

- agy, 7(8), 2011, 910-911.
- [20] 李玉梅. 阿尔茨海默病的线粒体功能紊乱机制. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(1): 70-74.
- [21] Cecarini V, Bonfili L, Cuccioloni M, et al. Crosstalk between the ubiquitin-proteasome system and autophagy in a human cellular model of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(11): 1741-1751.
- [22] Hochfeld WE, Lee S, Rubinstein DC. Therapeutic induction of autophagy to modulate neurodegenerative disease progression. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(5): 600-604.
- [23] Lee S, Sato Y, Nixon RA. Primary lysosomal dysfunction causes cargo-specific deficits of axonal transport leading to Alzheimer-like neuritic dystrophy. Autophagy, 2011, 7(12): 1562-1563.
- [24] Su JH, Cummings BJ, Cotman CW. Identification and distribution of axonal dystrophic neurites in Alzheimer's disease. Brain Res, 1993, 625(2): 228-237.
- [25] Bell KF, Claudio CA. Altered synaptic function in Alzheimer's disease. Eur J Pharmacol, 2006, 545(1): 11-21.
- [26] Rodriguez-Martin T, Cuchillo-Ibanez I, Noble W, et al. Tau phosphorylation affects its axonal transport and degradation. Neurobiol Aging, 2013, 34(9): 2146-2157.
- [27] Adalbert R, Nogradi A, Babetto E, et al. Severely dystrophic axons at amyloid plaques remain continuous and connected to viable cell bodies. Brain, 2009, 132(Pt 2): 402-416.
- [28] Sanchez-Varo R, Trujillo-Estrada L, Sanchez-Mejias E, et al. Abnormal accumulation of autophagic vesicles correlates with axonal and synaptic pathology in young Alzheimer's mice hippocampus. Acta Neuropathol, 2012, 123(1): 53-70.
- [29] Santos RX, Correia SC, Cardoso S, et al. Effects of rapamycin and TOR on aging and memory: implications for Alzheimer's disease. J Neurochem, 2011, 117(6): 927-936.
- [30] Caccamo A, Magri A, Medina DX, et al. mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies. Aging Cell, 2013, 12(3): 370-380.
- [31] Tung YT, Wang BJ, Hu MK, et al. Autophagy: a double-edged sword in Alzheimer's disease. J Biosci, 2012, 37(1): 157-165.
- [32] Wang Y, Mandelkow E. Degradation of tau protein by autophagy and proteasomal pathways. Biochem Soc Trans, 2012, 40(4): 644-652.
- [33] Krüger U, Wang Y, Kumar S. Autophagic degradation of tau in primary neurons and its enhancement by trehalose. Neurobiol Aging, 2012.
- [34] Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal KI. Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease. J Neural Transm, 2005, 112(6): 813-838.
- [35] Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, et al. Therapeutic effects of remediating autophagy failure in a mouse model of Alzheimer disease by enhancing lysosomal proteolysis. Autophagy, 2011, 7(7): 788-789.

轻度认知障碍的转化及相关因素研究进展

冯春花¹ 综述 徐晓云² 审校

1. 同济大学附属上海东方医院神经内科, 上海市 200120

2. 上海市浦东新区周浦医院神经内科, 上海市 201318

摘要: 轻度认知障碍(MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的一种过渡状态,具有发展为痴呆的高度危险性。本文将对近年 MCI 的转化及转化率,转化的认知功能评估、生物学指标、神经影像学、危险因素及药物干预等研究进展进行全面综述。

关键词: 轻度认知障碍; 阿尔茨海默病; 磁共振波谱; 转化

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的一种过渡状态,表现

为轻度的记忆损害和认知功能减退,但一般日常生活能力保持完好,未达到痴呆的诊断标准^[1]。目前

收稿日期: 2013-03-21; 修回日期: 2013-06-03

作者简介: 冯春花(1988-),女,在读硕士研究生,主要从事轻度认知障碍转化的临床研究。

通讯作者: 徐晓云(1952-),女,硕士生导师,主任医师,主要从事脑血管病、老年期痴呆及认知障碍疾病的研究。E-mail: xxy195211@163.com

认为 MCI 是痴呆的早期阶段,具有发展为痴呆的高度危险性,特别是以记忆损害为主的遗忘型 MCI (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 常常转化为阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)。由于认知障碍发展到痴呆阶段后治疗效果不佳,而早期识别和早期治疗将有助于延缓认知恶化,因此 MCI 转化的预测对痴呆的早期干预显得尤为重要。

