRI

静息态功能性 MRI 能够敏感地检测早期脑功能改变,甚至在 AD 临床前阶段即可发现异常。这种改变在 MCI 患者中尤为显著,可预测患者后续认知功能恶化趋势。任务态功能性 MRI 可显示 MCI 患者存在负性血氧水平依赖反应受损,特别是在默认网络相关脑区,这种异常可早于临床症状约十年出现^[84]。可检测的指标包括默认网络功能障碍、代偿性过度激活、全脑网络效率下降。默认网络功能障碍指默认网络在静息状态下高度活跃,其与记忆和内省功能相关。在 MCI 早期即可观察到默认网络连接性减弱,这种减弱与记忆损害有关,并能预测转化^[85]。代偿性过度激活指在疾病早期为了维持认知表现,大脑可能会出现任务相关或静息态下的过度激活,可以看作是一种功能代偿。但随着疾病进展,这种代偿机制失效,活动会从过度激活转为低下,这一转折点预示着向 AD 转化^[86]。全脑网络效率下降指 MCI 患者大脑的功能网络从高效的小世界网络模式(即局部聚类强且全局路径短)向更随机、低效的模式转变,这种全局效率降低预示着更快的临床衰退^[87]。

功能性 MRI 是观察从结构到功能演化的窗口,它展示了大脑如何在结构损伤的背景下,通

过功能重组和代偿来维持运作,以及最终如何走向失代偿的动态过程。当功能与结构不匹配时,功能影像(如静息态功能性MRI)可发现MCI患者功能连接异常,但这些改变不一定与结构MRI的萎缩区域完全对应^[88]。

5.3 PET-CT

PET-CT直接针对AD的核心病理改变(A β 沉积和 τ 蛋白聚集),可在临床症状出现和显著结构破坏之前实现超早期诊断和风险分层,是揭示疾病分子病因的关键影像学技术,包括A β -PET、 τ -PET和FDG-PET。A β -PET直接显示大脑中A β 沉积,A β 沉积是AD病理级联的起始事件,是MCI患者未来进展为AD相关痴呆的极高风险因素^[3]。 τ -PET可显示神经原纤维缠结中的 τ 蛋白聚集, τ 蛋白聚集(尤其是在颞叶和新皮层)与神经元退变和认知下降的相关性更强。A β 沉积且 τ 蛋白聚集(特别是皮层 τ 蛋白扩展)的MCI患者转化为AD的风险最高^[89-90]。FDG-PET则通过测量葡萄糖代谢来反映神经突触活动。AD典型的后部扣带回、楔前叶和颞顶叶代谢减低模式是预测痴呆转化的强力指标,且这种代谢减弱在疾病进程中通常出现于A β 沉积之后、脑结构(如海马等区域)明显萎缩之前。

5.4 多模态影像学评估及意义

多模态影像整合可串联从分子病理到结构改变的完整证据链,据此揭示MCI的连续演变进程、指导临床亚型划分并预测疾病预后。

5.4.1 揭示疾病连续演变进程 在初始阶段(分子病理启动),A β 开始在大脑皮层异常沉积(可通过A β -PET检测),标志着AD病理级联反应的启动。在此阶段,患者通常尚未表现出明显的认知功能障碍。随后,进入疾病进展的关键转折阶段(神经元毒性加剧), τ 蛋白开始病理性聚集于内嗅皮质和内侧颞叶结构(可通过 τ -PET检测),并沿特定的神经连接网络播散,此过程直接伴随并加剧了突触功能损害和神经元损伤,引发功能网络代偿和失代偿水平紊乱,大脑功能性网络(可通过功能性MRI评估)启动适应性重构以响应早期病理损伤。在代偿期,部分脑区活动呈现代偿性增强,以暂时维持认知功能,但随着 τ 蛋白沿神经通路向新皮层播散和突触持续丢失,默认网络的连接完整性显著减弱(可通过功能性MRI评估),此时还可通过FDG-PET检测到相应

脑区葡萄糖代谢水平降低。此阶段通常可对应于MCI的临床表现。接着,出现不可逆组织丧失(神经元死亡)和持续的功能障碍,最终导致不可逆的脑组织萎缩,此时可通过结构MRI量化,表现为海马等深部脑结构体积显著减小。最后,当大脑结构性破坏的程度超越其功能代偿极限时,广泛的、严重的认知功能障碍全面显现,标志着疾病已进展至临床终期(AD)。MCI的病理过程及各阶段对应的影像学标志物见附图1。

5.4.2 指导临床分型 进展型MCI患者通常伴随A β 和 τ 蛋白阳性,而稳定型MCI多为A β 、 τ 蛋白阴性或仅有非AD相关神经病理标志物异常。多模态影像(如A β -PET、 τ -PET及结构MRI)可整合这些标志物,提高预后预测的准确性^[91]。在识别脑小血管病相关MCI亚型方面,多模态影像通过结合弥散张量成像(评估白质完整性)和PET(评估A β 、 τ 蛋白病变),可有效区分由血管病变与AD病理驱动的不同机制^[92]。在区分aMCI与naMCI方面,多模态影像可通过联合PET(评估A β 、 τ 蛋白病变)和MRI(评估神经病变)辅助亚型分类^[93]。

