

阿尔茨海默病前期主观认知下降的检测与干预研究

何雅红, 车土玲, 蓝萍, 陈学权, 苏裕盛*

宁德师范学院医学院, 福建 宁德

收稿日期: 2022年10月11日; 录用日期: 2022年11月11日; 发布日期: 2022年11月21日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是多发于老年群体的神经退行性疾病,是一种不可逆转的疾病,与其他神经退行性疾病一样,AD缺乏任何有效的治疗方法,尽管近年来对AD的研究大有人在,但可惜到目前为止也没有研发出可以彻底治疗AD的药物。AD是如今造成老年人死亡的重要病症之一。因此,在AD的早期进行检测和干预就尤为重要,尽早发现,尽早干预。主观认知下降(Subjective Cognitive Decline, SCD)是AD第一临床表现,也是AD临床前阶段,主要表现为个人感到自身认知功能持续下降,而认知评价却显示正常。研究发现SCD与AD生物标志物相关,磁共振(MRI)和正电子发射断层扫描图像上的结构和功能改变,使患有SCD的个体中轻度认知障碍和失智的风险增加。研究发现,较高的教育程度和智力活动浓度与晚年较好的认知表现之间存在关联。所以,在早期,对SCD的检测识别和采取干预措施可以降低发展为AD的风险。以“Subjective Cognitive Decline”为关键字,搜寻数据库,由SCD的诊断预测因子来看,通过SCD的药物干预和非药物干预阻止或减少这些危险因子,可在一定程度上有效减少SCD的发生,进而减少患AD的可能性。也从中发现了不论是在预测诊断方面还是在干预方面都依旧存在争议,需要更多的研究来证实正确的说法。总之,在早期进行SCD的检测和干预有可能降低AD的发生。

关键词

主观认知下降, 阿尔茨海默病, SCD, AD, 非药物干预

Detection and Intervention of Subjective Cognitive Decline in Pre-Alzheimer's Disease

Yahong He, Tuling Che, Ping Lan, Xuequan Chen, Yusheng Su*

College of Medical Sciences, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Oct. 11th, 2022; accepted: Nov. 11th, 2022; published: Nov. 21st, 2022

*通讯作者。

文章引用: 何雅红, 车土玲, 蓝萍, 陈学权, 苏裕盛. 阿尔茨海默病前期主观认知下降的检测与干预研究[J]. 国际神经精神科学杂志, 2022, 11(4): 65-73. DOI: 10.12677/ijpn.2022.114010

Abstract

Alzheimer's disease (Alzheimer's disease, AD) is common in the elderly neurodegenerative diseases, and is an irreversible disease. As with other neurodegenerative diseases, AD lacks any effective treatment. Although there has been a lot of research on AD in recent years, it is a pity that so far no drug has been developed that can completely treat AD. AD is one of the most important diseases that cause death in the elderly today. Therefore, it is particularly important to diagnose and intervene in the early stage of AD, and to detect and intervene as early as possible. Subjective cognitive decline (SCD) is the first clinical manifestation in the AD continuum, and it is also the preclinical stage of AD, mainly manifested by individuals who feel a continuous decline in their cognitive function, while the cognitive evaluation shows normal. Studies have found that SCD is associated with AD biomarkers: structural and functional changes on magnetic resonance and positron emission tomography images, resulting in an increased risk of mild cognitive impairment and dementia in individuals with SCD. An association between higher education and intellectual activity levels and better cognitive performance later in life was found. Therefore, in the early stage, diagnostic identification of SCD can reduce the risk of developing AD. Using "Subjective cognitive decline" as the keyword, searching for the database, judging by the diagnostic predictors of SCD, preventing or reducing these diagnostic predictors through drug intervention and non-drug intervention of SCD can effectively reduce the occurrence of SCD to a certain extent, and then reduce the likelihood of developing AD. It is also found that there is still a controversy in both the prediction of the detection and the intervention, and more research is needed to confirm the correct statement. In conclusion, performing the detection and intervention of SCD early on has the potential to reduce the occurrence of AD.

