

中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南 (2020 年版)

田金洲¹ 解恒革² 王鲁宁² 王荫华³ 王华丽⁴ 时晶¹ 秦斌⁵ 樊东升⁶ 倪敬年¹
孙永安³ 中国老年保健协会阿尔茨海默病分会(ADC)指南小组⁷

¹北京中医药大学东直门医院, 国家中医临床研究基地 100700; ²解放军总医院第二医学中心, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853; ³北京大学第一医院 100034; ⁴北京大学第六医院(精神卫生研究所), 国家精神心理疾病临床医学研究中心 1001915; ⁵北京医院, 国家老年医学中心 100730; ⁶北京大学第三医院 100191; ⁷中国老年保健协会阿尔茨海默病分会(ADC)

通信作者: 田金洲, Email: jztian@hotmail.com; 王鲁宁, Email: ln_wang301@sohu.com

【摘要】 采用国际通用的循证医学研究方法, 从 6 922 项阿尔茨海默病(AD)痴呆诊疗的原始研究中筛选符合纳入标准的 367 项进行系统评价和荟萃分析, 并参考全国德尔菲共识调查结果, 形成了 17 条主要推荐意见和 42 条次要推荐意见, 供临床医生使用。(1)对于拟行 AD 痴呆诊断的患者, 应在适当的场景中使用经过验证的本土化工具进行临床评估(2B, 共识率为 98.16%, 下同)。(2)认知功能评估是 AD 痴呆诊断的首选方法, 应正式评估综合认知和至少 4 个认知领域(2B, 96.93%)。(3)在做出 AD 痴呆诊断前, 应评估与认知障碍相关的精神行为和生活功能, 通过对患者和知情者面诊, 进行观察和量表评估(2B, 97.55%)。(4)在 AD 痴呆诊断常规检查流程中, 应推荐脑 CT 和 MRI 检查, 在可行的情况下首选 MRI 头颅冠状位内侧颞叶扫描或海马体成像(2B, 98.77%)。(5)当病史和常规检查不能明确 AD 痴呆诊断时或早发型痴呆、前驱期或非典型 AD 患者, 应与患者或家属讨论使用 PET 或脑脊液或血液 AD 生物标志物检测, 在可行的情况下将患者转诊至相关研究中心或专科中心(2B, 97.55%)。(6)对于有痴呆家族史或快速进展型/非典型痴呆患者, 应与患者或家属讨论使用基因检测, 在可行的情况下将患者转诊至相关研究中心或专科中心(1A, 98.77%)。(7)在 AD 鉴别诊断的常规检查流程中, 应推荐血液常规、生化和血清学检查, 对潜在可治疗的认知障碍危险因素进行评估(2B, 97.55%)。(8)有经验的临床医生, 应采用以病史和检查证实的症状学特征为依据的 AD 痴呆诊断“核心标准”进行 AD 痴呆的常规临床诊断(1A, 89.57%)。(9)首次就诊者或先前的纵向临床评估信息不可用或需要做出治疗选择时, 应进行 AD 痴呆的临床分期或严重程度判断(3C, 93.25%)。(10)在做出 AD 痴呆临床诊断时, 应除外其他已知的痴呆病因(2B, 98.77%)。(11)AD 痴呆的治疗应遵循药物和非药物干预结合的原则, 以获得对认知、行为及功能的协同效益(3C, 98.16%)。(12)对于轻中度 AD 痴呆, 在与患者或家属充分讨论可能的获益和风险后, 应首先提供胆碱酯酶抑制剂治疗(1A, 96.93%)。(13)对于中重度 AD 痴呆, 在与患者的家属充分讨论可能的获益和风险后, 应选择美金刚治疗或胆碱酯酶抑制剂治疗(1A, 96.93%)。(14)当中重度 AD 痴呆患者对胆碱酯酶抑制剂达到足够且稳定剂量而缺乏满意疗效时, 在与患者的家属充分讨论可能的获益和风险后, 应加用美金刚治疗(1A, 98.16%)。(15)对于 AD 痴呆的精神行为症状, 当常规抗痴呆药物和非药物干预缺乏满意的疗效且足以给他人或患者造成严重困扰或危险时, 在与患者的家属充分讨论可能的获益和风险后, 应加用非典型抗精神病药物治疗(2B, 98.77%)。(16)对于 AD 引起的情绪症状, 可选择对认知无负面影响的 5-羟色胺类药物(3C, 95.71%)。(17)对于早期 AD 痴呆或接受常规治疗而缺乏满意疗效的 AD 痴呆患者, 可选择或加用中医药治疗(3C, 90.8%)。

【关键词】 痴呆; 阿尔茨海默病; 循证指南

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001

Chinese guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia(2020)

Tian Jinzhou¹, Xie Hengge², Wang Luning², Wang Yinhua³, Wang Huali⁴, Shi Jing¹, Qin Bin⁵, Fan Dongsheng⁶, Ni Jingnian¹, Sun Yong'an³, the Guideline Panel of the Alzheimer's Disease Chinese (ADC)

¹National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ²National Clinical Research Centre for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; ⁴National Clinical Research Centre for Mental Disorders, Peking University Sixth Hospital (Institute of Mental Health), Beijing 100191, China; ⁵National Geriatrics Centre of Beijing Hospital, Beijing 100730, China; ⁶Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ⁷Alzheimer's Disease Chinese Elder Health Care Association
Corresponding authors: Tian Jinzhou, Email: jztian@hotmail.com Wang Luning, Email: ln_wang301@sohu.com

【Key words】 Dementia; Alzheimer's disease; Evidence-based guideline

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001

随着人口老龄化,痴呆已成为老年人的常见病,其中阿尔茨海默病(AD)痴呆占60%~80%,是老年人失能和死亡的主要原因^[1,2]。AD防治是一个世界性难题,首要原因在于难以早期诊断。我国痴呆患病人数占全球1/4^[1],由于语言文化及种族特质与西方不尽相同,加上磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)和血液生物标志物等早期诊断技术并未广泛应用^[3],综合医院门诊早期痴呆诊断率仅0.1%^[4]。虽然我国的痴呆诊疗文献比世界上首个AD病例报道早283年^[5],但临床经验和研究证据鲜有被指南推荐。为此,国际阿尔茨海默病协会(ADI)正式成员—中国老年保健协会阿尔茨海默病分会(ADC)指南小组,历时3年,制定了首个AD痴呆诊疗循证指南,供临床医生使用,以更新《中国痴呆诊疗指南(2017年版)》的相关内容^[6],缩小技术进步与临床实践间的差距,优化医疗服务。

从6 922项原始研究中纳入符合标准的367项研究进行系统评价和荟萃分析,并依据推荐分级的评估、制定和评价标准(GRADE),判定证据级别并给予推荐强度^[7]。证据级别分别为1级(高质量)、2级(中质量)、3级(低质量)和4级(极低质量),证据降级主要因为不同研究之间质量不一致(以 $I^2 > 50\%$ 为界,即中高度异质性)或结果不精确(置信区间宽度 > 0.3 为界,如95%置信区间波动在30%以上)或发表偏倚(样本量 < 300 例)。推荐强度分别为A级(强推荐)、B级(弱推荐)和C级(专家意见)。C级推荐指缺乏强或弱推荐的证据标准,但专家组认为应视作临床实践的重要参考。

根据合并数据分析的敏感度和特异度,判断诊断性能为高(0.90以上)、较高(0.80~0.90)、中

(0.70~0.80)、低(0.60~0.70)、极低或不合格(0.60以下)。根据受试者工作特征曲线下面积(AUC),判定诊断准确性为高、较高、中、低、极低或不合格(标准同上)。根据效应水平即均值差(MD)或标准化均值差(SMD)及P值,判定治疗有效、轻微有效、无效、不确定(可能有效或缺乏证据支持)。

通过德尔菲共识调查对推荐意见进行了在线表决,27省市163名神经科、精神科、脑病科、老年科、心理科、影像科、护理和养老领域专家参加。根据证据和共识,从初拟的27条推荐意见中,删除了10条推荐(5条共识率低于90%、3条病史采集、2条内容重复),最后形成17条主要推荐和42条次要推荐。