5.4.3 预测疾病预后 在临床工作中,若患者检查结果是A β 沉积、 τ 蛋白主要局限于内侧颞叶、海马萎缩及全脑代谢相对正常,可诊断为边缘主导型,提示疾病进展速度可能较慢,符合极早期AD的特点^[94];若患者检测结果是A β 沉积、 τ 蛋白呈颞叶至新皮层、海马萎缩明显、默认网络后部核心节点(如后扣带回、楔前叶)连接性显著降低,可诊断为典型AD型,提示疾病进展风险高^[95];若患者检查结果是A β 沉积、 τ 蛋白在新皮层分布为主、海马相对保留、后部皮层萎缩和代谢减低更显著,可诊断为海马回避型,该类患者向AD转化风险高,转化后临床表型常为后部皮质萎缩综合征,主要认知损害特征为视空间功能障碍^[96];若患者检查结果是广泛的A β 沉积和 τ 蛋白聚集、多个网络功能紊乱、全脑萎缩率显著增加,可诊断为快速进展型,提示疾病进展风险极高,需要密切监测和积极干预^[97]。见附图2。

值得注意的是,虽然多模态影像能提高预测性能,但不同模态的生物标志物可能存在冗余或结果不一致,导致临床解释困难。此外,多模态数据的异质性会增加计算复杂度,降低模型泛化能力^[98]。

6 智能预测

上述指标在预后评估方面各有优缺点,通过联合多项临床指标和病理指标构建的综合模型可发挥更好的预测作用。与单一指标模型比较,综合模型通过多维度数据融合可显著提升MCI患者预后预测效能,为个体化干预提供了兼具时效性和准确性的决策框架。

6.1 基础风险分层模型

此类模型的首要目标是处理MCI的异质性,从群体中识别出不同风险等级或病理亚型的子集,为后续分层管理奠定基础。这类模型回答了“哪些MCI患者风险最高”的问题,适用于队列研究和初筛后人群分类。代表模型是基于ADNI数据的人群分层预测系统,该模型基于ADNI数据的衍生研究,通过潜在类别分析将MCI患者区分为五种神经心理学表型,并结合脑脊液 $A\beta_{42}$ 水平和灰质萎缩特征构建分层预测框架^[99]。例如,基于ADNI数据的相关研究表明,兼具颞顶叶萎缩等影像学特征的MCI亚组患者向AD转化风险显著升高^[100]。

6.2 静态整合预测模型

此类模型整合某一时间点的多维数据,利用机器学习算法计算个体的综合风险评分,能显著提升预测效能,优于任何单一指标。其核心优势在于通过特征加权量化个体在当前时间点的总体风险,为制订干预策略提供依据。代表模型如下。①多模态影像学 and 临床数据融合模型:Zou等^[101]基于ADNI数据开发的多模态融合模型整合了纵向神经心理学评估、脑部MRI特征以及 $A\beta$ -PET数据,实现了对MCI患者认知衰退轨迹的个性化预测。该模型证实,将神经影像生物标志物与CDR相结合可显著提高预测精度^[102]。②机器学习集成模型:一项基于ADNI数据的研究将临床特征(年龄、教育年限)、*ApoE* $\epsilon 4$ 基因型、神经心理学测试分数与MRI皮层厚度指标相结合构建随机森林模型,预测MCI向AD转化的准确率达到91.45%^[103]。值得注意的是,当在预测模型中同时加入 $A\beta$ -PET和MRI数据后(两者结合计算出一个综合指标),模型能够提前两年预测MCI患者是否会转化为AD^[104]。

6.3 纵向和动态预测模型

此类模型纳入时间序列数据,旨在预测患

者认知衰退的速度和轨迹,实现预后评估的动态更新。这类模型能回答“疾病可能会多快进展”的问题,适用于长期随访管理和临床试验中的疗效监测。代表模型如下。①纵向多时间点预测模型:Ju等^[105]利用ADNI基线数据和72个月随访数据,通过加权基因共表达网络分析和机器学习算法筛选出关键基因*EBF1*,联合MoCA评分、年龄及性别构建了MCI向AD转化的列线图模型,该模型在训练集中的一致性指数为0.736,表明其具有较好的预测区分度。②动态预后评估模型:基于ADNI的贝叶斯模型每6个月更新一次,该模型整合了基线认知测试(连线测验B部分)、纵向MRI变化率(每年全脑萎缩率>2%)和临床进展指标(CDR总分增加 ≥ 1 分),外部验证显示该模型性能稳定,预测结果与实际情况的吻合程度(校准能力)较好,综合校准指数仅为0.06^[102, 106]。

6.4 面向特定因素的专项模型

针对特定的病理机制或管理场景衍生出一些整合特殊因子的模型。代表模型如下。①纳入心血管风险因素的整合模型:此类模型可显著提升MCI患者预后预测的准确性。例如:高血压、糖尿病、肥胖和吸烟等心血管代谢因素被证实是MCI患者进展为痴呆的独立预测因子,相关模型通过整合这些因素后预测AUC达到0.61~0.73^[107]。一项基于1808名老年人的队列研究发现,心血管疾病风险因素(如心律失常)与MCI发病率显著相关,整合这些因素后模型预测概率与实际观测结果具有良好的一致性^[108]。②纳入教育程度的整合模型:教育程度作为可调节的社会决定因素,在多个模型中显示出保护作用^[109]。针对中国尘肺工人的研究表明,低教育水平是认知障碍的独立风险因素,整合教育年限的模型对认知障碍预测的特异度为0.76,准确性为0.84,表现出良好的预测效能^[110]。