Keywords

Subjective Cognitive Decline, Alzheimer's Disease, SCD, AD, Non-Drug Intervention

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是失智症最常见的原因之一,近年来发病率急剧增加,预计2050年将达到1.15亿人[1]。AD是失智症发生的主要原因,是一种进行性神经退行性疾病。失智症包括记忆丧失和思维、语言和解决问题能力这些方面的困难。失智症的发病率随着年龄的增长而增加,大约5%~8%的人在65岁以上受到影响,随着年龄增长到85岁以上,发病率增加到25%~50%。男性的AD患病率比女性低19%~29% [2]。中国、美国、印度、日本、德国、俄罗斯、法国和巴西是2010年失智症发病率按降序排列的九个国家,人数超过100万[3]。而SCD被认为是AD的第一临床表现。流行病学资料表明,患有SCD的个体中轻度认知障碍和失智的风险增加。因此,SCD的早期检测和预防干预十分重要。

2. 主观认知下降(SCD)

2.1. 定义

主观认知下降(Subjective Cognitive Decline, SCD)是指在标准化认知测试中感觉患有记忆或其他认知

问题,但没有客观损伤的一种病情。纵向研究表明,与未发现认知问题的老年人相比,患有SCD的老年人发展为认知障碍的风险增加,并表现出功能缺陷和更高的死后AD患病率[4]。有人认为,SCD可能代表了从正常衰老到轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)并最终发展为AD的早期过渡状态[5]。在MCI中,SCD作为诊断标准的重要性已经得到认可。美国国家衰老研究所(National Institute of Aging, NIA)和阿尔茨海默病学会(Alzheimer's Association, AA)成立了一个专家组对AD和失智的诊断标准进行修改,在2018年NIA/AA阿尔茨海默病研究框架将SCD纳入正常认知和早期神经认知障碍之间的过渡阶段[6]。SCD标准包括两个主要特征。首先,与以前正常的认知状态相比,自我经历的认知能力持续下降,这与急性事件无关[7]。该标准推断SCD从个体的角度反映了认知下降的状态,不要求其他人来观察这种下降。第二个标准是在标准化认知测试中的正常表现,该测试用于对MCI进行分类,并根据年龄、性别和教育程度进行调整。因此,从客观的角度来看,个人的认知是不受损害的。由客观认知障碍定义的疾病,如轻度认知障碍或失智,这些与SCD是不相同的[7]。

2.2. 老年人群中SCD的患病率

流行病学研究显示,SCD的患病率在10%至88%之间,最高患病率出现在最高龄人群中:65岁及以下人群中为20%,65岁以上人群中为25%至50%,85岁以上人群中为88%。用两种标准调查了中国北京顺义区SCD的患病率。他们发现,在他们精心设计的研究中,根据AD神经成像倡议的标准:SCD的患病率为18.8%;根据Jakh和Bondi标准:SCD的患病率为14.4% [8]。随着年龄的增长,多种生理和阌下疾病相关机制导致认知功能下降。这种认知功能的下降通常涉及处理速度、执行功能、记忆和视觉空间能力等认知领域。大多数人会注意到随着年龄的增长,认知会发生一些变化。基于人群的研究表明,在认知测试中表现在正常范围内的70岁以上的老年人在被问到时,有50%到80%的老年人及时报告了某种形式的认知功能下降[7]。

2.3. SCD的检测

端粒长度(Telomerase Length, TL)、端粒酶活性(Telomerase Activity, TA)和血浆淀粉样蛋白- β (amyloid-protein, A β)浓度已经成为认知下降和失智的可能预测因子[9]。免疫细胞端粒是DNA-蛋白质结构,在细胞分裂过程中起到保护和稳定哺乳动物染色体末端的作用。缩短的端粒被认为是细胞老化和易凋亡的标志,并且可能还是认知和生物老化的标志[10]。一些纵向研究报告了端粒缩短与轻度认知障碍性失智事件之间的联系[11]和随后认知能力下降的适度关联[12]。

