arXiv:2602.08414v1 [stat.AP] 9 Feb 2026

弗雷明汉心脏研究出生队列分析中痴呆发病率的时间趋势

PaulaStaudt[1], [2†], Anika Schlosser[1†], Annika M¨ohl[3], Martin Schumacher[1,2], NadineBinder[2], [4*1]弗赖堡大学医学院与医学中心医学生物统计学与统计学研究所，德国弗赖堡。[2]弗赖堡大学弗赖堡数据分析、建模与人工智能中心，德国弗赖堡。[3]汉堡-埃彭多夫大学医学中心医学生物统计学与流行病学研究所，德国汉堡。[4]弗赖堡大学医学中心与医学院全科医学/家庭医学研究所，德国弗赖堡。

通讯作者。电子邮箱：
nadine.binder@uniklinik-freiburg.de；
†这些作者对本研究的贡献相同。

摘要

背景： 痴呆会造成沉重的残疾负担，全球痴呆患者人数在1990年至2016年间翻了一番。尽管如此，一些研究指出痴呆风险有所下降，这可能是由于传统分析方法未能充分考虑死亡导致的疾病信息缺失，从而产生了偏倚。

方法： 本研究重新考察弗雷明汉心脏研究中四十年来痴呆发病率的潜在趋势。我们采用针对区间删失的患病—死亡数据定制的多状态建模框架，并定义三个互不重叠的出生队列（1915年至1924年、1925年至1934年和1935年至1944年）。以年龄作为基础时间尺度，分别依据痴呆患病率和痴呆风险评估趋势。此外，还估算了按性别分层的年龄条件性痴呆概率。

结果： 在 3828 名个体中，共有 731 人被确诊患有痴呆。多状态模型分析显示，不同性别的各出生队列中，痴呆风险均未出现时间性下降

。按性别分层并调整教育程度后，在整个研究期间，女性的终生年龄条件风险始终高于男性（女性为 46%-50%，男性为 30%-34%）。

结论：我们建议将多状态方法与按出生队列分层相结合，以充分估计队列研究中的疾病风险趋势，并传达诸如年龄条件疾病风险等患者相关结局。

关键词：偏倚（流行病学）、疾病-死亡模型、MDID、痴呆、发病率、出生队列

引言

痴呆会导致患者出现高度残疾，这反映在该疾病所致的伤残调整生命年数量上 [1]。1990年至2016年间，全球痴呆患者人数翻了一番，这主要可由人口老龄化来解释 [1]。与这一趋势相反，有迹象表明痴呆发病率可能下降，尤其是在高收入国家 [2, 3]。痴呆风险预测项目（DRPP）尤其凸显了该主题当前的重要性 [4], ，该项目整合了来自16个国际队列、涵盖逾119000名参与者的数据，并使其可供分析。然而，对此类数据集进行分析的关键在于所使用的统计模型。

大多数关于痴呆发病率的研究采用Cox模型等传统方法 [3, 5–7]，仅关注痴呆，Yan等人[8]和Ding等人 [9]最近再次证明了这一点。然而，多状态方法是得出有效估计的更合适方法 [10, 11], ，这一点最近也得到痴呆研究领域其他工作的认可 [12–14]。一个发现痴呆发病率随时间呈线性下降的突出研究实例是Satizabal 等人的研究 [15], ，该研究分析了弗雷明汉心脏研究（FHS）数据，构建了1977年至2008年间四个互不重叠的5年时期。两项最近发表、同样采用时期划分的研究得出了痴呆发病率下降的类似结果 [16, 17]。2024年发表的一项队列研究系统综述也描述了发病率下降，其中也包括Satizabal的研究 [18]。然而，对时间趋势的解释关键取决于疾病判定和死亡情况判定的准确性。强化死亡情况判定工作的一个显著实例是Schramm等人的研究 [19], ，该研究同时使用了死亡证明和补充医疗记录。尽管做出了这些努力，数据质量仍受可获得文件有限的制约；并且在未应用多状态模型的情况下，无法考虑末次评估与死亡之间可能发生的疾病发病。这一未被观察到的间隔被称为死亡导致的疾病信息缺失（MDID） [20], ，可能导致痴呆发病率表面上的下降。正如Nichols等人 [21] 所示，观测波次之间的选择性死亡可能导致对疾病轨迹的低估，因为在测量时点之间死亡的个体并非随机。这些发现凸显了