尽管智能预测模型显著提升了MCI预后评估的效能,但仍存在以下局限:首先,现有模型对MCI亚型的区分能力有限,常将MCI视为整体进行预测,难以准确区分遗忘型和非遗忘型等不同亚型,导致较高的误分类风险,可能引发过度干预或监测遗漏^[111-112]。其次,MCI动态进展具有不确定性,部分患者可能逆转为正常认知,而现有模型难以有效捕捉和预测这种双向变化轨迹^[3]。

第三,模型在泛化性、样本代表性和可解释性方面面临挑战。其性能在真实世界临床场景中可能下降;训练集的样本偏倚会影响其对不同人群的预测准确性;复杂模型的“黑箱”特性降低了临床决策的透明度和信任度^[113]。

7 结 语

综上所述,MCI作为痴呆的关键前驱阶段,具有高度异质性,其精准预后评估面临挑战。本文从不同临床亚型、临床行为学、神经心理学、生物标志物、多模态神经影像学以及智能预测模型这些层面系统梳理了各类评估工具的价值及局限。单一指标预测效能不足,必须进行多维度、多模态信息的整合。为实现精准性与可行性的最佳平衡,推荐以下具有高成本效益的多模态评估路径:第一,初级筛查和风险分层路径(性价比高):临床信息(含MCI亚型特征)+核心神经心理学评估(侧重MoCA延迟回忆和执行功能分测验)+血液生物标志物检测(血浆P-tau217和GFAP)。该组合能有效识别大多数AD病理阳性的高危MCI患者,且成本相对可控,适用于基层医疗机构和大型队列筛查。第二,精准诊断和预后判断路径:在初级路径基础上,对高风险或诊断不明者增加结构MRI(至少包含海马体积测量)检测。这种“临床信息+核心神经心理学评估+血液生物标志物+结构MRI”组合能提供病因及神经退行性变的直接证据,预测准确性高,是当前临床实践中最具操作性和说服力的方案。第三,疑难病例和科研场景:当上述组合仍无法明确诊断,或需进行临床试验入组时,可进一步考虑进行脑脊液检测或Aβ-PET、τ-PET。未来研究应聚焦优化多指标联合的动态监测体系,深入探索可干预的风险因素,以推动MCI个体化预后管理及早期干预,最终延缓向痴呆的转化进程。

本文附加文件见电子版。



志谢 本研究得到国家重点研发计划(2022YFC3501403)和江苏省院士工作站(BM2024101)支持

Acknowledgements This study was supported by National Key R&D Program of China (2022YFC3501403) and Jiangsu Provincial Academician Workstation (BM2024101)

作者贡献 林菁菁和于顾然参与论文选题和设计与参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions LIN Jingjing and YU Guran participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the author

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

[1] ZHANG Y, LI Y, SONG S, et al. Predicting conversion time from mild cognitive impairment to dementia with interval-censored models[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 101(1): 147-157.

[2] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 33.

[3] FISCHER P, JUNGWIRTH S, ZEHETMAYER S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia[J]. *Neurology*, 2007, 68(4): 288-291.

[4] YEUNG M K, CHAU A K, CHIU J Y, et al. Differential and subtype-specific neuroimaging abnormalities in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80: 101675.

[5] EDMONDS E C, SMIRNOV D S, THOMAS K R, et al. Data-driven vs consensus diagnosis of MCI: enhanced