一、检查推荐

(一)临床评估

1. 认知评估

1.1 综合认知评估

从351项原始研究中纳入符合标准的119项进行合并数据分析,受试者共63 153例。另有4项不能合并的研究证据。

1.1.1 简易精神状态检查(MMSE):25项研究中15项($n=11 098$)采用 ≤ 24 分定义痴呆,合并敏感度和特异度分别为0.84和0.86,准确性高($AUC=0.94$);9项($n=9 797$)采用 ≤ 26 分定义痴呆,敏感度高(0.95),但特异度中等(0.79),准确性高($AUC=0.94$)。6项($n=8 572$)采用教育水平调整值(文盲、小学、中学、大学分别采用 ≤ 22 分、 ≤ 23 分、 ≤ 24 分、 ≤ 26 分),敏感度高(0.96),特异度0.84,准确性高($AUC=0.94$)。46项($n=17 749$)采用27~29分定义轻度认知障碍(MCI),诊断性能中等(0.76和0.74),有可接受的准确性

(AUC=0.76)。

1.1.2 蒙特利尔认知评估(MoCA):6项研究(n=14 081)采用原始阈值 ≤ 25 分定义痴呆,合并敏感度高(0.93),特异度低(0.60),准确性较高(AUC=0.86);24项(n=4 095)采用相同阈值定义MCI,合并敏感度和特异度(0.81和0.74)相对平衡,准确性较高(AUC=0.85),说明MoCA并无最佳阈值。经过标准化神经心理学成套量表校正后,MoCA定义痴呆的阈值为 ≤ 18 分,定义MCI为 ≤ 25 分。与MMSE相差4~6分,对MCI的敏感度和特异度(0.84和0.79)与MMSE相当(0.82和0.73),分类准确性(AUC=0.80)稍高于MMSE(AUC=0.70, $P=0.07$)^[8],其教育调整值共识尚未建立。

1.1.3 安登布鲁克认知检查-修订版(ACE-R):10项研究(n=2 282)定义痴呆的合并敏感度和特异度分别为0.92和0.89,诊断阈值从72分到88分不等,准确性高(AUC=0.97),对MCI的敏感度和特异度分别为0.87和0.99,准确性(AUC=0.95)高于MMSE(AUC=0.87),其最佳阈值和教育调整值共识均未建立。

1.1.4 其他认知测试:阿尔茨海默病评估量表-认知(ADAS-cog)和严重损害量表(SIB),主要用于AD痴呆药物临床试验的结局评估。

[推荐意见1]MMSE检出痴呆的性能较高,对MCI有可接受的准确性,已建立最佳阈值和教育调整值(2B)。

[推荐意见2]MoCA检出痴呆的敏感度高,特异度低,对MCI的性能中等,未取得最佳阈值和教育调整值共识(2B)。

[推荐意见3]ACE-R检出痴呆和MCI的性能较高,未取得最佳阈值和教育调整值共识(2B)。

1.2 单领域认知评估

从313项研究中纳入28项进行合并数据分析,受试者2 365例。另有8项不能合并的研究证据。

1.2.1 记忆:词语表即刻回忆的合并敏感度和特异度分别为0.75和0.71(5项)^[9],故事延迟回忆的合并敏感度和特异度分别为0.91和0.83(7项)。中文版故事延迟回忆(DSR) ≤ 10.5 分,比英文版低2.4分,检测AD痴呆的敏感度(0.98)提高31%而特异度(0.92)提高9.9%(AUC=0.98); ≤ 15.5 分,检测MCI的敏感度和特异度分别为0.90和0.80(AUC=

0.91),优于所有即刻回忆和词语表延迟回忆测试^[10]。

1.2.2 语言:命名测试的合并敏感度和特异度分别为0.70和0.71(4项),语义流利度的合并敏感度和特异度分别为0.71和0.72(3项)^[9]。中文版波士顿命名测试-30项(BNT-30) ≤ 21.5 分,检测AD痴呆的敏感度和特异度分别为0.86和0.74,但对MCI的性能低(0.68/0.65)^[11]。单词流畅性评估如受控口头词语联想测试(COWAT) < 26 分检测AD痴呆的准确性较高(AUC=0.89),但对MCI的特异度不合格(1.00/0.29)。

1.2.3 视空间:视空间感知测试的合并敏感度和特异度分别为0.68和0.75(4项),视空间结构测试的合并敏感度和特异度分别为0.64和0.64(4项)^[9]。中文版连线测试-A(TMT-A) ≥ 98.5 s,检测AD痴呆的性能(0.78/0.92)和准确性较高(AUC=0.89),但对MCI敏感度极低(0.48/0.78)^[12]。画钟测试-复制图形(CDT-CG) ≤ 3.5 分检测MCI的性能较高(0.85/0.85)^[13],可作为替代测试。

1.2.4 执行:切换测试的合并敏感度和特异度分别为0.54和0.68(3项),工作记忆或信息处理合并敏感度和特异度分别为0.60和0.67(3项)^[9]。中文版连线测试-B(TMT-B) ≥ 188.5 s,检测AD痴呆的性能(0.83/0.92)和准确性较高(AUC=0.91),但对MCI敏感度极低(0.52/0.80)^[12]。画钟测试-画制图形(CDT-DG) ≤ 3.5 分,检测MCI特异度极低(0.80/0.60)^[13]。

[推荐意见4]DSR检出情景记忆障碍的性能高(2B)。

[推荐意见5]BNT-30检出语言障碍的性能中等(2B)。

[推荐意见6]CDT-CG检出视空间结构障碍的性能较高(2B)。

[推荐意见7]TMT-B检出执行功能障碍的性能较高(2B)。

2. 行为评估:评估AD引起的行为障碍或精神行为症状最常用的量表有神经精神问卷(NPI)和神经精神问卷知情者版(NPI-Q),NPI ≥ 8.0 分或NPI-Q ≥ 10.0 分有相同的敏感度和特异度(0.74/0.80),对AD痴呆与额颞叶痴呆(FTD)有鉴别价值,可替代使用^[14]。此外,额叶行为问卷(FBI ≥ 29 分)主要用于FTD筛查(0.80/1.00)。

匹兹堡睡眠质量指数(PSQI) > 5 分有助于定义失眠(0.99/0.84)。

[推荐意见 8] NPI 或 NPI-Q 检出精神行为障碍的性能中等(2B)。

3. 功能评估: 评估 AD 引起的功能障碍或日常生活活动量表(ADL) 包括工具性生活功能(IADL) 和基础性生活功能(BADL), ADL \geq 16 分或 IADL \geq 10 分, 筛查 AD 痴呆的敏感度、特异度相当(0.90/0.90, 0.92/0.93), 准确性相同(AUC=0.93)。当 MMSE 减少 3.5 分或 ADAS-cog 增加 7.4 分时, ADL 下降 10 分。IADL 也与 MMSE 负相关, 对早期 AD 痴呆的诊断更敏感^[15]。

[推荐意见 9] ADL 或 IADL 检出生活功能障碍的性能高(2B)。

(二) 脑影像检查

1. 结构影像学

从 343 项原始研究中纳入 16 项进行合并数据分析, 受试者 4 546 例。另有 7 项不能合并的研究证据。

MRI 头颅冠状位显影的内侧颞叶萎缩(MTA) 视觉评分, 区分 AD 痴呆与正常对照(NC, 下同) 的合并敏感度和特异度中等(0.77 和 0.77), 准确性较高(AUC=0.85; 12 项, n=4 547), 诊断阈值分别为 1.0、1.5、2.0、2.5 分不等, 各研究之间异质性较大($I^2=73.1\%$)。

MTA-MRI 定义 AD 痴呆的阈值存在年龄差异。较大的年龄调整值(<75 岁 \geq 2 分, \geq 75 岁 \geq 3 分, 平均 \geq 2.5 分) 区分“很可能”AD 痴呆与 NC, 合并敏感度和特异度分别为 0.72 和 0.82, 准确性较高(AUC=0.85; 3 项, n=747), 较小的年龄调整值(55~64 岁 \geq 1.0 分, 65~74 岁 \geq 1.5 分, 75~84 岁 \geq 2.0 分, 平均 \geq 1.5 分), 合并敏感度较高(0.85), 特异度未变(0.79), 准确性高(AUC=0.92)(2 项, n=825)。较小的阈值比较大的阈值相差 1.0 分, 漏诊率降低 24.5%, 区分 AD 痴呆与 MCI 也有可接受的性能(0.85/0.77) 和准确性(AUC=0.87)^[16], 但鉴别早发型 AD 与 FTD 的准确性不合格(AUC: 0.53~0.35)。