在痴呆发病率研究中明确考虑MDID。我们最近采用基于多状态模型的方法解决了这一问题，该方法能够校正末次观察后疾病发病的概率，并且未发现四个时期内痴呆发病率下降的令人信服的证据 [10]。分析痴呆趋势时的另一偏倚来源，可能是将队列实际划分为时期，Satizabal 等人也采用了这种划分。通过将研究人群划分为出生队列而非时期，可以更好地分离年龄效应和队列效应 [22, 23]。在分析中额外采用以年龄为时间尺度，可使结果得到自然的解释，即在某一年龄发生疾病的风险 [12]。

在本研究中，我们利用 FHS 数据，通过建立互不重叠的出生队列并采用多状态方法，结合了上述设计和分析方面的特点，以重新考察 FHS 队列中痴呆发病率的趋势。此外，我们提供了患者相关结局（特定年龄时患痴呆的风险），并得以评估时间趋势。

方法

弗雷明汉心脏研究

FHS是一项基于社区的纵向队列研究，于1948年在马萨诸塞州弗雷明汉启动，主要旨在调查心血管疾病的风险因素。该研究最初招募了5209名1948年时年龄为28至74岁的居民（原始队列）。参与者每2年接受一次随访以进行详细检查，截至2014年共完成32次访视，事件随访持续至2018年。1971年，从原始队列的子代及其配偶中抽取了5124名年龄为5至70岁的人组成子代队列。该队列的参与者截至2021年每4年完成一次检查，最多完成10次检查。认知状态监测于1975年在原始队列中开始，于1979年在子代队列中开始。具体而言，参与者分别自1981年和1991年起在检查中使用简易精神状态检查（MMSE）进行评估。根据这些筛查评估的表现或家属和医生的转介而被认定为可能存在认知障碍的参与者，会被邀请接受进一步的神经系统和神经心理学检查。每一例可能的认知衰退均由痴呆审查委员会进行审查，以根据既往进行的系列神经系统和神经心理学评估、与照护者的电话访谈、医疗记录和神经影像学检查的数据确定痴呆发病日期。2001年之前的早期审查被重新进行，以符合当前的诊断标准。参与者死亡后，会根据医疗和护理记录开展审查工作，以评估可能的认知衰退。有关FHS中痴呆筛查流程的详细信息此前已发表 [15, 24, 25]。原始队列的痴呆审查和生存数据提供至2018年。子代队列的生存数据可获取至2021年，痴呆数据可获取至2022年。受教育程度信息通过一份涵盖截至2011年数据的经验证的数据集提供。有关该数据集的更多详情见补充材料。

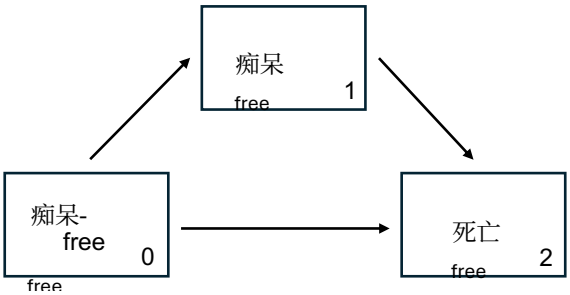

图 1 疾病-死亡模型

分析数据集的创建

分析基于2025年提供给我们的数据提取。我们收到了原始队列共5209名受试者的数据，以及子代队列5124名受试者的数据。为区分年龄与队列效应，我们构建了三个连续、互不重叠、各为10年的出生队列，分别由来自原始队列和子代队列、出生于1915-1924年（出生队列1）、1925-1934年（出生队列2）和1935年-1944年（出生队列3）的参与者组成。对于每个出生队列，我们纳入了在60岁或60岁之后至少接受过一次无痴呆筛查的参与者（已知在60岁时无痴呆）。由于认知状态监测始于1975年，1915年之前出生的参与者不可能在60岁之前接受痴呆评估，因此未纳入分析样本。此外，1945年之后出生的参与者未被纳入，因为在2021年随访结束时他们尚未满77岁，而分析旨在以年龄作为时间尺度，并从60岁开始。我们根据审查结果和神经系统检查结果构建了痴呆发病指标。有关构建方法的详细信息见补充材料的图S1和表S1。教育被视为一个二分变量，用于区分低受教育程度和高受教育程度。前者指至多获得高中毕业文凭，即完成至多12年的学校教育。后者包括所有高等教育，即至少就读大学或获得学位。有关描述受教育程度的变量的详细信息见补充材料的图S2。