- sensitivity for detection of clinical, biomarker, and neuropathologic outcomes[J/OL]. **Neurology**, 2021, 97(13): e1288-e1299.
- [6] LEE T L, GUO L, CHAN A S. fNIRS as a biomarker for individuals with subjective memory complaints and MCI [J]. **Alzheimers Dement**, 2024, 20(8): 5170-5182.
 - [7] PIKE K E, CAVUOTO M G, 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.
 - [8] CAPPAS F, RIBALDI F, CHICHERIO C, et al. Subjective cognitive decline: memory complaints, cognitive awareness, and metacognition[J]. **Alzheimers Dement**, 2024, 20(9): 6622-6631.
 - [9] PESTANA P C, CARDOSO S, GUERREIRO M, et al. Frequency, sociodemographic, and neuropsychological features of patients with subjective cognitive decline diagnosed using different neuropsychological criteria [J]. **Alzheimers Res Ther**, 2024, 16(1): 261.
 - [10] KLEINEIDAM L, WAGNER M, GUSKI J, et al. Disentangling the relationship of subjective cognitive decline and depressive symptoms in the development of cognitive decline and dementia[J]. **Alzheimers Dement**, 2023, 19(5): 2056-2068.
 - [11] HEO H M, LEE K H, HEO K H, et al. Analysis of the relationship between brain activation and clinical indicators in amnesic mild cognitive impairment[J]. **Brain Imaging Behav**, 2025, 19(3): 732-745.
 - [12] TANG S, LIU R, REN J, et al. Association of objective sleep duration with cognition and brain aging biomarkers in older adults[J]. **Brain Commun**, 2024, 6(3): fcae144.
 - [13] CHEN X, YU Z, LIU Y, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. **BMJ Open Respir Res**, 2024, 11(1): e001709.
 - [14] LIU H, SHI Y, YU M, et al. Individual and joint associations between sleep duration and physical activity with cognitive function: a longitudinal analysis among middle-aged and older adults in China[J/OL]. **Alzheimers Dement**, 2025, 21(1): e14212.
 - [15] PISTORIO S, SCOTTO DI TELLA G, CANZANELLA V, et al. Anticholinergic burden and behavioral and psychological symptoms in older patients with cognitive impairment[J]. **Front Med (Lausanne)**, 2025, 12: 1505007.
 - [16] RUDD K D, LAWLER K, CALLISAYA M L, et al. Investigating the associations between upper limb motor function and cognitive impairment: a scoping review [J]. **Geroscience**, 2023, 45(6): 3449-3473.
 - [17] NIKKHAH A, FAKHRZADEH H, MOODI M, et al. Handgrip strength and gait speed relationships with cognitive impairment in Iranian older adults: birjand longitudinal aging study[J]. **Geriatr Nurs**, 2025, 63: 280-287.
 - [18] WEI X, LI C, LIU D, et al. Profile of non-invasive physical health indicators associated with cognitive performance in Chinese older adults: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study[J]. **BMC Public Health**, 2025, 25(1): 420.
 - [19] TOLEA M I, ROSENFELD A, ROY S V, et al. Gait, balance, and physical performance as markers of early Alzheimer's disease and related dementia risk[J]. **J Alzheimers Dis**, 2025: 108(1_suppl): S185-S199.
 - [20] LUO J, SU L, NDEKE J M, et al. Gait speed, handgrip strength, and cognitive impairment among older women —A multistate analysis[J]. **Exp Gerontol**, 2022, 169: 111947.
 - [21] MENG D, JIN Z, WANG Y, et al. Longitudinal cognitive changes in patients with early Parkinson's disease and neuropsychiatric symptoms[J]. **CNS Neurosci Ther**, 2023, 29(8): 2259-2266.
 - [22] BONNER-JACKSON A, VANGAL R, LI Y, et al. Factors associated with cognitive impairment in patients with persisting sequelae of COVID-19[J]. **Am J Med**, 2025, 138(2): 337-345.
 - [23] PYUN J M, PARK Y H, KANG M J, et al. Cholinesterase inhibitor use in amyloid PET-negative mild cognitive impairment and cognitive changes[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2024, 16(1): 210.
 - [24] CANNIZZARO A, RONAT L, EL HAFFAF L M, et al. Associations between neuropsychiatric symptoms of affective and vegetative domains and brain morphology in aging people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J/OL]. **Int J Geriatr Psychiatry**, 2023, 38(6): e5952.
 - [25] ELLWARDT E, MUTHURAMAN M, GONZALEZ-ESCAMILLA G, et al. Network alterations underlying anxiety symptoms in early multiple sclerosis[J]. **J Neuroinflammation**, 2022, 19(1): 119.
 - [26] SALONER R, VANDEVREDE L, ASKEN B M, et al. Plasma phosphorylated tau-217 exhibits sex-specific prognostication of cognitive decline and brain atrophy in cognitively unimpaired adults[J]. **Alzheimers Dement**, 2024, 20(1): 376-387.
 - [27] ANITA N Z, GONZALEZ-PRADO R, PAREDES A M, et al. Associations between anxious-depression and cognitive change and mild cognitive impairment: HCHS/SOL Study of Latinos-Investigation of Neurocognitive Aging[J]. **Int Psychogeriatr**, 2025, 37(3): 100058.
 - [28] CONNORS M H, TEIXEIRA-PINTO A, AMES D, et al. Apathy and depression in mild cognitive impairment: distinct longitudinal trajectories and clinical outcomes [J]. **Int Psychogeriatr**, 2023, 35(11): 633-642.
 - [29] SALEM H, SUCHTING R, GONZALES M M, et al. Apathy as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a Texas Alzheimer's research and care consortium (TARCC) cohort-based analysis[J]. **J Alzheimers Dis**, 2023, 92(1): 129-139.
 - [30] MALIK R, BEATON D, AHMED J, et al. A *DAT1* gene and *APOE* $\epsilon 4$ interaction is associated with apathy and