MRI 头颅水平位和矢状位显影的结构变化也有助于排除非 AD 病因, 这些变化包括血管性痴呆(VaD) 的脑血管病证据、FTD 的额颞叶萎缩、皮质基底节变性的不对称额颞叶萎缩、进行性核上麻痹的中脑“蜂鸟征”以及多系统萎缩的脑干“十字征”^[6]。

[推荐意见 10] MTA-MRI 定义 AD 痴呆的性能中等, 区分 AD 痴呆与 MCI 有可接受的准确性, 但鉴别早发型 AD 与 FTD 的性能不佳(2B)。

[推荐意见 11] MRI 头颅平扫和矢状位显影的结构病理变化有助于鉴别 AD 与非 AD 病因(3C)。

2. 功能影像学: 从 225 项研究中纳入 32 项进行合并数据分析, 受试者 10 702 例。另有 12 项不能合并的研究证据。

2.1 A β -PET 采用¹¹C-PIB 或¹⁸F-florbetapir 示踪剂, PET 显影额叶、颞叶、顶叶、后扣带回及纹状体 A β 滞留增加, 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.82 和 0.77, 准确性较高(AUC=0.90; 8 项, n=1 261), 但各研究采用的阳性阈值不一, 异质性大($I^2=85.7\%$), 其中 4 项分别以标准摄取比率(SUVr) 1.67、1.50、1.12、0.88 为阈值, 3 项同时以分布容积比率(DVR) 1.49、1.20、1.08 为阈值, 另 1 项以脑淀粉样斑块负荷 1 为阴性, 2~3 为阳性, 1 项以 PIB 黏附力 0.4592 为阈值, 另有 2 项阈值不详。

A β -PET 定义 AD 痴呆的性能存在阈值效应。以 A β 病理中度为对照标准, 较高的阈值(PiB DVR > 1.2 和 PiB SUVr > 1.4) 区分 AD 与 NC 的敏感度低(分别为 0.62 和 0.63), 特异度高(分别为 0.96 和 1.00); 较低的阈值(PiB DVR > 1.08 和 PiB SUVr > 1.21) 的敏感度较高(分别为 0.81 和 0.83), 特异度未变(分别为 0.96 和 1.00)^[17]。

A β -PET 检出 AD 所致 MCI 的敏感度高(0.97), 但特异度极低(0.42), 准确性较低(AUC=0.73)。在 50~90 岁认知正常人中, A β -PET 或脑脊液确认的 A β 病理患病率从 10% 增至 44%(55 项, n=7 583), 提示 A β 负荷增加不能排除年龄增长的影响^[18]。

2.2 FDG-PET PET 显影内侧顶叶、颞后叶和后扣带回皮层中局灶性或弥散性氟脱氧葡萄糖(FDG) 代谢减低, 分辨 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.85 和 0.73, 准确性较高(AUC=0.90, 4 项, n=606), 各研究使用的阳性阈值不一, 1 项 SUVr 取值 1.31, 1 项为 normSUV 以及 TTAC 曲线 2700, 1 项为定性评价, 另有 1 项不详, 异质性较大($I^2=65.7\%$)。

FDG-PET 分辨 AD 与 DLB 患者的合并敏感度和特异度分别为 0.78 和 0.76, 准确性较高(AUC=0.86), 研究阈值均不明确, 存在发表偏倚

(3 项, $n = 113$)。此外, FDG-PET 分辨 AD 与 FTD 患者的相关系数检验存在阈值效应($r = 1$, $P = 0.000$; 4 项, $n = 509$)。FDG-PET 代谢率随 AD 进展而降低, 可用于药物试验中的效果监测^[18]。

2.3 Tau-PET 使用¹⁸F-flortaucipir 示踪剂, PET 显示颞叶(杏仁核、梭状回、颞下回、颞中回、海马旁回)和后扣带回 tau 滞留明显增高, 分辨 AD 与 NC, 2 项对比 NIA-AA 临床标准, 敏感度为 0.90 和 0.90, 特异度为 0.67 和 0.91, 1 项对比 NIA-AA 病理标准, 敏感度为 0.87, 特异度达 1.00 (3 项, $n = 630$), 各研究使用的阳性阈值不一, SUVR 分别为 1.340、1.260、1.113。

使用基底内侧和颞外侧皮层 SUVR > 1.34 , 区分 AD 痴呆与所有非 AD 神经变性病, 合并的敏感度和特异度分别为 0.90 和 0.91, 准确性高(AUC = 0.95, 3 项, $n = 630$)。使用 SUVR > 1.27 , 获得 0.97 的敏感度和 0.88 的特异度, 但区分 AD 所致 MCI 与非 AD 的敏感度低(0.62), 特异度高(0.91), 准确性中等(AUC = 0.75 ~ 0.84)^[19]。

当常规检查不能明确 AD 痴呆诊断时, PET 生物标志物应是最佳选择之一, 但 PET 显影在视觉读取上都存在主观性, 各项研究使用的诊断阈值之间也有差异, 期待建立统一的本土化诊断阈值共识, 以获得更好的诊断价值。

[推荐意见 12] $A\beta$ -PET 负荷增加定义 AD 痴呆的性能较高, 对 MCI 的特异度很低(2B)。

[推荐意见 13] FDG-PET 代谢降低定义 AD 痴呆的性能较高, 分辨 AD 与 DLB 的性能较高(2B)。

[推荐意见 14] Tau-PET 负荷增加定义 AD 痴呆的性能高, 对 MCI 的敏感度低(2B)。

(三) 实验室检查

1. 脑脊液检查

从 1 172 项研究中纳入 135 项进行合并数据分析, 受试者 19 691 例。另有 2 项不能合并的研究证据。

1.1 脑脊液 $A\beta$ 蛋白

1.1.1 $A\beta_{42}$ 浓度: 区分 AD 痴呆与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.86 和 0.81, 诊断阈值分别为 471 ng/L、536 ng/L、539 ng/L、642 ng/L, 准确性高(AUC = 0.93; $n = 3 070$, 27 项)。鉴别临床诊断和病理确认的 AD 与非 AD 痴呆的合并敏感

度和特异度分别为 0.79 和 0.61, 阈值分别为 500 ng/L、500.27 ng/L、540 ng/L、555 ng/L, 准确性较高(AUC = 0.82; $n = 3 070$, 27 项); 鉴别 AD 与 VaD 的合并敏感度和特异度分别为 0.78 和 0.74, 阈值分别为 213 ng/L^[20]、490 ng/L、493 ng/L、520 ng/L, 准确性较高(AUC = 0.83; $n = 394$, 4 项); 鉴别 AD 与 FTD 的合并敏感度和特异度分别为 0.88 和 0.78, 阈值分别为 199.5 ng/L^[20]、413 ng/L、451 ng/L、528 ng/L, 准确性中等(AUC = 0.77; $n = 475$, 4 项)。

1.1.2 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值: 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.81 和 0.76, 阈值分别为 0.095 ng/L、0.098 ng/L, AUC 分别为 0.74、0.95 ($n = 161$, 2 项)。区分 AD 与非 AD 痴呆的合并敏感度和特异度分别为 0.78 和 0.68, 阈值分别为 0.059 ng/L、0.055 ng/L、0.06 ng/L, 准确性较高(AUC = 0.81; $n = 1 272$, 3 项)。

1.1.3 $A\beta_{40}$ 浓度: 区分 AD 与非 AD 痴呆 (FTD、DLB、VaD) 的合并敏感度和特异度分别为 0.84 和 0.73, 阈值分别为 10 854 ng/L、12 644 ng/L, 准确性中等(AUC = 0.78; $n = 905$, 2 项)。

1.2 脑脊液 tau 蛋白

1.2.1 T-tau 浓度: 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.77 和 0.86, 阈值分别为 300 ng/L、308 ng/L、330 ng/L、461 ng/L, 准确性高(AUC = 0.91; $n = 3 247$, 25 项)。区分 AD 与非 AD 痴呆的合并敏感度和特异度分别为 0.74 和 0.73, 阈值分别为 330 ng/L、355 ng/L、400 ng/L、472.5 ng/L, 准确性中等(AUC = 0.75; $n = 1 416$, 7 项); 区分 AD 与 FTD 的合并敏感度和特异度分别为 0.75 和 0.77, 阈值分别为 96 ng/L^[20]、377 ng/L、431.5 ng/L、438 ng/L, 准确性较高(AUC = 0.84; $n = 475$, 4 项); 区分 AD 与 VaD 的合并敏感度和特异度分别为 0.79 和 0.74, 阈值分别为 321 ng/L、350 ng/L、420 ng/L, 准确性较高(AUC = 0.83; $n = 339$, 3 项)。