统计分析

采用多状态模型方法，我们计算了按性别调整后的各出生队列的痴呆患病率和痴呆风险。以年龄作为时间尺度。痴呆患病率定义为：在60岁时存活且无痴呆的条件下，于某一给定年龄患有痴呆的概率。痴呆风险定义为：在60岁时存活且无痴呆的条件下，在60岁至某一指定年龄之间任何时间发生痴呆的累积概率。估计值源自 R软件包 SmoothHazard 中实现的基于样条的惩罚似然 [26] ，该方法基于不完整的区间删失多状态数据进行拟合。有关模型估计和光滑设定的详细信息，请参阅补充材料。

图1所示的基础多状态模型描述了个体或群体在不同状态之间的转移。所谓的疾病-死亡模型包含三种状态：状态0“无痴呆”；状态1“痴呆”；状态2“死亡”。每个人均从状态0开始，并可能一直处于该状态直至观察期结束，或转移至状态1或状态2（直接转移或经由状态1转移），如模型中的箭头所示。对于部分受试者，向状态1的转移可能存在区间删失，这意味着痴呆发病的确切时间未知，但发生在两个时间点之间，例如两次检查之间。考虑区间删失数据对于消除因死亡和失访而导致的潜在疾病信息缺失问题十分重要；在随访间隔较长且存在差异性死亡率的队列研究中，这些问题尤为关键[27]。参与者在最后一次确认其存活且无痴呆的时间点被删失，即最后一次与研究取得联系的时间点。由于教育状况在痴呆发生中的作用尚未得到充分理解 [28]，，因此将教育程度作为协变量，以控制教育水平与痴呆发病风险之间的关联。将年龄条件概率纳入分析，作为一种以患者为导向的指标，用于预测在某一给定年龄时无痴呆者未来10年或20年内，或一生中曾发生痴呆的风险。

结果

最终分析样本包括3828名个体，具体从原始队列和子代队列最初的10333名个体中按以下方式筛选得出。首先，251名个体因缺少匹配的第1次检查记录而被排除，因此无法计算其出生年份。其次，4048名参与者出生于1915年之前，1271名参与者出生于1944年之后，因此必须从样本中排除。三个出生队列的剩余样本共包括4763名参与者。此外，所有1975年前死亡的参与者，即在首次痴呆评估前死亡的参与者，也必须从样本中排除。显然，与其他两个出生队列相比，这一规定适用于更多出生于1915年至1924年的参与者。为了仅纳入60岁时未患痴呆的参与者，若参与者符合以下四种情况中的任何一种，则必须予以排除：60岁前死亡、缺少痴呆相关信息、60岁前确诊痴呆，或60岁后未接受痴呆评估。图2 展示了各出生队列中按排除标准划分的人数流程图。最终形成的三个出生队列规模相近，分别包括1360人（出生队列1）、1165人（出生队列2）和1303人（出生队列3）。各队列中女性受试者的比例略高，约为53%（见表S2）。在分析样本的3828名受试者中，有3676人（96%）记录了受教育程度。受教育水平随出生队列而上升，高等教育者在队列成员中的比例从第一个出生队列的34.8%上升至第三个出生队列的65.2%（见表S2）。

