

主观认知功能下降转化相关的生物标志物研究进展

高榕 巴黎 温咪咪 唐嘉蕙 黄丽芳 龚振翔 李泽慧 张旻

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)01-0093-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.021

主观认知功能下降(Subjective cognitive decline, SCD)可能是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)疾病谱的首发临床表现,早期识别出源于 AD 的 SCD 患者有利于实现对 AD 的早期预防及干预。阿尔茨海默病是老年人中最常见的痴呆类型,是一种不可逆的神经退行性疾病。2018 年美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会联合发表了新的诊断指南[简称美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会(National institute on aging-Alzheimer's association, NIA-AA)诊断标准]^[1],将 AD 视为连续病程,根据临床症状的严重程度分为认知功能和行为完全正常、仅有轻度认知功能下降或异常精神行为但不满足认知障碍标准、轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)、轻度、中度及重度痴呆 6 个阶段,前 2 个阶段属于认知功能未受损期。由于 MCI 和痴呆阶段尚无有效治疗,越来越多的研究团队将重点放在了认知功能未受损期。

主观认知功能下降(Subjective cognitive decline, SCD)2014 年由 SCD 协助组正式提出,指患者主观上认为自身认知功能水平较前下降,但无客观神经心理异常的证据^[2-3]。目前认为一部分 SCD 可能是 AD 疾病谱的首发临床表现,2018 版 NIA-AA 诊断标准将 SCD 划归为 AD 连续病程的第 2 个阶段。一项 Meta 分析发现,经过 4 年的随访研究,26.6%的 SCD 会演变为 MCI,14.1%的 SCD 会进展成痴呆^[4]。Slot 等^[5]在一项多中心纵向研究中发现 7%的 SCD 进展为痴呆,其中 65%为 AD。

SCD 阶段仅有轻度的神经元受损,此时大脑尚有一定的代偿能力,这为进一步认知功能下降的干预提供了宝贵的时间窗^[6]。但是 SCD 的病因具有很强的异质性,帕金森病、脑血管病、颅内炎症及头部创伤等疾病、严重的焦虑、抑郁、睡眠障碍等精神疾患以及镇静剂、抗胆碱能药物、鸦片类物质的滥用都可能会引起主观认知功能下降^[3]。本研究将围绕导致 SCD 进展为 AD 的危险因素、体液及影像学生物标志物的研究现状进行综述,为 SCD 向 AD 转化的早期识别提供参考。

1 SCD 进展为 AD 的危险因素

2014 年 SCD 协作组提出了可能向 AD 进展的 SCD 所

基金项目:国家重点研发计划-政府间国际科技创新合作重点专项(2018YFE0118900)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科[高榕 巴黎 温咪咪 唐嘉蕙 黄丽芳 龚振翔 李泽慧 张旻(通信作者)]

具备的特点,即 SCD plus^[2]:(1)主观记忆减退而非其他认知域。最近研究发现除记忆外,SCD 患者还存在轻微的执行功能和语言功能损害^[7];(2)5 年内起病的 SCD;(3)发病年龄 ≥ 60 岁;(4)伴有对 SCD 的特别关注或担忧。对 SCD 担忧的患者自觉认知功能水平下降明显,抑郁、焦虑和睡眠问题增加^[8];(5)感觉自身认知水平较同龄人差;(6)伴有知情者报告的认知减退。因为自身报告常常会高估自身认知水平^[9],知情者报告较自身报告对未来认知下降更有预测价值^[10];(7)具有 AD 的生物学标记证据;(8)携带载脂蛋白 E_ε4 等位基因(Apolipoprotein epsilon 4, ApoE_ε4)。