几项研究报告称,较低的基线A β 浓度与较高的认知障碍事件风险相关[13] [14]在最近一项针对澳大利亚老年失智症患者的研究中,其 $n = 39$,遗忘型轻度认知障碍 $n = 89$,正常认知 $n = 126$,基线血浆A β 浓度与整体认知和海马体积呈正相关,与白质高信号呈负相关[15]。虽然A β 的血浆浓度远低于脑脊液中的浓度,这可能使这些肽的检测具有挑战性[16]。但是,在检测认知健康和认知障碍成人的脑脊液中A β 浓度方面,电化学发光检测法解决了这一困难[17]并在其他低容量血液生物标志物的测量中提供卓越的可靠性、灵敏度、回收率、准确度和精密度。所以,可以通过检测TL、TA和A β 浓度来诊断主观认知是否下降。

2.4. SCD的危险因素

根据先前的研究结果,年龄、教育程度和忧郁程度对MCI和老年人的SCD有影响[18] [19]。此外,活动能力、糖尿病、吸烟、锻炼、主观健康状况和社会关系都会影响认知能力下降[20] [21]。Legdeur等人发现,吸烟、高低密度脂蛋白和忧郁是50至70岁参与者认知能力下降的危险因素,而中风和高血压是70岁及以上参与者的危险因素,这表明了不同年龄SCD危险因素的差异[22]。

认知障碍的发病率随着年龄的增长而增加,患有SCD的老年人认知障碍的风险增加[23];女性和那

些年龄较大、教育浓度较低的人患 SCD 的风险增加[24]; 与中年人不同, 婚姻状况和老年生活安排是影响 SCD 的重要因素。在老年人中, 与有配偶的参与者相比, 单身者患 SCD 的风险增加[25]; 糖尿病影响中年和老年参与者的 SCD。在以前的研究中, 糖尿病被确定为认知能力下降的影响因素[20]。在一研究中, 忧郁症状和主观压力是影响中老年人 SCD 的主要危险因素[25]。

2.5. SCD 的临床特征

主观记忆障碍(Subjective Memory Complaints, SMC), 如近期记忆下降, 是 SCD 的常见临床表现。相比之下, 只有少数 SCD 患者报告了主观语言障碍[8]。SCD 的特征是自我体验的认知下降[8]。SCD 标准出版物描述了 SCD 的几个特征, 有证据表明它们表明了客观认知下降的特定风险。这些特征被称为 SCD plus 特征[7]。

SCD plus 的第一个特征是个人记忆的主观下降, 而不考虑其他领域的下降。值得注意的是, 这个 SCD plus 特性是基于这样一个事实, 即大多数 SCD 研究都集中在对记忆的报告上[26]。其他认知领域的主观下降程度与未来客观认知下降之间的关联还尚不确定。第二个 SCD plus 特征是在过去 5 年内 SCD 的发作。这一特征基于纵向研究, 表明了 SCD 的发作发生在失智诊断前大约 10 年。考虑到认知衰退的个体将在失智之前首先发展为 MCI, 超过 5 年的 SCD 发作与未来失智的相关性比 5 年内的 SCD 发作更小[7]。SCD plus 的第三个特征是在 60 岁以上的个体中 SCD 的发作。在年龄小于 60 岁的个体中, 导致未来认知能力下降和失智的医学状况的可能性较低, 这表明年龄小于 60 岁的个体中与其他或例如忧郁症一样的潜在可逆原因, 相关的 SCD 的可能性高于年龄大于或等于 60 岁的个体。SCD plus 的第四个特征是表达与 SCD 相关的关注。有证据表明, 对感知到的认知功能下降表示担忧的个人, 其未来出现客观认知下降或失智的风险增加[27]。最后一个 SCD plus 特征是观察者对认知下降的确认。对于患有 SCD 的个体, 有证据表明观察者报告的认知下降与未来认知下降的可能性增加相关[7]。