表1 展示了疾病-死亡模型中每种可能转归对应的各出生队列人数，如图1所示，并特别关注

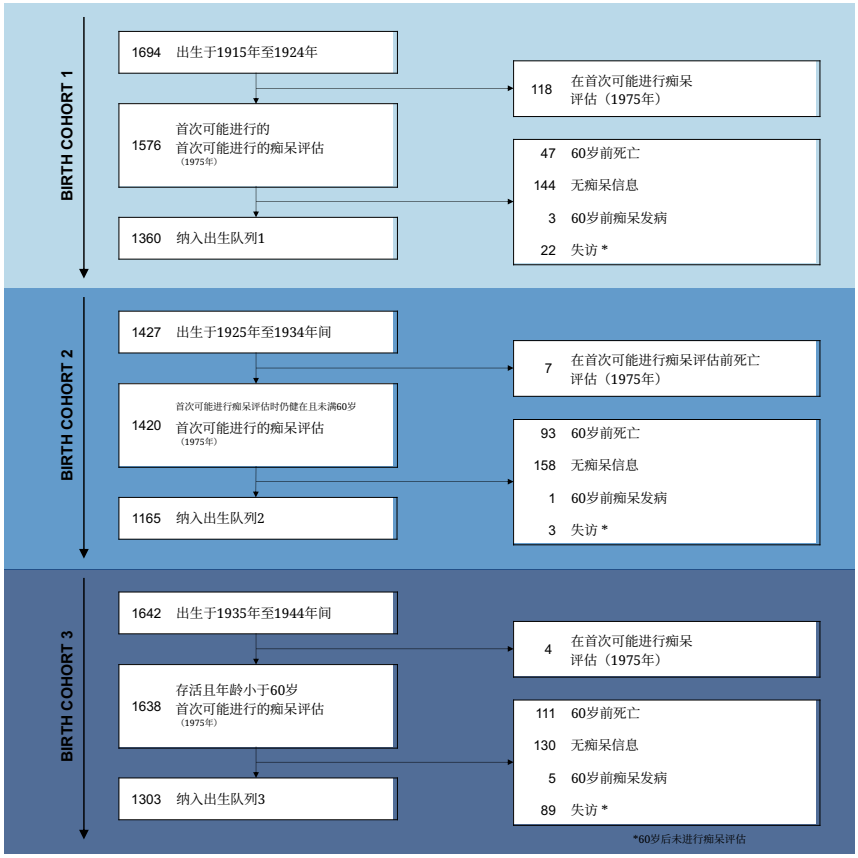

图2 出生队列的构建

死亡导致的疾病信息缺失（即死亡与痴呆结果不确定）以及因失访导致的疾病信息缺失（即存活且痴呆结果不确定）。

三个出生队列中共观察到731例确诊痴呆病例，且病例数随出生队列呈自然下降趋势。值得注意的是，存活但在过去四年内未参加评估的参与者人数急剧增加，这凸显了对区间删失数据进行处理的重要性。表1 按出生年份展示状态信息的图示见补充材料中的补充材料，其中还提供了该表的扩展版本，按性别（表S3）和教育程度（表S4）进一步分层，展示疾病-死亡模型中各可能转移的人数。图3 展示了按出生队列分层并按性别调整后的痴呆患病率估计值（上图）和痴呆风险估计值（下图）及其95%置信区间（CI）。

女性的痴呆患病率显著高于男性。在第一个和第二个出生队列中，男性的痴呆患病率在约85岁时达到最高，女性则在87至88岁时达到最高。第二个出生队列中男性和女性的患病率峰值均明显高于第一个出生队列。第三个出生队列显示

表1 疾病-死亡模型中每个出生队列的可能状态或转变的计数和百分比，并特别关注因死亡导致的疾病信息缺失（即死亡与痴呆结果不确定）以及因失访（定义为"4年内未进行痴呆评估"）导致的疾病信息缺失（即存活但痴呆情况不确定）

	总计		出生队列1		出生队列2		出生队列3	
	计数	%	计数	%	计数	%	计数	%
受试者人数	3828		1360		1165		1303	
存活且痴呆-free	719	18.8%	14	1.0%	160	13.7%	545	41.8%
存活但痴呆情况不确定	578	15.1%	22	1.6%	191	16.4%	365	28.0%
确诊痴呆	731	19.1%	427	31.4%	228	19.6%	76	5.9%
死亡未患痴呆	1276	33.3%	667	49.1%	399	34.2%	210	16.1%
之后的死亡痴呆诊断*	662	90.6%	423	99.1%	194	85.1%	45	59.2%
死亡和痴呆结论尚不明确	524	13.7%	230	16.9%	187	16.1%	107	8.2%

**Death after dementia diagnosis is a subgroup of diagnosed dementia cases.*

男性的痴呆患病率与前两个出生队列相近，但女性的患病率低于前两个出生队列。然而，由于置信区间较宽且相互重叠，尤其是在数据稀少的高龄人群中，无法确定观察到的差异是否具有统计学意义。女性的痴呆估计风险显著高于男性。比较前两个出生队列时，男女的风险曲线几乎完全相同，没有显示出下降趋势。与前两个出生队列相比，最后一个出生队列的风险有所降低。然而，由于该队列中的事件数较少且观察期较短，估计结果的精确度有限；在得出确切结论之前，还需要更长时间的随访。在多状态模型分析中将教育程度作为协变量纳入考虑后，较高的受教育程度与较低的痴呆发病风险相关（风险比（HR）和95%置信区间 $= 0.85\ [0.73, 0.98]$），并与显著降低的直接死亡风险相关（HR和95%置信区间 $= 0.70\ [0.63, 0.78]$）。然而，较高的教育程度并未显著影响痴呆发病后的死亡率（HR和95%置信区间 $= 1.00\ [0.96, 1.04]$）。