1 MCI 的转化及转化率

轻度认知障碍 (MCI) 可能出现 4 种不同的转归: 转为正常, 保持 MCI 状态, 进展为痴呆或死亡。近来, 一项多中心随访研究报道, 750 例 MCI 约 36% 转化为 AD, 8% 转化为血管性痴呆等其他痴呆类型, 52% 保持 MCI 稳定状态, 4% 逆转成正常^[2]。一项长达 9.5 年的随访研究发现, 被调查者患 MCI 的第 5 年有 60.5% 进展为 AD, 第 9.5 年时已全部进展为 AD, 该研究者认为只要有足够时间, 大多数甚至所有 MCI 都将进展为痴呆^[3]。但是 Mitchell 等^[4] 却提出相反观点, 其对 41 项队列研究数据进行 Meta 分析后发现, MCI 发展为痴呆的总比例很少超过 50%, 其中符合梅奥诊断标准的 MCI 平均痴呆转化率仅 32.3%, 故认为即使经过 10 年随访, 大多数 MCI 也不会发展为痴呆。此外, 不同 MCI 亚型的转化结果也有差异, 遗忘型 MCI 进展为 AD 的概率明显高于非遗忘型, AD 是 MCI 转归最常见的痴呆类型^[5]。总之, 鉴于 MCI 及其亚型在转归结局和转化率等方面存在的明显不同, 除了尚需更多大样本多中心研究之外, 对 MCI 的研究还应建立在分型基础之上。

2 MCI 转化的观察指标

2.1 认知功能评估

MCI 认知功能评估主要包括记忆力、执行功能、语言能力、视空间结构能力、总体认知功能评估五个方面, 但以上各方面在 MCI 转化中的研究报道较少。Ye 等^[6] 采用简易精神状态量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE)、临床痴呆评定量表和总体衰退量表等对 425 名 aMCI 患者进行研究, 早发型 MCI 的视空间记忆力与晚发型 MCI 的语言记忆力能有效预测 MCI 向 AD 的转化, 二者功能发生障碍将增加其转化为 AD 的风险。同样, Rabin 等^[7] 研究结果显示, 联合韦氏记忆量表第 III 版的逻辑记忆再现测试和加利福尼亚词语学习测试第 II 版的长时延迟记忆测试能有效预测 4 年后 MCI 向 AD 的转化 (准确率为 87.5%)。另外, 在

MCI 转化的总体认知评估方面, 蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 显著优于 MMSE。一项研究发现, MoCA 对 MCI 6 个月后发展为痴呆的检出率为 100%, MMSE 仅为 25%^[8]。

2.2 生物学指标

2.2.1 脑脊液生物学指标 脑脊液生物学指标能有效预测 MCI 向痴呆的转化。一项多中心研究发现, 脑脊液中 tau 蛋白增加和 β -淀粉样物 42 (β -amyloid 42, A β 42) 降低能够预测遗忘型 MCI 向 AD 转化, 两个指标联合预示转化的敏感度和特异度分别为 83% 和 72%^[9]。与此类似, Parnetti 等^[10] 研究证实 A β 1-42 和磷酸化 tau 蛋白 (P-tau) 是预测 MCI 向 AD 转化的可靠指标 (敏感性为 75%, 特异性为 96%), 认为 A β 1-42/P-tau 比值是预测 MCI 进展为 AD 的最佳参数 (敏感性为 81%, 特异性为 95%)。另外, Mitchell^[11] 进行的 Meta 分析显示 P-tau 是预测 MCI 进展为痴呆的有效指标, 敏感性和特异性分别为 81.1% 和 65.3%。同样, 有研究表明 MCI 进展为 AD 者的 P-tau (231) 和 T-tau 水平比正常组和 MCI 稳定组更高, 认为基线水平的 P-tau (231) 是预测 MCI 转化为 AD 的最佳预测指标 (准确率为 80%)^[12]。

2.2.2 ApoE 基因型 ApoE ϵ 4 等位基因在 MCI 转化中的影响机制尚缺乏明确定论。一项前瞻性研究结果显示, ApoE ϵ 4 基因型可加速 MCI 进展为 AD, 并使 MCI 预期发生 AD 的时间提前 3 年以上^[13]。另一研究表明 APOE ϵ 4 基因型能够预测 aMCI 转化为 AD^[14]。然而, Brainerd 等^[15] 却提出异议, 认为 ApoE ϵ 4 仅仅是认知正常者发展为 MCI 而不是 MCI 发展为 AD 的危险因素, AD 者 ApoE ϵ 4 水平的升高是早在 MCI 阶段 ApoE ϵ 4 升高的结果。甚至, 有报道称 APOE 基因型对预测 MCI 进展为痴呆没有显著意义^[16]。