- structural brain changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. **J Alzheimers Dis**, 2025, 103(1): 230-242.
- [31] DOLPHIN H, DYER A H, MCHALE C, et al. An update on apathy in Alzheimer's disease[J]. **Geriatrics (Basel)**, 2023, 8(4): 75.
- [32] RASHIDI-RANJBAR N, CHURCHILL N W, BLACK S E, et al. Neuropsychiatric symptoms and brain morphology in patients with mild cognitive impairment, cerebrovascular disease and Parkinson disease: a cross sectional and longitudinal study[J/OL]. **Int J Geriatr Psychiatry**, 2024, 39(3): e6074.
- [33] OH D J, LIPNICKI D M, HARRISON F, et al. Apathy, depression, and dementia risk in older adults: a global collaborative study[J/OL]. **Alzheimers Dement**, 2025, 21(12): e71059.
- [34] ZHAO Q, GUO Q, LIANG X, et al. Auditory verbal learning test is superior to rey-osterrieth complex figure memory for predicting mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. **Curr Alzheimer Res**, 2015, 12(6): 520-526.
- [35] CHEN Y, WANG Y, ZHANG M, et al. The clinical and neuropsychological profiles of Alzheimer's disease with white matter hyperintensity in North China[J]. **Front Neurol**, 2024, 15: 1436030.
- [36] NORDLUND A, ROLSTAD S, GÖTHLIN M, et al. Cognitive profiles of incipient dementia in the Goteborg MCI study[J]. **Dement Geriatr Cogn Disord**, 2010, 30(5): 403-410.
- [37] GOSSYE H, VAN MOSSEVELDE S, SIEBEN A, et al. Patients carrying the mutation p.R406W in MAPT present with non-conforming phenotypic spectrum[J]. **Brain**, 2023, 146(4): 1624-1636.
- [38] KIM Y, STERN Y, SEO S W, et al. Factors associated with cognitive reserve according to education level[J]. **Alzheimers Dement**, 2024, 20(11): 7686-7697.
- [39] MAKINO K, LEE S, KATAYAMA O, et al. Prediction of dementia risk by instrumental activities of daily living limitations and its impact on dementia onset in combination with mild cognitive impairment: a population-based longitudinal study[J]. **BMC Public Health**, 2025, 25(1): 1535.
- [40] LAWSON L, MC ARDLE R, WILSON S, et al. Digital endpoints for assessing instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment: systematic review [J/OL]. **J Med Internet Res**, 2023, 25: e45658.
- [41] JEKEL K, DAMIAN M, WATTMO C, et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2015, 7(1): 17.
- [42] MARTINO ADAMI P V, ORELLANA A, GARCÍA P, et al. Matrix metalloproteinase 10 is linked to the risk of progression to dementia of the Alzheimer's type[J]. **Brain**, 2022, 145(7): 2507-2517.
- [43] STURCHIO A, DWIVEDI A K, YOUNG C B, et al. High cerebrospinal amyloid- β 42 is associated with normal cognition in individuals with brain amyloidosis [J/OL]. **eClinicalMedicine**, 2021, 38: 100988.
- [44] GUO Y, HUANG Y Y, SHEN X N, et al. Characterization of Alzheimer's tau biomarker discordance using plasma, CSF, and PET[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2021, 13(1): 93.
- [45] MIELKE M M, AAKRE J A, ALGECIRAS-SCHIMNICH A, et al. Comparison of CSF phosphorylated tau 181 and 217 for cognitive decline[J]. **Alzheimers Dement**, 2022, 18(4): 602-611.
- [46] LÓPEZ-CUEVAS R, BAQUERO-TOLEDO M, CUEVAS-JIMÉNEZ A, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease[J]. **Neurologia (Engl Ed)**, 2023, 38(4): 262-269.
- [47] THIJSEN E H, VERBERK I M W, KINDERMANS J, et al. Differential diagnostic performance of a panel of plasma biomarkers for different types of dementia [J/OL]. **Alzheimers Dement (Amst)**, 2022, 14(1): e12285.
- [48] BANGEN K J, THOMAS K R, WEIGAND A J, et al. Elevated plasma neurofilament light predicts a faster rate of cognitive decline over 5 years in participants with objectively-defined subtle cognitive decline and MCI[J]. **Alzheimers Dement**, 2021, 17(10): 1756-1762.
- [49] OECKL P, ANDERL-STAUB S, VON ARNIM C A F, et al. Serum GFAP differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal dementia and predicts MCI-to-dementia conversion[J]. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2022, 93(6): 659-667.
- [50] LIN J, OU R, LI C, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein as a biomarker of disease progression in Parkinson's disease: a prospective cohort study[J]. **BMC Med**, 2023, 21(1): 420.
- [51] GUAN C, ZHANG L, FOMO K N, et al. Targeting glial fibrillary acidic protein in glaucoma: a monoclonal antibody approach to modulate glial reactivity and neuroinflammation for neuroprotection[J]. **J Neuroinflammation**, 2025, 22(1): 159.
- [52] XIAO Z, WU W, MA X, et al. Plasma A β 42/A β 40 and p-tau181 predict long-term clinical progression in a cohort with amnesic mild cognitive impairment [J]. **Clin Chem**, 2022, 68(12): 1552-1563.
- [53] PAIS M V, FORLENZA O V, DINIZ B S. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice[J]. **J Alzheimers Dis Rep**, 2023, 7(1): 355-380.
- [54] SULLIVAN K J, BLACKSHEAR C, SIMINO J, et al. Association of midlife plasma amyloid- β levels with cognitive impairment in late life: the ARIC neurocognitive study[J/OL]. **Neurology**, 2021, 97(11): e1123-e1131.
- [55] MATSSON-CARLGREN N, JANELIDZE S, PALMQ-