鉴于不同出生队列之间未观察到痴呆风险存在显著差异，因此进一步利用分析样本，按性别分层并对教育程度进行调整，以估计年龄条件性痴呆概率。这项以患者为导向的指标可用于预测未来10年或20年内，或终生的痴呆风险，其结果为，

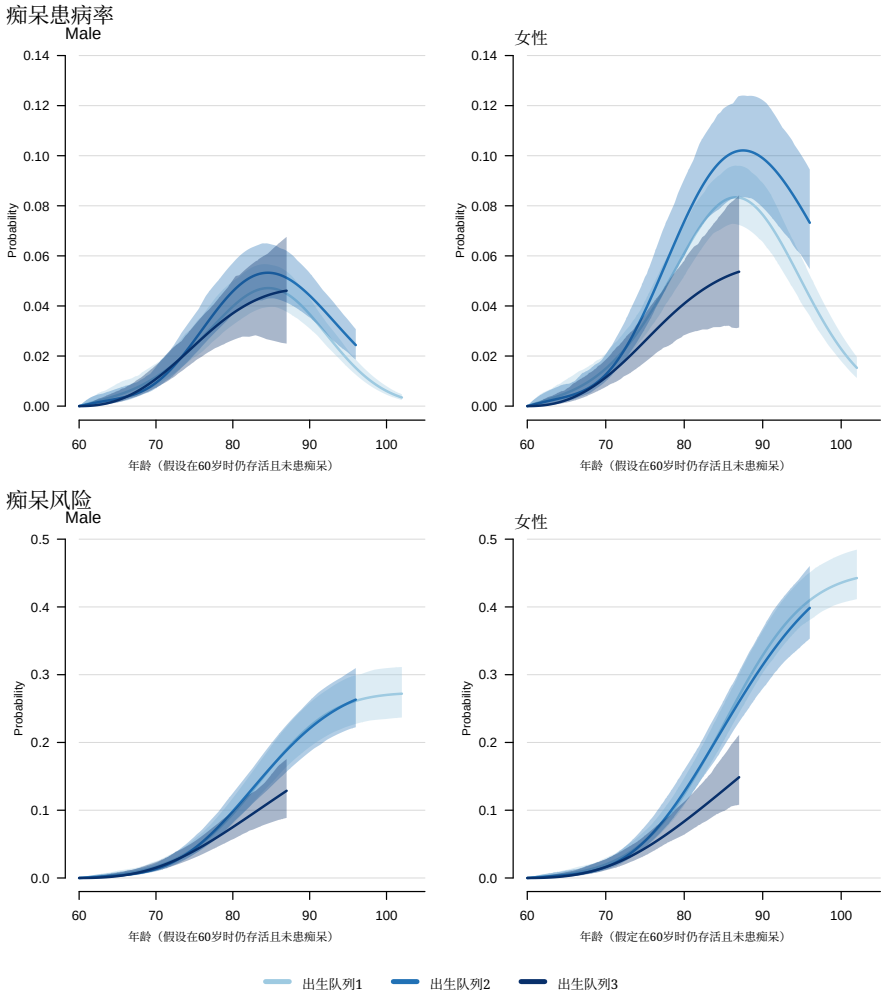

图3 按出生队列分层并按性别调整后的痴呆患病率估计值（上图）和痴呆风险估计值（下图）及其95%置信区间

在特定年龄时尚未患痴呆的条件下，结果见表2。随着年龄增长，男女的年龄条件性概率均急剧上升。不过，女性的20年风险和终生风险显著高于男性（60至80岁时约为46%至50%，男性约为30%至34%）。相比之下，在基线年龄较低时，女性和男性的10年风险相近。

表2 按性别分层并根据教育程度调整的年龄条件性痴呆概率

男性在	10岁	20岁	Ever
60	1.93%	9.4%	30.15%
65	4.23%	16.69%	31.25%
70	8.62%	24.66%	32.48%
75	15.57%	30.75%	33.66%
80	23.21%		34.41%
年龄为.....的女性	10岁	20岁	Ever
60	1.08%	10.3%	46.2%
65	3.91%	20.54%	46.9%
70	9.87%	32.79%	48.26%
75	19.22%	43.04%	49.57%
80	29.97%		50.08%