2.2.3 高敏 C-反应蛋白 高敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 是全身低度炎症的敏感指标, 多项研究证实 hs-CRP 升高与记忆力差、总体认知功能差有关。一项长达 31 年的随访研究表明, 包括 hs-CRP 在内的炎症标志物的升高将增加罹患认知障碍和痴呆的风险^[17]。同样, Komulainen 等^[18] 对老年女性进行的跟踪研究显示, 记忆恶化与逐渐升高的 hs-CRP 水平成线性相关, 并认为 hs-CRP 可以作为判别认知功能障碍风险增加的有效生物标志物。

2.2.4 血小板 APP 有研究者认为血小板 APP 比率(amyloid precursor protein ratio, APPr)减少可以预测 MCI 转化为痴呆。Zainaghi 等^[19]研究发现,4 年随访中 MCI 进展为痴呆者的血小板 APPr 显著降低,最终的 APPr 结果与 AD 型痴呆者相近,认为血小板 APPr 可作为 AD 进程中的替代生物指标。此外,另有研究者提出一个假说即血小板 APP 可以被视为研究 AD 的潜在的可靠的外周血标志物^[20]。可见,血小板 APPr 在 MCI 转化中的应用具有一定价值。

2.2.5 同型半胱氨酸 高同型半胱氨酸与 MCI 转化关系的研究结果还不明确。一项为期 3 年的随访研究发现,较高的同型半胱氨酸与 MCI 发展为 AD 呈正相关,该作者推测正常或低于正常的高半胱氨酸水平可能是 MCI 向 AD 转化的保护机制^[21]。Blasko 等^[22]应用磁共振成像技术对 MCI 进行大脑形态参数评估,认为较高的同型半胱氨酸的水平能够预测 5 年后整个大脑半球中或重度的脑萎缩。但是,Siuda 等^[23]进行的一项前瞻性研究却认为,高同型半胱氨酸血症对 MCI 进展为痴呆没有显著影响。

2.3 神经影像学

2.3.1 氢质子磁共振波谱 氢质子磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)是应用于活体且无创显示脑化学物质代谢变化的一种检查方法,可以半定量分析脑组织的代谢及生物化学物质改变,包括 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、谷氨酸(glutamic acid, Glu)、肌酸(creatine, Cr)、胆碱复合物(choline, Cho)、肌醇(myoinositol, mI)等。¹H-MRS 也是预测 MCI 进展为 AD 的可靠方法。一项前瞻性研究发现,大脑扣带回和左侧枕叶的 NAA/Cr 比值对预测 aMCI 进展为 AD 显示出很高的敏感性和特异性,敏感性分别为 82% 和 72%、特异性分别为 78% 和 69%^[24]。与此类似,Modrego 等^[25]报道当双侧顶叶中后部的 NAA/Cr 比值 ≤ 1.43 时,其预测 MCI 转化为可能的 AD 的准确性和特异性分别为 74.1% 和 83.7%;而且,当纳入 APOE 基因型和记忆测试进行分析时其精准确度可高达 85%。此外,该研究者还发现转化为 AD 型痴呆者的顶叶中后部平均 NAA/Cr 值(1.41)要低于未转化者(1.47),并认同¹H-MRS 是监测 aMCI 认知功能变化及进展为痴呆非常灵敏的方法^[26]。除此之外,有研究认为 NAA 和 Cr 减少

也可以预测 MCI 的转化^[27]。可见,¹H-MRS 在 MCI 转化的研究中具有广泛的应用前景。

2.3.2 结构性神经影像学 计算机断层扫描(computed tomography, CT)在可干预性病因(如脑梗死、血肿、肿瘤等)导致的认知功能改变中应用最多,但不能准确显示细微结构改变(如内嗅皮质、海马等),对 MCI 的诊断和转化的观察作用有限。而核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对脑组织的细微病变较敏感,对 MCI 的病因诊断有较高的特异性,一项对 40 个研究数据进行 Meta 分析的结果显示,海马和内嗅皮质的萎缩是预测 aMCI 进展为 AD 可靠指标^[28]。此外,Eskildsen 等^[29]研究也发现,基于 MRI 的皮质厚度测定对大脑灰质的改变显示出高度的敏感性,其将 MCI 向 AD 发展的预测准确性从 70% (诊断 AD 前的第 3 年)提高到 76% (诊断 AD 前第 6 个月)。由此可知,MRI 有助于监测 MCI 病情的转归。