2020 年 Jessen 等^[3]在上述标准上新增了 2 个可增加认知功能下降危险的因素:(1)SCD 持续存在。一项纵向研究发现与无 SCD 人群相比,间歇的 SCD 进展为 MCI/痴呆的风险增加($HR = 1.4$),持续的 SCD 风险更高($HR = 2.2$)^[11]。间歇的 SCD 可能与精神状况、性格特点、生活事件等相关;(2)因 SCD 主动寻求医学帮助。于记忆门诊就诊的 SCD 患者平均年龄较小,受教育年限更长,携带 ApoE_ε4 比例较高^[5],进展为 MCI 的风险增加^[12]。

2 SCD 的体液生物标志物

AD 的脑脊液生物标志物水平改变包括 β 淀粉样蛋白 42(β -amyloid 42, A β 42)减少、磷酸化 Tau 蛋白(P-Tau)和总 Tau 蛋白(T-Tau)增加^[13]。大量研究表明,SCD 阶段已经可以在脑脊液中发现 AD 的生物标志物^[14-16],此类 SCD 患者携带 ApoE_ε4 基因型的比例更大,神经心理测试表现更差,更容易出现焦虑^[15,17],最终进展为 AD 的风险也显著增加。

由于脑脊液的获取需有创操作,越来越多人开始重视血液生物标志物的研究。Verberk 等开展的研究中纳入 248 例 SCD 患者,分别检测其血浆、脑脊液和正电子发射型计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)中 A β 的水平,结果发现血浆中 A β 的水平与脑脊液和 PET 中 A β 的水平呈正相关,并且血浆中 A β 42/A β 40 比值降低的 SCD 未来进展为 MCI 或 AD 的风险增加 2 倍^[18]。该研究团队还发现血浆中低水平的 A β 42/A β 40 与注意力、记忆力及执行功能的减退相关^[19]。Wang 等^[20]将 142 例 SCD 患者根据血浆中 A β 40 水平分为 2 组,发现血浆中 A β 40 高水平组与低水平组比较,弥散张量成像显示多处纤维束出现微结构改变,提示血浆 A β 40 水平可反映神经变性,可能是预测 SCD 患者转化的潜在生物标志物。A β 由 α 螺旋单体结构变为富含 β 折叠的无序二级结构被称为 A β 的错误折叠,这种构象改变会诱发炎症斑块的形成和聚集。Stockmann 等^[21]研究了血

浆中 A β 错误折叠对 SCD 进展的预测价值,经过 6 年的随访 11% 的 SCD 进展为 MCI 或 AD,这部分 SCD 患者的血浆在基线期即可检测出 A β 的错误折叠,提示血浆中 A β 的错误折叠有可能作为结构性生物标志物来预测 SCD 进展为 AD 的风险。

有研究发现,SCD 患者与健康对照者血浆 T-Tau 水平无显著性差异^[22],且血浆 T-tau 水平与 SCD 认知进展不存在相关性^[19]。血浆 P-Tau 水平对于预测 SCD 转化的意义可能更大,认知未受损个体和 MCI 患者中血浆 P-tau181 水平高者未来进展为 AD 的可能性增加^[23]。最近有研究表明 P-Tau217 能更好地反映 AD 相关病理^[24],但是其预测 SCD 患者认知功能障碍进展的能力仍需进一步验证。此外,有研究对比了 SCD 患者、MCI 患者和 AD 患者血浆中的神经丝蛋白轻链和胶原纤维酸性蛋白水平,发现其与患者的神经心理测试表现、海马萎缩程度呈负相关^[25]。与之前关于 AD 的研究结果一致,SCD 患者也存在一些血浆中营养相关生物标志物水平的改变,其中高水平的高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)、叶酸和低水平的胆红素与 SCD 患者进一步认知功能下降相关^[26];携带 ApoE ϵ 4 基因型的 SCD 患者如果存在载脂蛋白 A1(HDL 的转运蛋白)水平降低,认知功能障碍进展的风险也会增加^[27]。