1.2.2 P-tau181 浓度: 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.79 和 0.80, 阈值分别为 56 ng/L、57 ng/L、67 ng/L、68 ng/L, 准确性较高(AUC = 0.88; $n = 2 054$, 16 项)。区分 AD 与非 AD 痴呆的合并敏感度和特异度分别为 0.79 和 0.76, 阈值分别为 50.4 ng/L、57 ng/L、62 ng/L、69 ng/L, 准确性较高(AUC = 0.86; $n = 1 511$, 9 项); 区分 AD 与 FTD 的合并敏感度和特异度分别

为 0.75 和 0.85, 阈值分别为 54 ng/L、66.6 ng/L, 准确性较高(AUC=0.83; n=185, 2 项); 区分 AD 与 VaD 的合并敏感度和特异度分别为 0.78 和 0.86, 阈值分别为 65 ng/L、68.5 ng/L、75 ng/L, 准确性较高(AUC=0.83; n=329, 3 项)。

1.2.3 P-tau181/T-tau 比值: 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别高达 0.93 和 1.00, 阈值均为 0.169, 准确性高(AUC=0.97; n=308, 2 项)。

1.3 脑脊液 A β /tau 比值和 tau/A β 比值

1.3.1 A β_{42} /T-tau 比值: 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.89 和 0.84, 阈值分别为 1.89、4.13^[20], 准确性高(AUC=0.95; n=313, 3 项)。区分 AD 与非 AD 痴呆的合并敏感度和特异度分别为 0.75 和 0.60, 其中仅一项报道诊断阈值为 1.08, 另一项未报道, 准确性低(AUC=0.68, n=293, 2 项); 区分 AD 与 VaD 的合并敏感度和特异度均为 0.78, 阈值分别为 1.00、1.20, 准确性较高(AUC=0.85; n=244, 2 项)。

1.3.2 A β_{42} /P-tau 比值: 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.94 和 0.89, 阈值分别为 5.7^[20]、8.7、9.5, 准确性高(AUC=0.97; n=282, 3 项)。区分 AD 与非 AD 型痴呆的合并敏感度和特异度分别为 0.83 和 0.63, 阈值分别为 9.11、9.53, 其中仅一项报道 AUC 为 0.77, 另一项未报道(n=293, 2 项); 区分 AD 与 VaD 的合并敏感度和特异度分别为 0.89 和 0.88, 阈值分别为 5.7^[20]、8.2、8.4, 准确性高(AUC=0.95, n=329, 3 项)。

1.3.3 T-tau/A β_{42} 比值: 区分 AD 与 NC 的敏感度和特异度分别为 0.90 和 0.86, 阈值分别为 0.215^[20]、0.44、0.46、0.47, 准确性高(AUC=0.96; n=2 041, 13 项)。区分 AD 与非 AD 痴呆的敏感度和特异度分别为 0.80 和 0.80, 阈值分别为 0.78、0.87, 其中仅一项研究报道 AUC 为 0.75 (n=232, 2 项)。

1.3.4 P-tau181/A β_{42} 比值: 区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.88 和 0.90, 分界值分别为 0.09、0.10、0.129、0.14, 准确性高(AUC=0.96; n=1 509, 10 项)。区分 AD 与非 AD 痴呆的敏感度和特异度分别为 0.81 和 0.75, 阈值分别为 0.083、0.13, 准确性中等(AUC=0.79; n=196, 2 项)。

欧洲 AD 生物标志物标准化共识已将脑脊液

生物标志物推荐为早发型痴呆、前驱期或非典型 AD 患者的常规临床检查。当常规检查不能明确 AD 痴呆诊断时, 脑脊液生物标志物应是最佳选择之一。虽然脑脊液神经丝轻链蛋白(NfL)水平和 NfL/A β_{42} 比值对 AD 也有一定的诊断价值, 但 NfL 是神经轴突损伤的一种生物标志物, 与 tau 一样反映了神经变性的独特病理生理机制, 支持其作为非典型/快速进行型神经变性痴呆鉴别诊断的快速筛选生物标志物^[21]。

[推荐意见 15] 脑脊液 A β_{42} 浓度降低定义 AD 痴呆和鉴别 AD 与非 AD 痴呆的性能较高(2B)。

[推荐意见 16] 脑脊液 A β_{42} /A β_{40} 降低定义 AD 痴呆和鉴别 AD 痴呆与非 AD 痴呆的性能中等(2B)。

[推荐意见 17] 脑脊液 Tau 或 P-tau181 浓度升高定义 AD 痴呆和鉴别 AD 与非 AD 的性能中等, 脑脊液 P-tau181/T-tau 比值降低定义 AD 的性能高(2B)。

[推荐意见 18] 脑脊液 A β_{42} /T-tau、A β_{42} /P-tau 比值降低或 T-tau/A β_{42} 、P-tau181/A β_{42} 比值升高定义 AD 痴呆的性能较高, 鉴别 AD 痴呆与非 AD 的性能中等(2B)。

2. 血液检查

从 127 项研究中纳入 27 项进行合并数据分析, 受试者 6 002 例。另有 3 项不能合并的研究证据。

2.1 血浆 A β 蛋白

2.1.1 A β_{42} 浓度: 区分 AD 和 MCI 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.88 和 0.90, 诊断阈值分别为 16.1 ng/L、16.33 ng/L 和 16.41 ng/L, 准确性高(AUC=0.92; n=361, 4 项), 但分辨 A β -PET 阴性与阳性人群的合并敏感度和特异度分别为 0.79 和 0.70, 准确性中等(AUC=0.78; n=473, 3 项)。

2.1.2 A β_{42} /A β_{40} 比值: 区分 AD 和 MCI 与 NC 的合并敏感度和特异度分别达 0.85 和 0.97, 诊断阈值分别为 0.15、0.27 和 0.37, 准确性高(AUC=0.92; n=283, 3 项), 但分辨 A β -PET 阴性与阳性人群的合并敏感度和特异度分别仅 0.74 和 0.77, 准确性中等(AUC=0.81; n=1 368, 7 项)。

2.1.3 A β 寡聚体和 A β_{40} 浓度: 血浆 A β 寡聚体水平区分 AD 与 NC, 合并敏感度和特异度分别为 0.83 和 0.86, 诊断阈值不详, 准确性较高(AUC=0.87; n=442, 3 项)。血浆 A β_{40} 水平区分 AD 与

NC 的合并敏感度和特异度较低 (0.61 和 0.79), 诊断阈值分别为 70 ng/L 和 494.255 ng/L, 准确性不合格 ($AUC=0.60$; $n=394$, 2 项)。因此, 不建议血浆 $A\beta_{10}$ 作为 AD 的诊断指标。

2.2 血浆 tau 蛋白

2.2.1 Tau 浓度: 区分 AD 和 MCI 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.96 和 0.93, 诊断阈值为 23.89 ng/L, 25.2 ng/L 和 28.27 ng/L, 准确性高 ($AUC=0.97$, $n=301$, 3 项)。区分 AD 与 MCI, 合并的敏感度和特异度分别为 0.76 和 0.80, 阈值为 37.93 ng/L 和 38.18 ng/L, 准确性较高 ($AUC=0.85$, $n=122$, 2 项)。

2.2.2 P-tau181 浓度: 分辨 $A\beta$ -PET 阳性与阴性的合并敏感度和特异度分别为 0.86 和 0.76, 诊断阈值为 8 ng/L, 准确性较高 ($AUC=0.88$; $n=628$, 3 项), 其中分辨 AD 与年轻成人的准确性高 ($AUC=1.00$)、AD 与老年人次之 ($AUC=0.84$)、AD 与 MCI 不合格 ($AUC=0.55$), 鉴别 AD 与非 AD 痴呆的准确性从 0.99 到 0.82^[22]。分辨 Tau-PET 阳性与阴性的合并敏感度和特异度分别为 0.86 和 0.80, 诊断阈值未说明, 准确性较高 ($AUC=0.84$; $n=275$, 2 个队列研究); 区分病理确认的 AD 与 FTLD 的敏感度 1.00, 但特异度 0.67, 阈值为 9.5 ng/L, AUC 为 0.88。