2.3.3 功能性神经影像学 功能性成像技术有可能在疾病早期就发现微小的病理变化,常见的有功能磁共振成像(fMRI)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、正电子发射断层摄影术(PET)等。虽然目前关于 MCI 的研究结果中比较缺乏典型的功能性影像学改变的证据,但有研究显示 fMRI 能够敏感反映出遗忘型 MCI 不同的记忆结构缺损,从而有效评估和监测患者的认知功能改变^[30]。而且,Schroeter 等^[31]提出顶叶的低葡萄糖代谢和低灌注是预测 aMCI 进展为 AD 可靠指标。我们认为 fMRI、SPECT 等可以作为诊断 MCI 和早期 AD 的有用工具,但是其在 MCI 转化中的应用还有待深入探讨。

3 MCI 转化的危险因素

研究显示高血压、高脂血症、糖尿病是 MCI 转化为 AD 的危险因素,可加快 MCI 进展为痴呆,甚至有研究者认为糖尿病可以作为 MCI 转变为痴呆的预测指标^[32]。类似结果包括 Debette 等^[33]认为中年期的高血压、糖尿病等可以加快 10 年后大脑血管损伤、海马萎缩及执行功能的衰退程度。但是,有学者提出相反观点^[34],认为基线高血压水平可减少 MCI 转变为痴呆的风险。另外,研究显示^[35]性别、年龄、受教育程度、婚姻等一般情况和吸烟、饮酒等生活方式也对 MCI 的转化有影响。

4 MCI 转化的药物干预

MCI 是发生痴呆的高危人群,但目前对 MCI 及

AD 的治疗尚无确切的治疗药物被证实有效。一项卡巴拉汀治疗试验发现该药能够降低女性 MCI 患者发生 AD 的概率^[36]。而 Masoodi 等^[37]对 9 项随机双盲对照研究结果(5149 人)进行荟萃分析显示,胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、他克林)延缓 MCI 进展为痴呆的效果与安慰剂对照没有差异,反而使得一般不良事件增加。同样,一项药物随机对照试验结果表明,银杏叶制剂也不能改变正常认知减退的进程,对记忆力衰退没有保护作用^[38]。

5 问题与展望

综上所述,目前对 MCI 的研究存在诊断和分型标准不统一、评估工具有效性不一致、客观观察指标形式分散等诸多问题,对 MCI 转化的治疗也缺乏有效药物干预。因对 MCI 进行标准统一的前瞻性研究,用可能的生物学标记物作为转化判定的客观指标,并对包括阿尔茨海默病和血管性痴呆在内的危险因素及医疗干预作相关性研究,是认知障碍和老年痴呆防治的亟需,有临床应用和机制探讨的重要学术价值。相信随着研究的深入,MCI 转化的早期诊断将成为可能;而随着危险因素的控制和有效药物的产生,MCI 向老年痴呆的转化将得到明显改善。

参 考 文 献

- [1] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-1992.
- [2] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 2009, 302(4): 385-393.
- [3] Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2001, 58(3): 397-405.
- [4] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 119(4): 252-265.
- [5] Espinosa A, Alegret M, Valero S, et al. A Longitudinal Follow-Up of 550 Mild Cognitive Impairment Patients: Evidence for Large Conversion to Dementia Rates and Detection of Major Risk Factors Involved. *J Alzheimers Dis*, 2012.
- [6] Ye BS, Seo SW, Lee Y, et al. Neuropsychological performance and conversion to Alzheimer's disease in early-compared to late-onset amnesic mild cognitive impairment: CREDOS study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(3-4): 156-166.
- [7] Rabin LA, Pare N, Saykin AJ, et al. Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2009, 16(3): 357-376.
- [8] Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry*, 2007, 52(5): 329-332.
- [9] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 2009, 302(4): 385-393.
- [10] Parnetti L, Chiasserini D, Eusebi P, et al. Performance of abeta1-40, abeta1-42, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(1): 229-238.
- [11] Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(9): 966-975.
- [12] Brys M, Pirraglia E, Rich K, et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(5): 682-690.
- [13] Xu WL, Caracciolo B, Wang HX, et al. Accelerated Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia Among APOE epsilon4epsilon4 Carriers. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(2): 507-515.
- [14] Elcoroaristizabal MX, Fernandez MM, Galdos AL, et al. Progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: ESR1 and ESR2 polymorphisms and APOE gene. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 32(5): 332-341.
- [15] Brainerd CJ, Reyna VF, Petersen RC, et al. The apolipoprotein E genotype predicts longitudinal transitions to mild cognitive impairment but not to Alzheimer's dementia: Findings from a nationally representative study. *Neuropsychology*, 2013, 27(1): 86-94.
- [16] Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(1): 31-38.
- [17] Laurin D, David CJ, Masaki KH, et al. Midlife C-reactive protein and risk of cognitive decline: a 31-year follow-up. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(11): 1724-1727.
- [18] Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, et al. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age Ageing*, 2007, 36(4): 443-448.
- [19] Zainaghi IA, Talib LL, Diniz BS, et al. Reduced platelet