近几年,SCD 血液生物标志物研究取得了很大进展,具有便宜、易操作、相对无创的优点,但是对于 SCD 转化的预测价值仍需要更多纵向研究来验证。

3 SCD 的影像学生物标志物

3.1 结构磁共振(Structural magnetic resonance imaging, sMRI)是临床上认知功能障碍患者最常用的影像学检查,可直观反映灰质容量和皮层厚度的改变。MCI 和 AD 患者多出现明显的内侧颞叶萎缩,尤其是海马体积变小。但有研究发现 SCD 患者与健康对照者比较,海马体积无明显差别^[28],或仅有轻度的内嗅区容量变小,皮层变薄^[29-30]。Sun 等^[31]创新性地比较了 SCD 患者与健康对照者的皮质表面积,发现 SCD 患者的双侧皮质表面积明显减少,且携带 ApoE ϵ 4 基因型的 SCD 患者右侧皮质表面积更小。sMRI 对 SCD 患者轻微的灰质容量和皮层厚度改变可能不敏感,但是动态复查可反映病程的进展。

3.2 静息态功能磁共振(Resting-state functional MRI, rs-fMRI)可通过分数低频振幅(Fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)反映血液氧合水平依赖性信号中自发性波动的区域强度,从而评价脑自发活动有无异常。Yang 等^[32]发现 SCD 患者已经出现部分脑区自发活动减少,其模式与遗忘型 MCI(Amnestic mild cognitive impairment, aMCI)及 AD 类似。与健康对照者相比,在左角回、左距状裂及周围皮质、左上小脑、左楔回、右舌回等处可见 fALFF 值降低,且左楔回、右舌回降低的 fALFF 值与总体认知和情景记忆表现相关。Liang 等^[33]同时比较了 SCD 患者与健康对照者的灰质容量和功能连接情况,发现 SCD 患者可见双侧海马尾部体积变小,海马与内侧额前叶皮质和颞顶叶交界处的功能连接受到破坏,上述改变与情景记忆评分显著相

关。海马主管记忆,常常是 AD 病理最先出现改变的部位,上述破坏的功能连接部位也是既往 AD 患者中常报道受损的默认网络,提示海马的结构及功能改变可能作为 SCD 未来向 AD 进展的潜在标志物。

根据淀粉样蛋白 PET 的结果将 SCD 患者分为 A β + 组和 A β - 组^[34],局部一致性(Regional homogeneity, ReHo)分析发现 A β + 组楔前叶和顶上小叶有明显的 ReHo 值升高,以楔前叶为种子点的功能连接分析显示 A β + 组楔前叶与枕叶间功能连接增强,这与之之前 AD 的结果一致^[35],说明楔前叶的功能改变可早期反映 A β 的沉积。Xu 等^[36-37]基于图论分析,发现 SCD 患者的大脑网络整合功能减弱,分离功能增强。与 MCI 比较,SCD 以前额叶改变为主,而前者更多出现中颞叶的改变。rs-fMRI 可早期发现 SCD 患者异常的脑自发活动,并且与 AD 的病理改变相关,是一种颇具潜力的神经影像学技术。

3.3 弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)是利用组织中水分子相互作用的扩散特性来研究白质微结构的一种先进的磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)定量技术,能敏感地检测到白质微结构的破坏如脱髓鞘、轴索损伤、水肿或坏死等。常用的参数指标为各向异性(Fractional anisotropy, FA)和平均扩散率(Mean diffusivity, MD)。一项多中心的观察性研究发现,SCD 患者脑内已经可以检测到广泛的白质受损,表现为上下纵束、胼胝体、放射冠等多处纤维束 FA 值降低,MD 值升高^[38],提示在客观认知功能损害前患者已经出现了 WM 完整性的破坏,受损部位与 aMCI 类似^[39]。基于拓扑的图论分析发现,与健康对照者相比,SCD 患者的全局效率和局部效率降低,降低的局部效率局限于双侧前额部和左侧丘脑^[40]。Yan 等^[41]发现 SCD 患者聚类系数降低,即节点之间紧密程度变差,且有 3 个存在异常连接的节点,分别为双侧尾状核和左侧额中回眶部。其中尾状核与学习和工作记忆能力有关,左侧额中回眶部则参与联想等复杂的认知功能。说明 SCD 患者在出现客观认知功能损害前已存在影响认知功能的潜在改变。DTI 可早期发现白质微结构的破坏以及与认知功能下降相关的网络结构改变。