- VIST S, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease[J]. **Brain**, 2020, 143(11): 3234-3241.
- [56] MATTSOON-CARLGREN N, SALVADÓ G, ASHTON N J, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in preclinical Alzheimer disease using plasma biomarkers[J]. **JAMA Neurol**, 2023, 80(4): 360.
- [57] ERATNE D, KANG M, MALPAS C B, et al. Plasma p-tau217, NfL, GFAP diagnostic performance and biomarker profiles in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and psychiatric disorders, in a prospective unselected neuropsychiatry memory clinic[J/OL]. **Alzheimers Dement**, 2025, 21(10): e70717.
- [58] CUI L, GAO L, GENG H, et al. Analysis of the relationship between mild cognitive impairment and serum Klotho protein and insulin-like growth factor-1 in the elderly[J]. **Technol Health Care**, 2024, 32(3): 1455-1462.
- [59] ZHOU H J, PU S Y, ZHOU H F, et al. Klotho as potential autophagy regulator and therapeutic target[J]. **Front Pharmacol**, 2021, 12: 755366.
- [60] PRUD'HOMME G J, KURT M, WANG Q. Pathobiology of the Klotho antiaging protein and therapeutic considerations[J]. **Front Aging**, 2022, 3: 931331.
- [61] ZHANG H, YU L, YUN G. Reduced serum levels of Klotho are associated with mild cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. **Diabetes Metab Syndr Obes**, 2023, 16: 129-137.
- [62] SHUE F, WHITE L J, HENDRIX R, et al. CSF biomarkers of immune activation and Alzheimer's disease for predicting cognitive impairment risk in the elderly [J]. **Sci Adv**, 2024, 10(14): eadk3674.
- [63] TRIEU C, VAN HARTEN A C, LEEUWIS A E, et al. Alzheimer's disease and cognitive decline in patients with cardiovascular diseases along the heart-brain axis [J]. **J Alzheimers Dis**, 2024, 98(3): 987-1000.
- [64] PASCUAL-LUCAS M, ALLUÉ J A, SARASA L, et al. Clinical performance of an antibody-free assay for plasma A β 42/A β 40 to detect early alterations of Alzheimer's disease in individuals with subjective cognitive decline[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2023, 15(1): 2.
- [65] SALVADÓ G, LARSSON V, CODY K A, et al. Optimal combinations of CSF biomarkers for predicting cognitive decline and clinical conversion in cognitively unimpaired participants and mild cognitive impairment patients: a multi-cohort study[J]. **Alzheimers Dement**, 2023, 19(7): 2943-2955.
- [66] TONDELLI M, SALEMME S, VINCETI G, et al. Predictive value of phospho-tau/total-tau ratio in amyloid-negative Mild Cognitive Impairment[J]. **Neurosci Lett**, 2022, 787: 136811.
- [67] JANELIDZE S, BALI D, ASHTON N J, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease[J]. **Brain**, 2023, 146(4): 1592-1601.
- [68] SILVA-SPÍNOLA A, LEITÃO M J, NADAL A, et al. Exploring the potential of fully automated LUMIPULSE G plasma assays for detecting Alzheimer's disease pathology[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2024, 16(1): 51.
- [69] DE LEEUW D M, TRIEU C, VROMEN E M, et al. Cerebrospinal fluid amyloid and tau biomarker changes across the Alzheimer disease clinical spectrum[J/OL]. **JAMA Netw Open**, 2025, 8(7): e2519919.
- [70] MRAVINACOVÁ S, ALANKO V, BERGSTRÖM S, et al. CSF protein ratios with enhanced potential to reflect Alzheimer's disease pathology and neurodegeneration[J]. **Mol Neurodegener**, 2024, 19(1): 15.
- [71] SVENNINGSSON A L, BOCANCEA D I, STOMRUD E, et al. Biological mechanisms of resilience to tau pathology in Alzheimer's disease[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2024, 16(1): 221.
- [72] OSSENKOPPELE R, SALVADÓ G, JANELIDZE S, et al. Plasma p-tau217 and tau-PET predict future cognitive decline among cognitively unimpaired individuals: implications for clinical trials[J]. **Nat Aging**, 2025, 5(5): 883-896.
- [73] AKSNES M, EDWIN T H, SALTVEDT I, et al. Sex-specific associations of matrix metalloproteinases in Alzheimer's disease[J]. **Biol Sex Differ**, 2023, 14(1): 35.
- [74] RADOSINSKA D, RADOSINSKA J. The link between matrix metalloproteinases and Alzheimer's disease pathophysiology[J]. **Mol Neurobiol**, 2025, 62(1): 885-899.
- [75] ZHOU R, XIAO L, XIAO W, et al. Bibliometric review of 1992—2022 publications on acupuncture for cognitive impairment[J]. **Front Neurol**, 2022, 13: 1006830.
- [76] GÖTZE K, VRILLON A, DUMURGIER J, et al. Plasma neurofilament light chain as prognostic marker of cognitive decline in neurodegenerative diseases, a clinical setting study[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2024, 16(1): 231.
- [77] GHANBARIAN E, QIAN T, KHORSAND B, et al. Prognostic value of plasma glial fibrillary acidic protein in cognitively unimpaired older adults: results from the A4 study[J/OL]. **Alzheimers Dement**, 2025, 21(11): e70948.
- [78] HANON O, VIDAL J S, LEHMANN S, et al. Plasma amyloid beta predicts conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment: the BALTAZAR study [J]. **Alzheimers Dement**, 2022, 18(12): 2537-2550.
- [79] BILICHOVÁ M, COAN L J, CZANNER S, et al. Comparing the performance of statistical, machine learning, and deep learning algorithms to predict time-to-event: a simulation study for conversion to mild cognitive impairment[J/OL]. **PLoS One**, 2024, 19(1): e0297190.
- [80] DENG L, YU S, ZHANG Z, et al. The relationship between serum Klotho and cognitive performance in a nationally representative sample of US adults[J]. **Front Aging Neurosci**, 2023, 15: 1053390.
- [81] MILLER L R, BICKEL M A, VANCE M L, et al. Vascular smooth muscle cell-specific Igf1r deficiency exacerbates the development of hypertension-induced cerebral