2.6. SCD 与认知能力下降的风险

一项对认知功能未受损的 SCD 患者进行的纵向流行病学研究的荟萃分析发现, 14% 的患者将来会患失智症, 27% 的患者将来会患轻度认知障碍。由于分析中包含了所有年龄组, 因此这些估计值存在着局限性[7]。尽管存在这种局限性, 并且尽管 SCD 与大多数个体的认知能力逐渐退化无关, 但对于一些个体来说, SCD 可能是未来认知能力下降的早期指标[28], 对最终发展为失智症的个体进行的长期前瞻性研究表明, 平均而言, SCD 发生在失智症诊断前 10 年左右[7]。

先前关于 SCD 人口统计学的研究表明, 与 MCI 和 AD 失智患者相比, SCD 患者更年轻, 受教育程度更高, 女性比男性更容易患 SCD。同时发现较少的身体活动、高血压、吸烟和忧郁与 SCD 的发生率增加有关。在工人中, 那些从事认知要求高的工作的人对认知下降的变化更敏感, 因此更有可能报告 SCD。此外, Aarts 等人(2011)证明, SCD 与多种共病有关, 如糖尿病、中风、短暂性脑缺血发作、心肌梗死等。脑外伤、中年肥胖、婚姻状况包括未婚和丧偶、农村出生、社会交往少、每日饮酒被认为是认知功能下降的危险因素。此外, 一些研究表明, 与肌肉减少症相关的较低体重指数, 如身体质量指数与 AD 的发展密切相关。然而, 所有这些研究都集中于 SCD 或轻度认知障碍前的 SCD, 对 SCD plus 作为一种不同类别的患者的风险因素知之甚少[29]。

3. SCD 的干预

3.1. 药物干预

目前, 对于 SCD 的干预提出了许多疗法, 例如药物、补充剂、营养制品和功能性食品或方法, 如大

脑刺激、瑜伽、有氧训练等称为认知增强剂(Cognitive Enhancers, CE)的冷冻刺激。有药物(Pharmacological Cognitive Enhancer, PCE)和非药物认知增强剂(Not Pharmacological Cognitive Enhancer, NPCE)。PCE 包括草药、银杏和促智素、姜黄等等和如乙酰胆碱酯酶抑制剂(Acetylcholinesterase Inhibitors, AChE Inhibitors)或美金刚胺(memantine)的药物。其中认知增强药物例如胆碱酯酶抑制剂(AChE Inhibitors)和呱醋甲酯(Methylphenidate)。这些用于改善神经退行性疾病的认知功能,如 AD 或其他表现出注意力缺陷和活动过度的中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)问题。然而,这些药物包括莫达非尼(Modafinil)被健康人用于增强疗效[30]。包括忧郁症或疲劳在内的共病的药物治疗也可以产生积极的效果,但目前在这一研究领域没有一致的证据。多发性硬化症(Multiple sclerosis, MS)是一种复杂的疾病,有多种症状。因此,与其它药物如巴氯芬(Baclofen)、苯二氮卓类(benzodiazepines, BZDs)药物的副作用相比,使用认知增强剂可以提供一些益处。

1) 乙酰胆碱酯酶抑制剂

乙酰胆碱酯酶抑制剂(Acetylcholinesterase inhibitors)是美国批准的第一种治疗 AD 的药物。这些药物抑制大脑乙酰胆碱酯酶,从而促进胆碱能神经传递的突触间隙乙酰胆碱丰度的相对增加[31]。有研究的作者报告说,在神经心理学测试中,与安慰剂组相比,言语学习和记忆有显著改善[32]。然而,在认知下降中的应用仍存在许多问题,包括长期使用后的副作用。Krupp 发表了另一项多中心、双盲安慰剂研究,该临床研究包括 120 名多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)患者[33]。

2) 美金刚胺

2002 年 2 月美金刚胺于被欧洲医疗产品评估机构(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)批准用于治疗中度至重度阿尔茨海默病[34]。在推荐使用美金刚胺(memantine)治疗 MS 患者的认知障碍时,观察到了类似的发现。仅发表了两项研究,60 名 MS 患者参与了其中一项研究,但由于神经症状恶化,研究提前中止[33]。对一组 126 名 MS 患者的另一项研究显示了美金刚治疗的阴性结果[35]。