3.4 PET 成像 葡萄糖代谢是反映神经元功能的敏感指标,NIA-AA 诊断标准将其视为神经变性相关的标志物。常采用 18 氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-Fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)作为示踪剂,定量反映人脑不同区域的葡萄糖代谢水平。颞顶叶和后扣带回葡萄糖代谢水平的降低,是 AD 患者氟代脱氧葡萄糖-正电子发射型计算机断层显像(Fluorodeoxyglucose-PET, FDG-PET)的突出特点。曾有报道 SCD 患者可有楔前叶^[42]、脑室周围^[43]、颞顶叶和中颞叶^[44]等部位葡萄糖代谢水平降低。Dong 等^[45]对 90 个区域进行了感兴趣区分析,并进行多次检验和交叉验证后发现,与健康对照者比较,SCD 患者额中回葡萄糖代谢水平降低,并且其代谢水平与认知功能下降主诉的严重程度、抑郁和延迟回忆的表现相关。随着 AD 疾病谱病程进展,额中回葡萄糖代谢水平持续降低,对于 SCD 的诊断效力优于楔前叶和后扣带回。FDG-PET 可敏感反映脑葡萄糖代谢水平的改变,尤其是额中回

葡萄糖代谢水平的降低对 SCD 患者的早期识别和转化预测意义重大。

A β 沉积形成的炎性斑是 AD 的主要病理改变。A β -PET 常用 11 碳-匹兹堡复合物 (¹¹C-Pittsburgh Compound B, ¹¹C-PiB) 或 18 氟-二苯烯类 (¹⁸F-Florbetapir, ¹⁸F-AV45) 作为示踪剂, 可以在痴呆发生前几十年定量检测到脑神经细胞外 A β 的沉积。有研究发现部分 SCD 患者在额叶、顶叶已经出现了轻度的 A β 沉积^[46]。Timmers 等^[47] 经过 3 年随访发现 A β 沉积越多的 SCD 患者, 其记忆力、注意力、执行功能和语言功能越差。由于 SCD 阶段 A β 沉积数量少、程度低, 最近针对存在少量 A β 沉积, 但未达到诊断 AD 标准化摄取临界值的 SCD 患者提出了“灰色区”的概念^[48-49], 位于灰色区的 SCD 患者进一步认知功能下降的程度介于 A β 阴性者和病理性 A β 沉积者之间。A β -PET 通过对 A β 的定量检测可早期发现 AD 的病理改变, 从而早期识别可能向 AD 进展的 SCD 患者。

4 总结和展望

SCD 作为 AD 疾病谱的 1 个关键阶段, 对于 AD 的早期识别和干预极其重要。目前针对各项认知功能障碍进展的危险因素和各种生物标志物的研究, 有助于深入认识 SCD→MCI→AD 的转化, 早期发现潜在的 AD 病理改变尤其是血液生物标志物和多模式影像学技术的临床意义重大。不过目前的研究也存在一些不足: 首先, 不同研究对于 SCD 患者的纳入标准不统一如年龄、起病时间、是否有知情者报告等, 而这些恰恰是认知功能障碍进展的危险因素; 其次, 目前针对 SCD 的纵向研究较少, 随访时间通常较短, 由于 SCD 进展为 MCI 需要一定时间, 不足以观察到大部分人群的转归。

如何早期诊断和预测向 AD 进展的 SCD, 需要更多临床和基础研究。未来研究需完善以下 3 个方面: (1) 需进一步探索导致 SCD 认知功能障碍恶化的可能危险因素如不均衡饮食、肥胖、高血压病等及其在病程进展中的作用; (2) 单一的体液或影像学生物标志物预测价值有限, 需综合多种生物标志物, 研究其在 SCD 转化过程中的作用; (3) 需开展更多大样本、多中心、纵向的研究。