讨论

本研究旨在采用替代性设计和适当的方法，重新考察过去40年间 FHS 痴呆发病率的潜在趋势。为此，我们构建了三个互不重叠的出生队列，并选用专为区间删失的疾病-死亡型数据设计的多状态模型。具体而言，我们将“年龄”作为自然时间尺度，并计算了痴呆的年龄条件风险，这些指标在流行病学方面具有参考价值。三个出生队列中总计观察到731例痴呆病例。图3 中的曲线显示，最年轻的出生队列中痴呆风险略有下降趋势，但这一趋势未达到统计学显著性。总体而言，我们的结果不支持“弗雷明汉队列在所述时期内痴呆发病率有所下降”这一结论。我们的研究中痴呆发生的年龄条件概率似乎较高。不过，Ben-Hassen 等人在其研究中也报告了相似的高年龄依赖性痴呆风险 [29]。重要的是，本研究关注的是方法学，而非识别风险因素。尽管我们考察了性别和教育程度方面的差异（两者均为公认的风险因素），但所提出的建模方法自然也允许纳入其他变量。

优势与局限

FHS 的特点是随访时间长，并拥有来自数代大型队列的纵向数据。自 1975年 起进行痴呆筛查并监测认知状态，使我们能够分析痴呆发病率随时间的变化 [15, 30]。我们研究的优势可概括为以下几个与研究设计、方法和结局测量有关的主要方面。首先，在设计层面，我们构建了出生队列，而不是按时期划分数据。彼此不重叠的出生队列划分明确，这意味着每位受试者只会出现在一个队列中。按时期划分时，同一受试者可能出现在多个时期中（例如，某人在时期 1 中未患痴呆，也会出现在时期 2 中），从而削弱效应。构建出生队列能够恰当地区分年龄效应和潜在的时间趋势 [31]。其次，在方法层面，我们采用了

多状态模型方法，该方法非常适合分析生存时间数据，因为与保守方法相比，它能提供更灵活的框架 [12]。此外，该方法能够恰当地处理死亡导致的潜在疾病信息缺失。第三，在测量层面，以年龄作为时间尺度直观易懂，有助于提供与患者相关的估计值。年龄条件下的痴呆风险易于解读，也可与类似研究的结果进行比较。上述三个方法学问题已在文献中得到（部分）应用，但往往没有结合使用。例如，尽管 Tom 等人采用了出生队列的构建方法，但使用的是保守的 Cox 比例风险模型 [31]。因此，痴呆发病率可能出现的下降，很可能并非主要归因于教育程度或生活方式的改善，而是由于缺少本研究中提及的方法学要素 [16–18]。

FHS仅纳入居住在美国且具有欧洲血统的受试者，这限制了研究结果的普遍适用性。关于所采用的方法，惩罚似然法需要作出一些假设，例如对样条函数的形状作出假设，以获得有效估计。即使这些假设存在可能不正确的风险，与将死亡作为删失处理的朴素建模方法相比，该方法仍更适合估计痴呆风险。另一种选择是采用多重插补法，本文未对此进行详细讨论。

结论

除了指出分析发病趋势所面临的挑战外，我们还提出了一种比将死亡作为删失处理的传统方法更合适的方法，以估计痴呆风险。由于死亡导致的疾病信息缺失所引起的偏倚问题也与其他队列有关，我们希望未来的分析能更频繁地采用多状态方法与按出生队列划分相结合的做法。

参考文献

[1] Nichols E, Szoeke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, 等. 1990–2016年阿尔茨海默病及其他痴呆的全球、区域和国家负担：2016年全球疾病负担研究的系统分析. 《柳叶刀·神经病学》. 2019;18(1):88–106. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4.[2] Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. 痴呆患病率、痴呆发病率及痴呆患者生存的近期全球趋势. 《阿尔茨海默病研究与治疗》. 2016;8(1):23. https://doi.org/10.1186/s13195-016-0188-8.[3]Roehr S, Pabst A, Luck T, Riedel-Heller S. 高收入国家的痴呆发病率是否在下降？一项系统综述与荟萃分析. CLEP. 2018;第10卷:1233–1247. https://doi.org/10.2147/CLEP.S163649.[4] Krefman AE, Stephen J, Carolan P, Sedaghat S, Mansolf M, Soumare A, 等. 队列概况：痴呆风险预测项目（DRPP）. 《欧洲流行病学杂志》.