2.2.3 P-tau217 浓度: 区分 Tau-PET 阳性与阴性的合并敏感度和特异度分别为 0.93 和 0.83, 诊断阈值为 16.8 ng/L, 准确性高 ($AUC=0.93$; $n=1355$, 1 项研究的 3 个队列), 与脑脊液 P-tau217 相当 ($AUC=0.96$, $P=0.22$)。区分病理确认的高可能性 AD 与非 AD 痴呆的准确性 ($AUC=0.89$) 稍高于血浆 P-tau181 ($AUC=0.72$, $P=0.04$) 和神经丝轻链蛋白 (NfL) ($AUC=0.50$, $P=0.05$)^[23]。

血浆 NfL 对 AD 不具有足够的特异性, 诊断准确性不合格 ($AUC=0.50$)^[21,23], 但作为与 AD 神经变性相关的非侵入性生物标志物, 可用于监测疾病修饰药物试验的效果监测。

当常规检查不能明确 AD 痴呆诊断时, 血浆生物标志物应是最佳选择之一。此外, 做出 AD 临床诊断时, 还需对潜在的可治疗的认知障碍危险因素进行医学评估。这些检测应包括血清维生素 B_{12} 、叶酸和同型半胱氨酸、促甲状腺素和游离甲状腺素 (T4) 水平以及梅毒螺旋体和艾滋病血清学变化等。

[推荐意见 19] 血浆 $A\beta_{12}$ 浓度降低或 $A\beta_{12}/A\beta_{40}$ 比值降低定义 AD 痴呆和 MCI 的性能高, 区分 $A\beta$ -PET 阳性与阴性的性能中等 (2B)。

[推荐意见 20] 血浆 Tau 浓度升高定义 AD 痴呆和 MCI 的性能高, 区分 AD 痴呆与 MCI 的性能中等 (2B)。

[推荐意见 21] 血浆 P-tau181 浓度升高区分 $A\beta$ -PET 阳性与阴性或 Tau-PET 阳性与阴性的性能较高, 鉴别 AD 痴呆与非 AD 痴呆的准确性较高, 鉴别 AD 痴呆与 FTLD 的特异度低, 区分 AD 痴呆与 MCI 的准确性不合格 (2B)。

[推荐意见 22] 血浆 P-tau217 浓度升高区分 Tau-PET 阳性与阴性的性能高, 鉴别 AD 与非 AD 痴呆的准确性较高 (2B)。

3. 基因测序

3.1 致病基因 AD 患者中约 1% 携带一种致病基因突变 (APP、PSEN1 或 PSEN2)。通常在 65 岁之前 (最早可在 30 岁之前) 发病, 其家庭成员有 50% 的概率携带一种突变基因, 其中携带 APP 或 PSEN1 基因突变的人患 AD 的概率为 100%, 携带 PSEN2 基因突变的人患 AD 的概率为 95%^[24]。如果携带另一种致病基因突变 (C9ORF72、MAPT 和 GRN), 可解释 80% 的常染色体显性遗传性 FTD, 则可用于与早发型 AD 的鉴别诊断^[25]。

3.2 易感基因 AD 患者中约 58% 携带至少 1 个 APOE ϵ 4 等位基因。通常在 65 岁之后发病, 其患病率因地区和国家而异, 北欧最高, 其中 61.3% 为杂合子 (1 个 ϵ 4), 14.1% 为纯合子 (2 个 ϵ 4), 亚洲和南欧最低^[26]。年龄在 55~70 岁之间的女性 ϵ 3/ ϵ 4 基因表型携带者, 患 AD 的风险高于男性^[27]。携带 1 个或 2 个 ϵ 4 的 AD 患者, 枕叶皮层脑淀粉样血管病较其他脑区更严重^[28]。然而, ϵ 4 对 AD 诊断不具有足够特异性, 携带 ϵ 4 不一定会患病^[2]。

[推荐意见 23] 致病基因突变 (APP、PSEN1 或 PSEN2) 有助于识别早发型、家族性 AD (1A)。

[推荐意见 24] 易感基因突变 (APOE ϵ 4 等位基因) 有助于预测家族性 AD 的风险和脑淀粉样血管病的严重程度 (2B)。

二、诊断推荐

(一) 临床诊断标准

AD 痴呆临床诊断的基石始于 1984 年的共识标准 (NINCDS-ADRDA), 2011 年进行了更新 (NIA-AA)^[29]。其他标准如 AD 所致神经认知障

碍的诊断标准(DSM-5)^[30]和AD诊断的研究标准(IWG-2)^[31]也常被用于AD痴呆的临床诊断。

1. AD痴呆临床诊断标准:AD痴呆临床诊断的“核心标准”(NIA-AA, 2011)以病史和检查证实的认知或行为症状为依据,除符合痴呆诊断外,应具备:(1)隐袭起病;(2)报告或观察有明确的认知恶化病史;(3)病史和检查证实早期和显著的认知损害具有以下之一:遗忘症状和非遗忘症状;(4)符合排除标准。如有认知衰退的病史记录,或携带一种致病性AD基因突变(APP、PSEN1或PSEN2),则可以增加AD痴呆临床诊断的确定性^[29]。

以病理学诊断标准为对照,AD痴呆临床诊断“核心标准”的准确性为0.70~0.90,在记忆诊所等专业环境中,其准确性更高。其中,所有病因痴呆的“核心标准”与AD病理学诊断标准的符合率高达96.1%,诊断“很可能”AD痴呆的敏感度和特异度分别为0.66和0.95,诊断“可能的”AD痴呆的敏感度和特异度分别为0.80和0.94,准确性高(AUC=0.96),鉴别早发型AD与FTLD的特异度高(0.92),但敏感度极低(0.50)^[32]。

AD痴呆临床诊断“核心标准”不以遗忘症状为必备条件,也不要求生物标志物支持,具有广泛适用性,欧洲和北美均推荐用于AD痴呆的常规临床诊断。由于我国语言文化环境与欧美不尽相同,临床使用该标准时应选择适用于我国人群的认知诊断阈值及其校正后的AD病理或生物标志物诊断阈值^[3,6],以减少对诊断准确性的影响。

2. AD所致重度神经认知障碍标准:AD所致重度神经认知障碍(痴呆)临床诊断标准(DSM-5, 2013)要求符合重度神经认知障碍,如果具备下列之一且起病隐袭,至少2个认知领域逐渐进展的损害者,诊断为可能的AD:来自家族史或遗传基因检测的AD致病基因突变证据,或存在记忆和至少其他一项认知领域损害的明确证据^[30]。该标准分列遗传基因或记忆损害作为AD痴呆诊断的必备条件,不像NIA-AA标准那样具有广泛的适用性,更适用于家族性AD和(或)以遗忘症状为特征的典型AD。

3. AD诊断的研究标准:AD诊断的研究标准(IWG-2, 2014)将生物标志物整合到核心诊断标准框架中,遗忘症状或非遗忘症状为“核心特征”,生物标志物为“支持特征”^[31],适用于典型AD和非典型AD的临床诊断。虽然AD痴呆临床常规诊

断并非必须有生物标志物支持,但当常规临床诊断不能明确AD痴呆时或对于早发型痴呆、前驱期或非典型AD患者,“临床症状+生物标志物”的诊断模式有助于提高AD痴呆临床诊断的确定性水平。

[推荐意见 25]AD痴呆临床诊断的“核心标准”(NIA-AA)对于很可能和可能AD痴呆的临床诊断准确性高,具有广泛适用性(1A)。

[推荐意见 26]AD所致重度神经认知障碍临床诊断标准(DSM-5)更适用于家族性和典型AD痴呆的临床诊断(2B)。

[推荐意见 27]AD诊断的研究标准(IWG-2)可用于典型AD和早发型痴呆、前驱期或非典型AD的临床诊断(2B)。

(二)生物学定义标准

AD生物学定义的研究框架(NIA-AA, 2018)把AD诊断从生前的临床综合征定义(症状/体征)推进到生物学定义,即AT(N)系统^[33]。AD或MCI患者中大约3/4的生物标志物水平与NIA-AA研究框架对AD或AD病理变化的定义一致,异常生物标志物的增加与某些认知指标的下降率增加也相关^[34]。