3.2. 非药物干预

1) 冥想

一些与认知障碍和失智的发展有关的血液生物标志物已经成为认知衰退和失智的潜在有用的预测因子,并成为治疗干预的潜在靶点。例如,端粒覆盖着线性染色体的末端,起着“有丝分裂钟”的作用,可能有希望作为认知老化的生物标记物[10]。缩短的白细胞 TL 与加速老化有关[10],以及与血管,代谢和心理风险因素的 AD 也有关系。TL 降低还与 SCD、MCI 的风险增加有关,和 AD 在一些纵向研究中,尽管其他研究报告没有关联[36]。也有越来越多的证据表明人类端粒 TA 和 AD 的病理机制之间存在联系[37]。其他令人感兴趣的血液生物标志物包括 $A\beta$ 浓度,这与认知能力下降和转化为失智的风险有关。在一项探索性随机临床试验(Randomized Clinical Trial, RCT)中评估了为期 12 周的冥想与为期 12 周的音乐聆听计划对患有 SCD 的老年人的细胞衰老标记物: TL、TA 和血浆 $A\beta$ 浓度变化的影响。此外,他们还研究了这些生物标志物随时间的变化与认知功能、心理状态、睡眠和生活质量的改善之间的关系[9]。这项探索性 RCT 的发现表明,练习冥想或一个简单的音乐聆听程序可能会改变血浆 $A\beta$ 浓度,TA,可能还有 TL。

2) 饮食

一种在最近的研究中显示出希望的饮食模式是地中海饮食(Mediterranean Diet, MD)。MD 是一种主要以植物为基础,大量摄入蔬菜、水果、坚果和豆类,适量摄入鱼类,少量摄入红肉,并将特级初榨橄榄油作为脂肪的主要来源的饮食模式[38]。MD 已经被证明通过改变心血管风险因素间接降低失智、主观认知下降风险[39],以及直接通过较低浓度的神经病理学如淀粉样斑块[40]、脑萎缩和结构连接[41]。

3) 认知训练

认知参与领域最引人注目的研究之一是“活力老年人高级认知训练”试验[42]。主动试验是一项计算机化认知训练 RCT，将记忆、推理和处理训练条件的速度与对照条件进行比较。相对于对照组，加工速度训练组在干预后 10 年表现出较高的认知能力和较低的失智发病率[42] [43]。

4) 体育活动

与饮食类似，体力活动与失智症风险和 SCD 风险既有直接联系也有间接联系。体力活动已经被反复地证明可以预防失智症的心血管风险因素[44]并通过一系列神经元机制直接降低 AD 风险，包括下调导致 A β 和 tau 蛋白产生的途径[45]。在一项对可变风险因素的审查中，在已经确定的七个失智症风险因素中，身体不活动的归因风险最高[46]。尽管这些因素的大部分证据来自初级预防研究，例如对中年人的研究，但系统性综述强调，需要探索在经历认知衰退最早期阶段的人群中进行二级预防干预的方法[43] [47]。

5) 睡眠

睡眠是大脑有效运转的关键因素。缺乏充足的睡眠是许多认知功能障碍发生的主要原因，睡眠不足会对注意力和记忆力、语言和推理工作记忆、语言处理、创造力和决策能力产生影响。许多研究证实，一天中短时间的小睡对记忆表现和注意力有积极的影响，将新的记忆整合和再加工到现有的长期记忆库中[33]。

6) 神经心理康复

神经心理康复的目的是减少认知障碍以及提高患者对日常活动中认知缺陷的认识。由于髓鞘再形成过程中而产生的神经可塑性可以减轻认知能力的下降。认知康复通常是各种方法的组合，根据患者的个人需求来量身定制。因此，多因素干预的有效性是很难评估的。关于多发性硬化症患者康复和认知改善之间关系的高质量研究几乎没有发现任何证据。最近对随机和半随机试验的统合分析表明，认知训练可以增加记忆广度和工作记忆[48]。这进一步表明，认知训练与其他神经心理学方法相结合，可以改善注意力、实时言语记忆和延迟记忆[33]。