- amyloid precursor protein ratio (APP ratio) predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer ' s disease . *J Neural Transm* , 2012 , 119 (7) : 815-819 .
- [20] Vignini A , Sartini D , Morganti S , et al . Platelet amyloid precursor protein isoform expression in Alzheimer ' s disease : evidence for peripheral marker . *Int J Immunopathol Pharmacol* , 2011 , 24 (2) : 529-534 .
- [21] Annerbo S , Wahlund LO , Løkke J . The relation between homocysteine levels and development of Alzheimer ' s disease in mild cognitive impairment patients . *Dement Geriatr Cogn Disord* , 2005 , 20 (4) : 209-214 .
- [22] Blasko I , Hinterberger M , Kemmler G , et al . Conversion from mild cognitive impairment to dementia : influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort . *J Nutr Health Aging* , 2012 , 16 (8) : 687-694 .
- [23] Siuda J , Gorzkowska A , Patalong-Ogiewa M , et al . From mild cognitive impairment to Alzheimer ' s disease - influence of homocysteine , vitamin B12 and folate on cognition over time : results from one-year follow-up . *Neurol Neurochir Pol* , 2009 , 43 (4) : 321-329 .
- [24] Fayed N , Davila J , Oliveros A , et al . Utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia . *Acad Radiol* , 2008 , 15 (9) : 1089-1098 .
- [25] Modrego PJ , Fayed N , Sarasa M . Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia : a prospective cohort study . *BMJ Open* , 2011 , 1 (1) : e7 .
- [26] Modrego PJ , Fayed N . Longitudinal magnetic resonance spectroscopy as marker of cognitive deterioration in mild cognitive impairment . *Am J Alzheimers Dis Other Dement* , 2011 , 26 (8) : 631-636 .
- [27] Pilatus U , Lais C , Rochmont AM , et al . Conversion to dementia in mild cognitive impairment is associated with decline of N-acetylaspartate and creatine as revealed by magnetic resonance spectroscopy . *Psychiatry Res* , 2009 , 173 (1) : 1-7 .
- [28] Schroeter ML , Stein T , Maslowski N , et al . Neural correlates of Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment : a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients . *Neuroimage* , 2009 , 47 (4) : 1196-1206 .
- [29] Eskildsen SF , Coupe P , Garcia-Lorenzo D , et al . Prediction of Alzheimer ' s disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning . *Neuroimage* , 2013 , 65 : 511-521 .
- [30] van der Meulen M , Lederrey C , Rieger SW , et al . Associative and semantic memory deficits in amnesic mild cognitive impairment as revealed by functional magnetic resonance imaging . *Cogn Behav Neurol* , 2012 , 25 (4) : 195-215 .
- [31] Schroeter ML , Stein T , Maslowski N , et al . Neural correlates of Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment : a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients . *Neuroimage* , 2009 , 47 (4) : 1196-1206 .
- [32] Li L , Wang Y , Yan J , et al . Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment : the Chongqing aging study . *J Neurol* , 2012 , 259 (7) : 1303-1311 .
- [33] DeBette S , Seshadri S , Beiser A , et al . Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline . *Neurology* , 2011 , 77 (5) : 461-468 .
- [34] Abner EL , Kryscio RJ , Cooper GE , et al . Mild cognitive impairment : statistical models of transition using longitudinal clinical data . *Int J Alzheimers Dis* , 2012 , 2012 : 291920 .
- [35] Gao JW , Yang SS , Zhou LY , et al . Multi-state model in the evaluation of outcome on mild cognitive impairment to Alzheimer ' s disease . *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* , 2012 , 33 (5) : 470-473 .
- [36] Ferris S , Nordberg A , Soininen H , et al . Progression from mild cognitive impairment to Alzheimer ' s disease : effects of sex , butyrylcholinesterase genotype , and rivastigmine treatment . *Pharmacogenet Genomics* , 2009 , 19 (8) : 635-646 .
- [37] Masoodi N . Review : Cholinesterase inhibitors do not reduce progression to dementia from mild cognitive impairment . *Ann Intern Med* , 2013 , 158 (4) : C2-C3 .
- [38] Dodge HH , Zitzelberger T , Oken BS , et al . A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline . *Neurology* , 2008 , 70 (19 Pt 2) : 1809-1817 .