与其他用于研究的AD痴呆诊断标准不同之处在于:基于AT(N)系统的AD生物学定义以A β 阳性(A+)为核心(表1),与临床症状无关,可在整个AD连续过程中发挥诊断作用:从早期到晚年,从症状前到症状期,以及典型和非典型AD。AD痴呆临床诊断的研究标准(NIA-AA)^[29]和AD诊断的研究标准(IWG-2)^[31]则采用“临床症状+生物标志物”的诊断模式,多用于AD痴呆期的临床研究和诊断。当调查研究、临床试验以及临床医生认为必要时,可以使用AD生物标志物定义。

值得注意的是:迄今为止,全球AT(N)系统的诊断阈值和检测分析过程的标准化操作规程共识尚未建立,特别是那些侵入性和(或)成本高的技术。此外,这些生物标志物如血浆P-tau181或P-tau217具有独立定义AD的高准确性,客观上挑战了以A β 阳性为核心的AD生物学定义框架^[33]。因此,如何使用AT(N)系统定义AD有待进一步探讨。

[推荐意见 28]AD生物学定义有助于诊断早发型痴呆、前驱期或非典型AD(2B)。

(三)症状分期标准

表 1 阿尔茨海默病的生物学特征分类

| 字母 | AT(N)特征 | 生物标志物类别 | 病理变化 |
|----|----------|--------------------------|-----------|
| a | A+T-(N)- | 阿尔茨海默病的病理变化 | 阿尔茨海默病连续谱 |
| b | A+T+(N)- | 阿尔茨海默病 | |
| c | A+T+(N)+ | 阿尔茨海默病 | |
| d | A+T-(N)+ | 阿尔茨海默病和伴随可疑的非阿尔茨海默病的病理变化 | |

注: A+: 表示 A β 聚集或相关的病理状态, 异常生物标志物包括脑脊液 A β_{42} 降低或 A β_{42} /A β_{40} 比值降低或 A β -PET 摄取增多; T+: 表示 tau 聚集或相关的病理状态, 异常生物标志物包括血浆 P-tau181 或 P-tau217 或脑脊液 P-tau 升高、tau-PET 摄取增多; (N)-: 表示神经变性或神经损伤, 异常生物标志物包括 MTA-MRI 增加、FDG-PET 代谢下降等

AD 症状分期标准源自生物学定义 AD 的研究框架(NIA-AA, 2018)中数字分期, 涵盖从无症状到主观认知下降(SCD)到 MCI 再到痴呆的连续过程^[33]。

通常情况下, 对首次就诊或先前的纵向临床评估或认知测试信息缺乏或需做治疗选择时, 应进行症状分期。由于症状分期主要依赖于医生的临床经验, 如能结合临床痴呆评定量表(CDR)^[35], 则可以增加症状分期的客观性。

数字分期包含所有 AD 生物标志物, 数字越大, 表示病情越重。当需要判断 AD 所处阶段和严重程度时, 可以采用症状分期的数字(表 2)加生物标志物谱的字母(表 1)组合方式来描述。如 3a 表示症状 3 期并具 A+T-(N)-生物学特征, 4c 表示症状 4 期并具 A+T+(N)+生物学特征。

[推荐意见 29]AD 症状分期有助于对痴呆严重程度的判断和治理的选择(3C)。

三、治疗推荐

(一)认知症状的治疗

1. 胆碱酯酶抑制剂

从 3 590 项研究中纳入 16 项进行合并数据分析, 受试者 23 832 例。另有 4 项不能合并的研究证据。

1.1 多奈哌齐: 10 mg/d 治疗轻中度 AD 痴呆 24 周, 与安慰剂比, 认知明显改善(ADAS-Cog: MD=-2.67, P<0.00001; MMSE: MD=1.28, P<0.00001; n=904, 4 项), 生活能力(简称功能, 下同)(ADCS-ADL: MD=0.35, P=0.005; n=614, 2 项)和总体印象(简称总体, 下同)也轻度改善(CIBIC-Plus: MD=-0.44, P<0.00001; n=1 590, 2 项), 有效时间可持续 6~9 个月, 对精神行为症状(简称行为, 下同)的效应与安慰剂相当(NPI: MD=-3.84, P=0.10; n=312, 2 项)。

10 mg/d 治疗重度 AD 痴呆 24 周, 与安慰剂比, 认知仍可获益(SIB: MD=5.23, P<0.00001; MMSE: MD=1.05, P=0.003; n=400, 2 项), 功能也轻微改善(ADCS-ADL-sev: MD=1.20, P=0.003; n=410, 2 项)。

23 mg/d 治疗 AD 痴呆 26 周, 认知获益并不大于 10 mg/d, 而 10 mg/d 获益略高于 5 mg/d (n=8 257, 30 项)^[36]。23 mg/d 治疗中重度 AD 痴呆 24 周, 认知(SIB: MD=-0.05, P=0.35)和总体(CIBIC-Plus: MD=-0.05, P=0.35; n=1 590, 2 项)得分与 10 mg/d 相当。10 mg/d 不良反应发生率与安慰剂相当(RR=1.48, P=0.10),

表 2 阿尔茨海默病症状分期

| 数字分期 | 症状分期 | 认知程度 | 症状描述 |
|------|------|------|---|
| 1 | 正常 | 无损害 | 无主观报告, 也无客观证据表明近期认知能力下降或新发精神行为症状 |
| 2 | 临床前 | 无症状 | 主观认知下降(不限于记忆)或伴轻度的精神行为改变, 但客观测试无认知障碍; 或 CDR 0.0 分 ^a |
| 3 | 极早期 | 轻度损害 | (1)主观认知下降, 且客观测试证实认知障碍(可能主要不是遗忘)或精神行为评估的证据; (2)独立进行日常生活活动, 但可能对较复杂的日常生活产生可检测的但轻度的影响; 或(3)CDR 0.5 分 ^a |
| 4 | 早期 | 轻度痴呆 | (1)进行性认知障碍会影响多个领域和精神行为障碍; (2)对日常生活产生明显的影响, 主要损害工具性活动, 不再完全独立, 偶尔需要帮助; 或(3)CDR 1.0 分 ^a |
| 5 | 中期 | 中度痴呆 | (1)进行性认知障碍和精神行为改变。(2)对日常生活产生广泛的影响, 基本功能部分受损, 不能独立生活, 经常需要帮助; 或(3)CDR 2.0 分 ^a |
| 6 | 晚期 | 重度痴呆 | (1)进行性认知障碍和精神行为改变, 可能无法进行临床面试; (2)对日常生活产生严重的影响, 包括自我照料在内的基本活动受损, 完全依赖帮助; 或(3)CDR 3.0 分 ^a |

注: ^a CDR 已成为 AD 痴呆临床分级的金标准。得分为 0.0 分表示正常; 0.5 分表示可疑痴呆; 1.0 分表示轻度痴呆; 2.0 分表示中度痴呆; 3.0 分表示重度痴呆

显著低于 23 mg/d ($RR = 1.17, P < 0.0001; n = 1\ 690, 2$ 项), 我国患者可耐受^[37]。

1.2 卡巴拉汀: 12 mg/d 胶囊治疗轻中度 AD 痴呆 24 周, 与安慰剂比, 认知 (ADAS-cog: $MD = -1.65, P < 0.00001$)、功能 (ADCS-ADL: $MD = 1.93, P < 0.00001$) 和总体 (ADCS-CGIC: $MD = -0.29, P = 0.0002; n = 1\ 034, 2$ 项) 均可获益。

9.5 mg/24h 贴剂治疗轻中度 AD 痴呆 24 周, 认知和总体得分与 12 mg/d 胶囊相当 (ADAS-cog: $MD = 0.07, P = 0.56; n = 1\ 495, 3$ 项; ADCS-CGIC: $MD = 0.00, P = 1.00; n = 1\ 029, 2$ 项), 但功能改善优于胶囊 (ADCS-ADL: $MD = 0.33, P = 0.006; n = 1\ 495, 3$ 项)。不良反应发生率比 12 mg/d 胶囊降低约 2/3 ($RR = 0.80, P = 0.0001; n = 1\ 083, 2$ 项), 我国患者可耐受^[38]。