4. 结论与展望

SCD 为正常老化与 AD 的一个中间阶段，对于患有 SCD 的人群，大约有 14%~27% 会进而发展成为 MCI 和 AD，SCD 转化为 MCI 或失智症大约需要 15 年时间。AD 是不可逆转的，发展到失智阶段将无法治愈，尽管在 AD 的研究方面大有人在，近年来对 AD 的发病机制研究方面也取得了很大进步，但仍然未能研发出能够根治 AD 的药物与方法。所以，将 AD 的诊断向前移到 SCD 阶段，对其深入研究将对失智的防治起到积极作用。提高主观认知能力、降低 SCD 的发生，对相关预测因子进行检测、采取药物和非药物的干预方法有利于 SCD 的诊断与治疗，有助于减慢 AD 病程的发展。

致 谢

本文获 2021 年福建省社科基金西部扶持项目(FJ2021X023)及 2019 年宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)支持，特此感谢。

参考文献

- [1] Wang, X., Huang, W., Su, L., *et al.* (2020) Neuroimaging Advances Regarding Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **15**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00395-3>
- [2] ADI. Dementia Facts & Figures. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures>
- [3] Khan, S., Barve, K.H. and Kumar, M.S. (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of

- Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **18**, 1106-1125.
<https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- [4] Munoz, N., Goma-I-Freixanet, M., Valero, S., *et al.* (2020) Personality Factors and Subjective Cognitive Decline: The FACEHBI Cohort. *Behavioural Neurology*, **2020**, Article ID: 5232184. <https://doi.org/10.1155/2020/5232184>
 - [5] Mizuno, A., Karim, H.T., Ly, M.J., *et al.* (2021) An Effect of Education on Memory-Encoding Activation in Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, **81**, 1065-1078. <https://doi.org/10.3233/JAD-201087>
 - [6] Liew, T.M. (2020) Trajectories of Subjective Cognitive Decline, and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, **12**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00699-y>
 - [7] Jessen, F., Amariglio, R.E., Buckley, R.F., *et al.* (2020) The Characterisation of Subjective Cognitive Decline. *The Lancet Neurology*, **19**, 271-278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
 - [8] Si, T., Xing, G. and Han, Y. (2020) Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article No. 247. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00247>
 - [9] Innes, K.E., Selfe, T.K., Brundage, K., *et al.* (2018) Effects of Meditation and Music-Listening on Blood Biomarkers of Cellular Aging and Alzheimer's Disease in Adults with Subjective Cognitive Decline: An Exploratory Randomized Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, **66**, 947-970. <https://doi.org/10.3233/JAD-180164>
 - [10] Tzanetakou, I.P., Nzietchueng, R., Perrea, D.N., *et al.* (2014) Telomeres and Their Role in Aging and Longevity. *Current Vascular Pharmacology*, **12**, 726-734. <https://doi.org/10.2174/1570161111666131219112946>
 - [11] Honig, L.S., Kang, M.S., Schupf, N., *et al.* (2012) Association of Shorter Leukocyte Telomere Repeat Length with Dementia and Mortality. *Archives of Neurology*, **69**, 1332-1339. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1541>
 - [12] Devore, E.E., Prescott, J., De Vivo, I., *et al.* (2011) Relative Telomere Length and Cognitive Decline in the Nurses' Health Study. *Neuroscience Letters*, **492**, 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.041>