.[5]Whiteley WN、Gupta AK、Godec T、Rostamian S、Whitehouse A、Mackay J 等。ASCOT 中卒中和痴呆的长期发病率。《卒中》。2021；52(10)：3088–3096。https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033489.[6] Wolters FJ、Chibnik LB、Waziry R、Anderson R、Berr C、Beiser A 等。欧洲和美国痴呆发病率的27年时间趋势：阿尔茨海默病队列联盟。《神经病学》。2020；95(5)：e519–e531。https: //doi.org/10.1212/WNL.0000000000010022.[7] Chibnik LB、Wolters FJ、B¨ackman K、Beiser A、Berr C、Bis JC 等。痴呆发病率趋势：阿尔茨海默病队列联盟的设计与方法。《欧洲流行病学杂志》。2017；32(10)：931–938。https://doi.org/10.1007/ s10654-017-0320-5.[8] Yan M、Shen J、Zhao M、Fei L、Huang Y、Wu M 等。咖啡和茶摄入、循环炎症生物标志物与痴呆长期风险：两项纵向研究的结果。《欧洲流行病学杂志》。2025；https://doi.org/10.1007/ s10654-025-01302-0.[9] Ding M、Ek S、Yang F、Fang F、Schmidt-Mende K、Modig K。瑞典痴呆发病率、生存率及确诊时健康状况的世俗趋势，2007–2022年。《阿尔茨海默病研究与治疗》。2025；17(1)：260。https://doi.org/10.1186/ s13195-025-01928-y.[10] Binder N、Balmford J、Schumacher M。基于多状态模型对弗雷明汉心脏研究的再分析：痴呆发病率真的在下降吗？《欧洲流行病学杂志》。2019；34(11)：1075–1083。https://doi.org/10.1007/s10654-019-00567-6.[11] Chen Y、Bandosz P、Stoye G、Liu Y、Wu Y、Lobanov-Rostovsky S 等。英格兰和威尔士2002–2019年的痴呆发病率趋势，以及至2040年的痴呆负担预测：对英格兰老龄化纵向研究数据的分析。《柳叶刀·公共卫生》。2023；8(11)：e859–e867。https://doi.org/10.1016/ S2468-2667(23)00214-1.[12] Le-Rademacher JG、Therneau TM、Ou FS。多状态模型的实用性：生存时间数据的灵活框架。《当前流行病学报告》。2022；9(3)：183– 189。https://doi.org/10.1007/s40471-022-00291-y.[13] Weißbach R、Kim Y、D¨orre A、Fink A、Doblhammer G。利用左删失的痴呆发病率估计队列效应。《终生数据分析》。2021；27(1)：38–63。https://doi.org/10.1007/s10985-020-09505-1.[14] Doblhammer G、Erlangsen A、Fink A、Canudas-Romo V。两组分别于2006/2008年和2016/2018年确诊痴呆的德国队列中，痴呆发病率下降但痴呆生存年数变化甚微。《阿尔茨海默病研究与治疗》。2025；17(1)：255。