- microhemorrhages and gait defects[J]. **Geroscience**, 2024, 46(3): 3481-3501.
- [82] PENG L, XIANG Q, ZHOU Y, et al. Associations of handgrip strength weakness and asymmetry with lower cognitive function: results from the national health and nutrition examination survey (2011—2014)[J]. **J Alzheimers Dis**, 2024, 99(1): 393-402.
- [83] BENEJAM B, ARANHA M R, VIDELA L, et al. Neural correlates of episodic memory in adults with Down syndrome and Alzheimer's disease[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2022, 14(1): 123.
- [84] CHEN P, ZHAO K, ZHANG H, et al. Altered global signal topography in Alzheimer's disease[J/OL]. **eBio-Medicine**, 2023, 89: 104455.
- [85] KATSUMI Y, HOWE I A, ECKBO R, et al. Default mode network tau predicts future clinical decline in atypical early Alzheimer's disease[J]. **Brain**, 2025, 148(4): 1329-1344.
- [86] LU K, BAKER J, NICHOLAS J M, et al. Associations between accelerated forgetting, amyloid deposition and brain atrophy in older adults[J]. **Brain**, 2025, 148(4): 1302-1315.
- [87] JING R, LI P, ZHAO K, et al. Energy-landscape analysis of brain network dynamics in a multicenter Alzheimer's disease and mild cognitive impairment cohort[J]. **Biol Psychiatry**, 2025. DOI: 10.1016/j.biopsych.2025.07.022.
- [88] ZHANG Z, WANG M, LU T, et al. Connectome-based prediction of future episodic memory performance for individual amnesic mild cognitive impairment patients [J]. **Brain Commun**, 2025, 7(1): fcaf033.
- [89] SALEMME S, LOMBARDO F L, LACORTE E, et al. The prognosis of mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. **Alzheimers Dement (Amst)**, 2025, 17(1): e70074.
- [90] GROOT C, SMITH R, COLLIJ L E, et al. Tau positron emission tomography for predicting dementia in individuals with mild cognitive impairment[J]. **JAMA Neurol**, 2024, 81(8): 845.
- [91] LEE M W, KIM H W, CHOE Y S, et al. A multimodal machine learning model for predicting dementia conversion in Alzheimer's disease[J]. **Sci Rep**, 2024, 14: 12276.
- [92] LIN G, CHEN W, GENG Y, et al. A multimodal MRI-based machine learning framework for classifying cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. **Sci Rep**, 2025, 15(1): 13112.
- [93] BHATTARAI P, THAKURI D S, NIE Y, et al. Explainable AI-based Deep-SHAP for mapping the multivariate relationships between regional neuroimaging biomarkers and cognition[J]. **Eur J Radiol**, 2024, 174: 111403.
- [94] YUSHKEVICH P A, MUÑOZ LÓPEZ M, IÑIGUEZ DE ONZOÑO MARTIN M M, et al. Three-dimensional mapping of neurofibrillary tangle burden in the human medial temporal lobe[J]. **Brain**, 2021, 144(9): 2784-2797.
- [95] LONG J M, COBLE D W, XIONG C, et al. Preclinical Alzheimer's disease biomarkers accurately predict cognitive and neuropathological outcomes[J]. **Brain**, 2022, 145(12): 4506-4518.
- [96] JIANG J, WANG M, ALBERTS I, et al. Using radiomics-based modelling to predict individual progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, 2022, 49(7): 2163-2173.
- [97] KUI X, DAI Y, ZOU B, et al. Alzheimer's disease classification based on multimodal consistent distribution and trusted fusion[J]. **Neural Netw**, 2026, 195: 108245.
- [98] DIOGO V S, FERREIRA H A, PRATA D, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease using machine learning: a multi-diagnostic, generalizable approach[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2022, 14(1): 107.
- [99] SPIEZIA A L, PONTILLO G, FALCO F, et al. Identifying neuropsychological phenotypes in multiple sclerosis using latent profile analysis[J/OL]. **Eur J Neurol**, 2025, 32(5): e70009.
- [100] ROMANO M F, ZHOU X, BALACHANDRA A R, et al. Deep learning for risk-based stratification of cognitively impaired individuals[J]. **iScience**, 2023, 26(9): 107522.
- [101] ZOU H, XIAO L, ZENG D, et al. Multivariate functional mixed model with MRI data: an application to Alzheimer's disease[J]. **Stat Med**, 2023, 42(10): 1492-1511.
- [102] JUNG W, KIM S E, KIM J P, et al. Deep learning model for individualized trajectory prediction of clinical outcomes in mild cognitive impairment[J]. **Front Aging Neurosci**, 2024, 16: 1356745.
- [103] ALWUTHAYNANI M M, ABDALLAH Z S, SANTOS-RODRIGUEZ R. A robust class decomposition-based approach for detecting Alzheimer's progression[J]. **Exp Biol Med (Maywood)**, 2023, 248(24): 2514-2525.
- [104] KIM D H, OH M, KIM J S. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using amyloid PET and brain MR imaging data: a 48-month follow-up analysis of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort[J]. **Diagnostics (Basel)**, 2023, 13(21): 3375.
- [105] JU Y, LI S, KONG X, et al. EBF1 is a potential biomarker for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: an in silico study [J]. **Front Aging Neurosci**, 2024, 16: 1397696.
- [106] WANG M, CHEKOUO T, ISMAIL Z, et al. Elicited clinician knowledge did not improve dementia risk prediction in individuals with mild cognitive impairment[J]. **J Clin Epidemiol**, 2023, 158: 111-118.
- [107] MOHANANNAIR GEETHADEVI G, QUINN T J, GEORGE J, et al. Multi-domain prognostic models used in middle-aged adults without known cognitive impairment for predicting subsequent dementia[J]. **Cochrane Database Syst Rev**, 2023, 6(6): CD014885.
- [108] SYRJANEN J A, KRELL-ROESCH J, KREMERS W K, et al. Association of anxiety and unspecified emo-