参 考 文 献

- [1] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2018, 14(4): 535-562.
- [2] Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in pre-clinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Dement*, 2014, 10(6): 844-852.
- [3] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 271-278.
- [4] Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older People with subjective memory complaints: meta-analysis[J]. *Acta Psychiatrica Scand*, 2014, 130(6): 439-451.
- [5] Slot R, Sikkes S, Berkhof J, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia[J]. *Alzheimer's Dement*, 2019, 15(3): 465-476.
- [6] Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2017, 13(1): 369-396.
- [7] Wolfgruber S, Kleindam L, Guski J, et al. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline[J]. *Neurology*, 2020, 95(9): e1134-e1143.
- [8] Chen G, Yang K, Du W, et al. Clinical characteristics in subjective cognitive decline with and without worry: baseline investigation of the SILCODE study[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2019, 72(2): 443-454.
- [9] Ryu SY, Kim A, Kim S, et al. Self- and informant-reported cognitive functioning and awareness in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and very mild Alzheimer disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2020, 35(1): 91-98.
- [10] Caselli RJ, Chen K, Locke DE, et al. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons[J]. *Alzheimer's Dement*, 2014, 10(1): 93-98.
- [11] Liew TM. Trajectories of subjective cognitive decline, and the risk of mild cognitive impairment and dementia[J]. *Alzheimer's Res Ther*, 2020, 12(1): 135.
- [12] Snitz BE, Wang T, Cloonan YK, et al. Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting[J]. *Alzheimer's Dement*, 2018, 14(6): 734-742.
- [13] Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(3): 131-144.
- [14] Sierra-Rio A, Balasa M, Olives J, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers predict clinical evolution in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment[J]. *Neurodegener Dis*, 2016, 16(1/2): 69-76.
- [15] Mandekka M, Budziszewska M, Barczak A, et al. Association between Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease, APOE Genotypes and Auditory Verbal Learning Task in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016, 54(1): 157-168.
- [16] Wolfgruber S, Polcher A, Koppara A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 58(3): 939-950.
- [17] Banning L, Ramakers I, Köhler S, et al. The association between biomarkers and neuropsychiatric symptoms across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020, 28(7): 735-744.
- [18] Prins S, Zhuparris A, Gij G. Usefulness of plasma amyloid as a prescreener for the earliest Alzheimer pathological changes depends on the study population[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(1): 154-155.
- [19] Verberk I, Hendriksen H, Van Harten AC, et al. Plasma amyloid is associated with the rate of cognitive decline in cognitively normal elderly: the SCIENCE project[J]. *Neurobiol Aging*