https://doi.org/10.1186/s13195-025-01911-7。

[15] Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chˆene G, Dufouil C, Seshadri S. 弗雷明汉心脏研究中三十年的痴呆发病率. 新英格兰医学杂志. 2016;374(6):523–532. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504327.[16] Farina MP, Zhang YS, Kim JK, Hayward MD, Crimmins EM. 美国痴呆患病率、发病率及死亡率趋势（2000–2016）. 《老龄与健康》. 2022;34(1):100–108. https://doi.org/10.1177/08982643211029716.[17] Johnsen B, Martinaityte I, Wilsgaard T, Schirmer H. 挪威人群中为期20岁的痴呆发病率. 《阿尔茨海默病与痴呆：诊断、评估与疾病监测》. 2023;15(4):e12479. https://doi.org/10.1002/dad2.12479.[18] Mukadam N, Wolters FJ, Walsh S, Wallace L, Brayne C, Matthews FE, 等. 痴呆患病率与发病率的变化及痴呆的风险因素：一项来自队列研究的分析. 《柳叶刀·公共卫生》. 2024;9(7):e443–e460. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00120-8.[19] Schramm S, Rinck C, Krizanovic N, J¨ockel K, H¨using A, Gronewold J, 等. 德国海因茨·尼克斯多夫回忆研究中20岁的痴呆发病率. 《阿尔茨海默病与痴呆：诊断、评估与疾病监测》. 2025;17(1):e70061. https://doi.org/10.1002/ dad2.70061.[20] Binder N, Schumacher M. 死亡所致的缺失信息导致相对风险估计出现偏倚. 《临床流行病学杂志》. 2014;67(10):1111–1120. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.05.010. [21] Nichols E, Gross AL, Hayes-Larson E, Meijer E, Kobayashi LC, Lee J. 在高死亡率且波次间隔较长的纵向研究中估计认知衰退：方法比较及整合生命末期访谈数据的考量. 《阿尔茨海默病与痴呆》. 2025;21(11):e70951. https: // doi.org/10.1002/alz.70951.[22] Grodstein F, Leurgans SE, Capuano AW, Schneider JA, Bennett DA. 25年间死后神经退行性及脑血管神经病理改变的趋势. 《美国医学会神经病学杂志》. 2023;https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.5416.[23] Br¨uck CC, Wolters FJ, Ikram MA, de Kok IMCM. 计入世俗趋势和出生队列效应后痴呆患病率与发病率的预测：一项基于人群的微观模拟研究. 《欧洲流行病学杂志》. 2022;37(8):807–814. https://doi.org/10.1007/s10654-022-00878-1.[24] Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Au R, McNulty K, White R, 等. 痴呆和阿尔茨海默病的终生风险：死亡率对弗雷明汉研究中风险估计的影响. 《神经病学》. 1997;49(6):1498–1504. https://doi.org/10. 1212/WNL.49.6.1498.

[25]Seshadri S, Beiser A, Au R, Wolf PA, Evans DA, Wilson RS, 等. 阿尔茨海默病及其他年龄相关认知障碍诊断标准的操作化——第2部分. 《阿尔茨海默病与痴呆》. 2011;7(1):35–52.https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.12.002.[26] Touraine C, Gerds TA,Joly P. **SmoothHazard** ：一款R 软件包，用于将回归模型拟合至疾病-死亡模型的区间删失观测。《统计软件杂志》。2017;79(7)。https://doi.org/10.18637/jss.v079.i07.[27] Joly P. 针对含区间删失数据的疾病-死亡模型的惩罚似然法：应用于痴呆的年龄特异性发病率。《生物统计学》。2002;3(3):433–443。 https://doi.org/10.1093/biostatistics/3.3.433.[28] Robitaille A, Hout A, Machado RJM, Bennett DA, ˇCuki´c I, Deary IJ, 等. 老年人认知状态与死亡的转变及其与教育程度的关系：一项使用六项纵向研究数据的多状态生存模型。《阿尔茨海默病与痴呆》。2018;14(4):462–472。https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.10.003.[29] Ben-Hassen C, Helmer C, Berr C, Jacqmin-Gadda H. 使用认知测验的重复测量和依赖量表对痴呆进行五年动态预测。《美国流行病学杂志》。2021;p. kwab269。https://doi.org/10.1093/aje/kwab269.[30] Farmer ME, White LR, Kittner SJ, Kaplan E, Moes E, Mcnamara P, 等. 弗雷明汉的神经心理测验表现：一项描述性研究。《心理学报告》。1987;60(3):1023–1040。https://doi.org/https://doi.org/10.1177/0033294187060003-201.1.[31] Tom SE, Phadke M, Hubbard RA, Crane PK, Stern Y, Larson EB. 按出生队列分析人口学因素和早期社会经济因素与1893年至1949年出生的美国成年人痴呆发病率的关联。JAMA Netw Open。2020;3(7):e2011094。https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11094.

资助

NB 的研究工作部分由德国研究基金会（DFG）资助——项目编号499552394——SFB 1597（https://www.dfg.de/en）。资助协议确保作者在研究设计、数据收集、分析与解释、稿件撰写以及决定是否提交稿件发表方面保持独立。

作者贡献

稿件的构思和总体目标由 MS 与 NB 讨论后制定。PS 和 AS 准备了分析数据集，并在 NB 的指导下开展了所有统计分析，包括结果的呈现。AS 和 NB 起草了稿件，AM 则参与了引言和讨论部分的撰写。PS 对全文初稿进行了完善和精简。所有作者均对稿件的各个版本进行了严格审阅，并批准了最终版本。

伦理声明

利益冲突

作者声明不存在利益冲突。