 - [13] Koyama, A., Okereke, O.I., Yang, T., *et al.* (2012) Plasma Amyloid-beta as a Predictor of Dementia and Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Neurology*, **69**, 824-831. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.1841>
 - [14] Shah, N.S., Vidal, J.S., Masaki, K., *et al.* (2012) Midlife Blood Pressure, Plasma Beta-Amyloid, and the Risk for Alzheimer Disease: The Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*, **59**, 780-786. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962>
 - [15] Poljak, A., Crawford, J.D., Smythe, G.A., *et al.* (2016) The Relationship between Plasma Abeta Levels, Cognitive Function and Brain Volumetrics: Sydney Memory and Ageing Study. *Current Alzheimer Research*, **13**, 243-255. <https://doi.org/10.2174/1567205013666151218150202>
 - [16] Lue, L.F., Guerra, A. and Walker, D.G. (2017) Amyloid Beta and Tau as Alzheimer's Disease Blood Biomarkers: Promise from New Technologies. *Neurology and Therapy*, **6**, 25-36. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0074-8>
 - [17] Hoglund, K., Kern, S., Zettergren, A., *et al.* (2017) Preclinical Amyloid Pathology Biomarker Positivity: Effects on Tau Pathology and Neurodegeneration. *Translational Psychiatry*, **7**, e995. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.252>
 - [18] Lee, J., Sung, J. and Choi, M. (2020) The Factors Associated with Subjective Cognitive Decline and Cognitive Function among older Adults. *Journal of Advanced Nursing*, **76**, 555-565. <https://doi.org/10.1111/jan.14261>
 - [19] Zlatar, Z.Z., Muniz, M., Galasko, D., *et al.* (2018) Subjective Cognitive Decline Correlates with Depression Symptoms and Not with Concurrent Objective Cognition in a Clinic-Based Sample of Older Adults. *Journals of Gerontology—Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, **73**, 1198-1202. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw207>
 - [20] Palta, P., Carlson, M.C., Crum, R.M., *et al.* (2017) Diabetes and Cognitive Decline in Older Adults: The Ginkgo Evaluation of Memory Study. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, **73**, 123-130. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx076>
 - [21] Park, H. and Ha, J. (2020) Prediction Models of Mild Cognitive Impairment Using the Korea Longitudinal Study of Ageing. *Journal of Korean Academy of Nursing*, **50**, 191-199. <https://doi.org/10.4040/jkan.2020.50.2.191>
 - [22] Legdeur, N., Heymans, M.W., Comijs, H.C., *et al.* (2018) Age Dependency of Risk Factors for Cognitive Decline. *BMC Geriatrics*, **18**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0876-2>
 - [23] Fonseca, J.A., Ducksbury, R., Rodda, J., *et al.* (2015) Factors That Predict Cognitive Decline in Patients with Subjective Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*, **27**, 1671-1677. <https://doi.org/10.1017/S1041610215000356>
 - [24] Taylor, C.A., Bouldin, E.D. and McGuire, L.C. (2018) Subjective Cognitive Decline among Adults Aged \geq 45 Years—United States, 2015-2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **67**, 753-757. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6727a1>
 - [25] Roh, M., Dan, H. and Kim, O. (2021) Influencing Factors of Subjective Cognitive Impairment in Middle-Aged and

- Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 11488. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111488>
- [26] Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., *et al.* (2010) Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment: Effects of Severity and Temporal Association with Cognitive Impairment. *Archives of General Psychiatry*, **67**, 414-422. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.30>
- [27] Verfaillie, S., Timmers, T., Slot, R., *et al.* (2019) Amyloid-beta Load Is Related to Worries, but Not to Severity of Cognitive Complaints in Individuals with Subjective Cognitive Decline: The Science Project. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, Article No. 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00007>
- [28] Slot, R., Sikkes, S., Berkhof, J., *et al.* (2019) Subjective Cognitive Decline and Rates of Incident Alzheimer's Disease and Non-Alzheimer's Disease Dementia. *Alzheimer's & Dementia*, **15**, 465-476. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>
- [29] Hao, L., Xing, Y., Li, X., *et al.* (2019) Risk Factors and Neuropsychological Assessments of Subjective Cognitive Decline (plus) in Chinese Memory Clinic. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article No. 846. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00846>
- [30] Sahakian, B.J. and Morein-Zamir, S. (2015) Pharmacological Cognitive Enhancement: Treatment of Neuropsychiatric Disorders and Lifestyle Use by Healthy People. *The Lancet Psychiatry*, **2**, 357-362. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00004-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00004-8)
- [31] Arvanitakis, Z., Shah, R.C. and Bennett, D.A. (2019) Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, **322**, 1589-1599. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- [32] Krupp, L.B., Christodoulou, C., Melville, P., *et al.* (2004) Donepezil Improved Memory in Multiple Sclerosis in a Randomized Clinical Trial. *Neurology*, **63**, 1579-1585. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000142989.09633.5A>
- [33] Miller, E., Morel, A., Redlicka, J., *et al.* (2018) Pharmacological and Non-Pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Current Neuropharmacology*, **16**, 475-483. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171109132650>
- [34] McShane, R., Westby, M.J., Roberts, E., *et al.* (2019) Memantine for Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, D3154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
- [35] Lovera, J.F., Frohman, E., Brown, T.R., *et al.* (2010) Memantine for Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Multiple Sclerosis*, **16**, 715-723. <https://doi.org/10.1177/1352458510367662>
- [36] Harris, S.E., Marioni, R.E., Martin-Ruiz, C., *et al.* (2016) Longitudinal Telomere Length Shortening and Cognitive and Physical Decline in Later Life: The Lothian Birth Cohorts 1936 and 1921. *Mechanisms of Ageing and Development*, **154**, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.02.004>
- [37] Wang, J., Zhao, C., Zhao, A., *et al.* (2015) New Insights in Amyloid Beta Interactions with Human Telomerase. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 1213-1219. <https://doi.org/10.1021/ja511030s>
- [38] Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., *et al.* (2015) Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*, **7**, 9139-9153. <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
- [39] Salas-Salvado, J., Becerra-Tomas, N., Garcia-Gavilan, J.F., *et al.* (2018) Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Progress in Cardiovascular Diseases*, **61**, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.04.006>
- [40] Berti, V., Walters, M., Sterling, J., *et al.* (2018) Mediterranean Diet and 3-Year Alzheimer Brain Biomarker Changes in Middle-Aged Adults. *Neurology*, **90**, e1789-e1798. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005527>
- [41] Pelletier, A., Barul, C., Feart, C., *et al.* (2015) Mediterranean Diet and Preserved Brain Structural Connectivity in Older Subjects. *Alzheimer's Dement*, **11**, 1023-1031. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1888>
- [42] Rebok, G.W., Ball, K., Guey, L.T., *et al.* (2014) Ten-Year Effects of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Cognitive Training Trial on Cognition and Everyday Functioning in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, **62**, 16-24. <https://doi.org/10.1111/jgs.12607>
- [43] McMaster, M., Kim, S., Clare, L., *et al.* (2018) Body, Brain, Life for Cognitive Decline (BBL-CD): Protocol for a Multidomain Dementia Risk Reduction Randomized Controlled Trial for Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Clinical Interventions in Aging*, **13**, 2397-2406. <https://doi.org/10.2147/CIA.S182046>
- [44] Lanier, J.B., Bury, D.C. and Richardson, S.W. (2016) Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention. *American Family Physician*, **93**, 919-924.
- [45] Loprinzi, P.D., Frith, E. and Ponce, P. (2018) Memorise and Alzheimer's Disease. *The Physician and Sportsmedicine*, **46**, 145-154. <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1445932>
- [46] Ashby-Mitchell, K., Burns, R., Shaw, J., *et al.* (2017) Proportion of Dementia in Australia Explained by Common Modifiable Risk Factors. *Alzheimer's Research & Therapy*, **9**, Article No. 11.

<https://doi.org/10.1186/s13195-017-0238-x>

- [47] Horr, T., Messinger-Rapport, B. and Pillai, J.A. (2015) Systematic Review of Strengths and Limitations of Randomized Controlled Trials for Non-Pharmacological Interventions in Mild Cognitive Impairment: Focus on Alzheimer's Disease. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, **19**, 141-153. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0565-6>
- [48] Hutton, C.P., Lemon, J.A., Sakic, B., *et al.* (2018) Early Intervention with a Multi-Ingredient Dietary Supplement Improves Mood and Spatial Memory in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **64**, 835-857. <https://doi.org/10.3233/JAD-170921>