17.4 mg/d 贴剂的认知和功能效益大于 12 mg/d 胶囊 (ADAS-cog: $MD = -1.08, P < 0.00001$; ADCS-ADL: $MD = 0.46, P < 0.0000$; $n = 912, 2$ 项), 也优于 9.5 mg/d 贴剂 (ADAS-cog: $MD = -1.03, P < 0.00001; n = 1\ 031$ 例, 2 项), 但功能 (ADCS-ADL: $MD = -0.08, P = 0.29$) 和总体 (ADCS-CGIC) 与 9.5 mg/d 贴剂相当 ($MD = 0.10, P = 0.25$), 皮肤过敏、体重下降、恶心呕吐等不良反应发生率相应增加。

1.3 加兰他敏: 24 mg/d 治疗轻中度 AD 痴呆 21~26 周, 认知得分优于安慰剂 (ADAS-cog: $MD = -2.23, P = 0.0005; n = 1\ 944$ 例, 4 项), 功能 (ADCS-ADL: $MD = 2.13, P < 0.00001; n = 1\ 462, 3$ 项) 和总体改善 (CIBIC-Plus: $OR = 1.63, P < 0.00001; n = 1\ 908, 4$ 项), 行为症状也轻微缓解 (NPI: $MD = -1.75, P < 0.00001; n = 1\ 015, 2$ 项), 但不良反应发生率高于安慰剂 ($RR = 1.10, P < 0.0001; n = 2\ 643, 5$ 项)。

32 mg/d 治疗轻中度 AD 痴呆 6 个月, 认知和总体得分与 24 mg/d 相当 (ADAS-cog: $MD = -1.80, P = 0.23$; CIBIC-Plus: $OR = 0.62, P = 0.07; n = 861, 2$ 项), 但不良反应发生率多于 24 mg/d ($RR = 1.03, P = 0.53$)。24 mg/d 功能改善优于 16 mg/d (ADCS-ADL: $MD = -0.95, P < 0.00001$), 用于重度 AD 仅认知获益。

142 项研究 ($n = 2\ 343$) 的合并数据分析表明, 多奈哌齐对 ADAS-cog 的改善优于加兰他敏、卡巴拉汀, 不良反应发生率最低, 加兰他敏对 CIBIC-plus 的改善最明显。当接受一种胆碱酯酶抑制剂

(ChEI) 初始药物治疗而“获益不足”或“反应丧失”时, 换用另一种 ChEI 可以获得与初始药物相似的效果^[39]。

[推荐意见 30] ChEIs 对轻中度 AD 痴呆认知、功能、总体有效, 用于重度 AD 痴呆仍可获益 (1A)。

[推荐意见 31] 多奈哌齐 10 mg/d 可产生最佳维持效果, 认知获益突出, 安全性好 (1A)。

[推荐意见 32] 卡巴拉汀 9.5 mg/d 贴剂可产生最佳维持效果, 认知和总体获益与 12 mg/d 胶囊相当, 安全性优于胶囊 (1A)。

[推荐意见 33] 加兰他敏 24 mg/d 可产生最佳维持效果, 总体获益明显, 安全性好 (1A)。

[推荐意见 34] 当一种 ChEI 初始药物缺乏满意的疗效或不耐受时, 换用另一种 ChEI 可获得与初始药物相似的效果 (3C)。

2. 谷氨酸受体拮抗剂

从 3 590 项研究中纳入 6 项进行合并数据分析, 受试者 11 656 例。另有 3 项不能合并的研究证据。

2.1 美金刚: 20 mg/d 治疗中重度 AD 痴呆 24~28 周, 与安慰剂比, 认知和总体轻微获益 (ADAS-cog: $MD = -1.33, P = 0.003$; CIBIC-Plus: $MD = -0.16, P = 0.001; n = 1\ 642, 6$ 项), 不良反应发生率相当 ($RR = 1.02, P = 0.56; n = 1\ 006, 3$ 项)。然而, 用于轻度 AD 痴呆 (MMSE: 20~23) 24 周, 认知 (ADAS-cog)、功能 (ADCS-ADL)、行为 (NPI) 均无效益优势 ($n = 600, 4$ 项)^[40]。

2.2 美金刚联合胆碱酯酶抑制剂: 美金刚 20 mg/d 联合 ChEI 治疗中重度 AD 痴呆 24~28 周, 与 ChEI 单用比, 认知 (ADAS-Cog/SIB: $SMD = -0.27, P = 0.00001; n = 1\ 435, 4$ 项)、总体 (CIBIC-Plus: $SMD = -0.20, P = 0.004; n = 1\ 315, 3$ 项)、行为 (NPI: $SMD = -0.19, P = 0.002; n = 1\ 408, 4$ 项) 均有很小的协同效益, 有效时间约 5 个月, 但功能 (ADL: $SMD = -0.08, P = 0.12; n = 1\ 441, 4$ 项) 和不良反应发生率与 ChEI 单用相当 ($RR = 1.02, P = 0.56; I^2 = 58%; n = 1\ 376, 3$ 项)。

美金刚 20 mg/d 加多奈哌齐 10 mg/d 治疗重度 AD 痴呆 12 个月, 认知和功能获益超过最小的临床重要差异值 (SMMSE = 1.4 和 BADL = -3.5)^[41]。美金刚 20 mg/d 加多奈哌齐 10 mg/d 和 23 mg/d 或卡巴拉汀贴剂 13.3 mg/d, 认知、功

能、行为和整体状态都有协同效益。

美金刚 20 mg/d 联合 ChEI 的优势在轻中度 AD 痴呆 24 周试验中不明显,认知和行为与 ChEI 单用相当(ADAS-cog: MD = -0.63, $P = 0.42$; MMSE: MD = -0.01, $P = 0.99$; $n = 605$, 2 项; NPI: MD = 0.63, $P = 0.58$; $n = 403$, 2 项),不良反应发生率增加(RR = 1.09, $P = 0.002$; $n = 407$, 3 项)。

[推荐意见 35]美金刚 20 mg/d 对中重度 AD 痴呆的认知和总体有轻微疗效(1A)。

[推荐意见 36]美金刚联合胆碱酯酶抑制剂治疗中重度 AD 痴呆的认知、总体、行为有协同效应(1A)。

(二)精神行为症状的治疗

1. 非典型抗精神病药

从 3 590 项研究中纳入 2 项进行合并数据分析,另有 4 项不能合并的研究证据。

与安慰剂比,非典型抗精神病药奥氮平使用 6 个月神经精神问卷(NPI)总分下降 45.6%,9 个月攻击和激越症状减轻;利培酮 6 个月 NPI 总分下降 43.5%,9 个月激越、攻击和幻觉、妄想症状减轻;喹硫平 6 个月 NPI 总分下降 33.3%,6 周或 26 周对焦虑无效^[42];阿立哌唑(10 mg/d)治疗 AD 痴呆 10 周,精神行为症状(NPI-NH: MD = -4.54, $P = 0.08$)与安慰剂相当($n = 496$, 2 项)。

然而,有精神症状或躁动/攻击行为的 AD 患者接受任何一种非典型抗精神病药 2 周以上,会加重认知损害。36 周认知得分(MMSE)比安慰剂减少 2.46 分($P = 0.004$),相当于 AD 一年的自然恶化,严重脑血管事件和锥体外系症状发生率及死亡率也明显增加^[43]。16 项研究($n = 5 110$)的合并数据分析表明,奥氮平(5 项)、利培酮(5 项)、喹硫平(3 项)和阿立哌唑(3 项)与安慰剂在 6 周至 26 周之间的认知(MMSE)加权平均差异为 0.73($P < 0.0001$)。因此,使用时应遵循单药、小剂量滴定、短期原则,并监测认知变化^[44]。

[推荐意见 37]非典型抗精神病药可缓解 AD 引起的精神和行为症状,但都有加重认知损害等风险(2B)。

[推荐意见 38]奥氮平缓解 AD 精神和行为症状较突出,利培酮次之,喹硫平再次之(2B)。

2. 5-羟色胺类药物

2.1 选择性 5-羟色胺受体激动剂:匹莫范色林 34 mg/d 治疗 AD 痴呆 6 周,幻觉和妄想缓解,耐受性可接受,对认知无负面影响,但至 12 周则效益

消失^[45]。

丁螺环酮 25.7 mg/d 治疗痴呆患者 9 周,言语攻击和躯体攻击缓解率分别为 68.6% 和 41.8%;坦度螺酮 19.6 mg/d 治疗 AD 和 VaD 患者 2 周或 4 周,NPI 评分及妄想、激越、抑郁和焦虑亚项分数显著改善,无严重不良反应。但这些研究质量都不高。