- tional distress obtained from a medical records linkage system with incident cognitive outcomes in a population-based setting[J]. **J Alzheimers Dis**, 2024, 100(4): 1355-1364.
- [109] ZHANG X, FAN H, GUO C, et al. Establishment of a mild cognitive impairment risk model in middle-aged and older adults: a longitudinal study[J]. **Neurol Sci**, 2024, 45(9): 4269-4278.
- [110] CAI F, XUE S, SI G, et al. Prediction and validation of mild cognitive impairment in occupational dust exposure population based on machine learning[J]. **Ecotoxicol Environ Saf**, 2024, 285: 117111.
- [111] LIU M, CUI L, ZHAO Z, et al. Verifying and refining early statuses in Alzheimer's disease progression: a possibility from deep feature comparison[J]. **Cereb Cortex**, 2023, 33(24): 11486-11500.
- [112] LI Z, FAN Z, ZHANG Q. The associations of phosphorylated tau 181 and tau 231 levels in plasma and cerebrospinal fluid with cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. **J Alzheimers Dis**, 2024, 98(1): 13-32.
- [113] BLOCH L, FRIEDRICH C M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Data analysis with Shapley values for automatic subject selection in Alzheimer's disease data sets using interpretable machine learning[J]. **Alzheimers Res Ther**, 2021, 13(1): 155.

[本文编辑 余方沈洁]

· 学术动态 ·

胡新央教授团队与徐洋教授团队合作成果揭示工程化免疫抑制性树突状细胞可诱导免疫耐受改善心脏重塑

2026年4月,浙江大学医学院附属第二医院胡新央教授团队与徐洋教授团队合作在《自然》(*Nature*)发表了题为“Engineered immunosuppressive dendritic cells protect against cardiac remodelling”(DOI: 10.1038/s41586-026-10346-5)的学术论文。该研究开发出一种兼具病灶靶向和免疫耐受诱导能力的工程化免疫抑制性树突状细胞(engineered immunosuppressive dendritic cell, iCDC),为心力衰竭治疗提供了新的细胞治疗策略。

心肌梗死、缺血再灌注损伤及长期压力超负荷引发的持续性炎症反应,可导致心室重塑、纤维化和心功能进行性恶化,这是心力衰竭发生发展的重要机制。研究人员以成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)为病灶靶点,在树突状细胞中导入识别FAP的单链抗体片段,并同时表达CTLA-4-Ig、PD-L1和IL-10三种关键免疫抑制分子,从而构建出能够精准富集于损伤区域并诱导局部免疫耐受的iCDC。

研究人员发现,iCDC能够高效归巢至受损心脏,并在心肌梗死、缺血再灌注损伤及压力超负荷等多种小鼠模型中显著改善心脏收缩功能,减轻左心室扩张、胶原沉积和心脏纤维化,同时促进局部血管新生和心肌细胞存活。进一步研究表明,iCDC的保护作用不仅依赖于其对炎症细胞和基质细胞活化的直接抑制,还依赖于其诱导调节性T细胞扩增和局部免疫耐受建立的能力。这种由内源性调节性T细胞介导的持续免疫调节,有助于在输注细胞逐渐消失后仍能维持长期的心脏保护效应。上述结果提示,iCDC治疗能够系统性重塑受损心脏中的免疫—基质细胞网络,从而建立更有利于组织修复和功能恢复的局部微环境。

值得注意的是,该疗法在非人灵长类心肌梗死模型中同样表现出良好的疗效和安全性,不仅能够改善心肌灌注和收缩功能、减轻心脏纤维化,而且未见明显肝肾毒性、感染风险或心律失常风险。

李晓莹博士、李佳敏博士、李国华副研究员、朱礼胜博士、程果博士和李焕强博士为论文第一作者。研究获得国家自然科学基金、国家重点研发计划、浙江省重点研发计划等资助。