- ing, 2020, 89: 99-107.
- [20] Wang X, Zhao M, Lin L, et al. Plasma β -Amyloid levels associated with structural integrity based on diffusion tensor imaging in subjective cognitive decline: the SILCODE study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 592024.
 - [21] Stockmann J, Verberk I, Timmesfeld N, et al. Amyloid- β misfolding as a plasma biomarker indicates risk for future clinical Alzheimer's disease in individuals with subjective cognitive decline[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 169.
 - [22] Müller S, Preische O, Göpfert JC, et al. Tau plasma levels in subjective cognitive decline: Results from the DELCODE study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9529.
 - [23] Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, et al. Plasma p-tau181 in alzheimer's disease; relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to alzheimer's dementia[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 379-386.
 - [24] Janelidze S, Berron D, Smith R, et al. Associations of plasma Phospho-Tau217 levels with Tau positron emission tomography in early alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(2): 149-156.
 - [25] Verberk I, Thijssen E, Koelewijn J, et al. Combination of plasma amyloid beta ((1-42/1-40)) and glial fibrillary acidic protein strongly associates with cerebral amyloid pathology [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 118.
 - [26] De Leeuw FA, Van Der Flier WM, Tijms BM, et al. Specific nutritional biomarker profiles in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline are associated with clinical progression: the NUDAD project[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(10): 1513.e1-1513.e17.
 - [27] Slot RER, Van Harten AC, Kester MI, et al. Apolipoprotein A1 in cerebrospinal fluid and plasma and progression to Alzheimer's disease in non-demented elderly[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 56(2):687-697.
 - [28] Amaefule CO, Dyrba M, Wolfsgruber S, et al. Association between composite scores of domain-specific cognitive functions and regional patterns of atrophy and functional connectivity in the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 29: 102533.
 - [29] Marcotte C, Potvin O, Collins DL, et al. Brain atrophy and patch-based grading in individuals from the CIMA-Q study: a progressive continuum from subjective cognitive decline to AD [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13532.
 - [30] Yue L, Wang T, Wang J, et al. Asymmetry of hippocampus and amygdala defect in subjective cognitive decline among the community dwelling Chinese[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 226.
 - [31] Sun Y, Wang X, Wang Y, et al. Anxiety correlates with cortical surface area in subjective cognitive decline: APOE ϵ 4 carriers versus APOE ϵ 4 non-carriers[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 50.
 - [32] Yang L, Yan Y, Li Y, et al. Frequency-dependent changes in fractional amplitude of low-frequency oscillations in Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6): 2187-2201.
 - [33] Liang L, Zhao L, Wei Y, et al. Structural and functional hippocampal changes in subjective cognitive decline from the community[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 64.
 - [34] Li S, Daamen M, Scheef L, et al. Abnormal regional and global connectivity measures in subjective cognitive decline depending on cerebral amyloid status [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(2): 493-509.
 - [35] Zhen D, Xia W, Zq Y, et al. Alterations of brain local functional connectivity in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7(1): 26.
 - [36] Xu X, Li W, Tao M, et al. Effective and accurate diagnosis of subjective cognitive decline based on functional connection and graph theory view[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 577887.
 - [37] Xu X, Li W, Mei J, et al. Feature selection and combination of information in the functional brain connectome for discrimination of mild cognitive impairment and analyses of altered brain patterns[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 28.
 - [38] Brueggen K, Dyrba M, Cardenas-Blanco A, et al. Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2465-2474.
 - [39] Luo C, Li M, Qin R, et al. White matter microstructural damage as an early sign of subjective cognitive decline [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 378.
 - [40] Shu N, Wang X, Bi Q, et al. Disrupted topologic efficiency of white matter structural connectome in individuals with subjective cognitive decline[J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 229-238.
 - [41] Yan T, Wang W, Yang L, et al. Rich club disturbances of the human connectome from subjective cognitive decline to Alzheimer's disease[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3237-3255.
 - [42] Scheef L, Spottke A, Daerr M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment[J]. *Neurology*, 2012, 79(13): 1332-1339.
 - [43] Song IU, Choi EK, Oh JK, et al. Alteration patterns of brain glucose metabolism; comparisons of healthy controls, subjective memory impairment and mild cognitive impairment [J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(1): 90-97.
 - [44] Mosconi L, De Santi S, Brys M, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(6): 609-618.
 - [45] Dong QY, Li TR, Jiang XY, et al. Glucose metabolism in the right middle temporal gyrus could be a potential biomarker for subjective cognitive decline: a study of a Han population[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 74.
 - [46] Buckley RF, Hanseew B, Schultz AP, et al. Region-Specific association of subjective cognitive decline with tauopathy Independent of global β -Amyloid burden[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(12): 1455-1463.
 - [47] Timmers T, Ossenkoppele R, Verfaillie S, et al. Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCe project[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 79: 50-58.
 - [48] Bullich S, Roé-Vellvé N, Marqué M, et al. Early detection of amyloid load using 18F-florbetaben PET[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 67.
 - [49] Ebenau JL, Verfaillie S, Van Den Bosch KA, et al. Grey zone amyloid burden affects memory function: the SCIENCe project [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(3): 747-756.