2.2 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂:西酞普兰 30 mg/d 治疗 AD 痴呆 9 周,躁动/攻击、幻觉以及 NPI 总分较安慰剂改善,但会加重认知损害(MMSE-1.05 分)、心电图 QT 间隔(18.1 ms)和睡眠/夜间行为障碍^[46]。舍曲林 150 mg/d 或米氮平 45 mg/d 治疗痴呆患者的抑郁 11 周,与安慰剂比,没有明显益处,且增加跌倒引起的髌部骨折和颅脑外伤等不良事件。

[推荐意见 39]匹莫范色林对 AD 痴呆的精神症状有短期效益(2B)。

(三)中医药治疗

从 4 391 项用于 AD 治疗的中医药原始研究中,纳入 31 项涉及补肾法、化痰法、活血法、泻火法、解毒法的研究进行合并数据分析,受试者 3 703 例。另有 6 项不能合并的研究证据。

1. 早期 AD:补肾的中药颗粒治疗轻中度 AD 痴呆患者 12~24 周,认知(MMSE: SMD = 0.62, $P = 0.002$)和功能改善优于安慰剂(ADL: SMD = -0.50, $P = 0.002$; $n = 2 291$, 10 项),但各研究之间异质性大($I^2 = 64\%$ 和 75%)。清宫寿桃丸(14 g/d)治疗前驱期 AD 患者 52 周($n = 350$),认知改善优于银杏叶提取物 EGb761(ADAS-cog: -2.76 分比 2.43, $P < 0.04$)和安慰剂(ADAS-cog: -2.76 分比 1.25, $P < 0.001$),肾虚证改善率(67.2%)也优于 EGb761(49.04%)和安慰剂(34.29%)^[47]。

2. 中期 AD:化痰的中药颗粒治疗轻中度 AD 患者 12~24 周,认知(MMSE: SMD = 0.55, $P = 0.00001$)和功能(ADL: SMD = -0.55, $P = 0.00001$; $n = 557$, 5 项)改善优于安慰剂。

活血的 EGb761(240 mg/d、160 mg/d)治疗轻中度 AD 患者 22~24 周,认知(SKT: SMD = -1.69, $P < 0.00001$; $n = 723$, 5 项)、行为(NPI: SMD = -1.67, $P = 0.00001$; $n = 547$, 2 项)和功能(ADL: SMD = -1.34, $P < 0.0001$; $n = 547$, 2 项)以及总体(CGIC: SMD = -1.63, $P < 0.0006$; $n = 542$, 3 项)均优于安慰剂,但各研究之间的异质性

表 3 阿尔茨海默病的序贯疗法

| 病期 | 早期 | 中期 | 晚期 | | |
|-------|------------|-----------------|-----------|-------------|--|
| 症状特征 | 记忆减退 | 认知 | 精神 | | |
| 证候演变 | 肾虚 | 痰蒙 | 血瘀 | | |
| 补肾法 | [Grey bar] | | | | |
| 化痰法 | [Blue bar] | | | | |
| 活血法 | | [Orange bar] | | | |
| 泻火法 | | | [Red bar] | | |
| 解毒固脱法 | | | | [Green bar] | |
| 多奈哌齐 | [Grey bar] | | | | |
| 美金刚 | | [Dark Grey bar] | | | |

大($I^2 = 88\% \sim 91\%$), 120 mg/d 无效益优势^[48]。240 mg/d 治疗 AD 患者 22~52 周, 不良反应发生率与安慰剂相当($RR = 1.00, P = 0.97; n = 1\ 789, 5$ 项), 各研究之间的异质性大($I^2 = 78\%$)。

泻火的天智颗粒治疗痴呆患者 6 个月, 认知改善优于安慰剂(MMSE: $SMD = 2.61, P = 0.00001; n = 580, 5$ 项), 对功能无明显优势(ADL: $SMD = -0.52; P = 0.07$), 各研究之间异质性较大($I^2 = 59\%$), 但对 VaD 患者精神行为症状有益(NPI: $-3.03, P = 0.019; n = 524$)^[49], 可以借鉴。

3. 晚期 AD: 解毒的黄连解毒汤颗粒治疗痴呆患者 12 周, 临床改善率($RR = 1.27, P = 0.004$)和功能水平都优于安慰剂(ADL: $MD = -3.40, P < 0.00001; n = 672, 6$ 项), 各研究之间异质性较大($I^2 = 59\%$)。未检索到固脱法用于 AD 的研究报道。

综上所述, 中医药治疗 AD 痴呆符合 AD 进展期间的证候演变规律, 显示了一定的证候关联效应。据此提出的“早期补肾为主并贯穿全程, 中期化痰活血泻火, 晚期解毒固脱”的序贯疗法^[50], 经临床研究初步证明, 联合常规西药(表 3)治疗 AD 痴呆($n = 344$)有协同增效作用, 改善认知和行为至少 1 年, 2 年认知改善率($\Delta MMSE \geq 0$ 分)比单纯西药提高 25.64%, 恶化率($\Delta MMSE \geq 4$ 分)降低 48.71%, 早期获益大于中晚期^[51]。

[推荐意见 40] 中医药治疗 AD 痴呆可根据临床分期, 通过辨证施治进行个体化治疗(3C)。

[推荐意见 41] 清宫寿桃丸对前驱期 AD 认知有益(2B), 银杏叶提取物 EGb761 对早中期 AD 痴呆认知、行为和功能有轻微疗效(2B)。

[推荐意见 42] 序贯疗法加常规西药对 AD 痴呆认知和行为有协同效益(3C)。

四、总结

本指南采用国际通用的循证医学研究方法制

定, 对提高 AD 痴呆诊疗水平和改善医疗服务具有重要意义。

由于对 AD 痴呆的复杂性认识有限, 加之部分资料可利用的证据不足, 本指南仍存在不足之处, 例如对于 AD 生物标志物的推荐意见未做充分评价, 对于新近上市的甘露特钠胶囊(GV-971)因无法获得更多的临床报告用于证据质量评估^[1], 也未能做出恰当的推荐。这些只有期待在未来指南修订时给予补充。

本指南将在临床实践中得到验证和完善, 并每两到三年定期更新一次, 以不断提高我国 AD 痴呆诊疗水平。

指南小组循证医学人员(按任务为序): 刘建平(方法学指导, 北京中医药大学循证医学中心)、魏明清(认知评估指导, 北京中医药大学东直门医院, 以下除注明单位外, 均同)、徐筱青(认知评估和功能影像学)、曹天雨(血液检查和功能影像学, 美国约翰斯·霍普金斯大学病理学系)、杨帆(脑脊液和血液检查)、周英奕(脑脊液检测)、姚璇(结构影像学)、孙庆玲(中药治疗)、滕雨鸥(西药治疗)、李傅尧(部分文献英译, 美国梅奥医院神经科学部)

指南小组共识调查专家(按姓氏笔画为序): 于宝成(解放军白求恩国际和平医院老年科)、于恩彦(中国科学院大学附属肿瘤医院临床心理科)、尤劲松(广东省中医院脑病科)、马芹颖(河北医科大学第一医院神经内科)、牛建平(厦门医学院附属第二医院神经内科)、王立新(广东省中医院脑病科)、王长德(上海市中西医结合医院脑病科)、王华丽(北京大学第六医院记忆中心)、王利(山东省毓璜顶医院神经内科)、王宝亮(河南中医药大学第一附属医院脑病科)、王念宏(复旦大学附属华山医院神经内科)、王保爱(山西省汾阳医院神经内科)、王峰(江苏省人民医院神经内科)、王彦华(河南中医药大学第一附属医院)、王新平(天津市环湖医院神经内科)、王伟民(河南省中医院)、王爱民(湖南省长沙市第一医院神经内科)、王铭维(河北医科大学第一医院神经内科)、王鲁宁(解放军总医院神经内科)、王荫华(北京大学第一医院神经内科)、包大鹏(黑龙江中医药大学第二医院南院脑病科)、田金洲(北京中医药大学东直门医院脑病科)、田军彪(河北省中医院脑病科)、白雪(西南医科大学附属中医医院脑病科)、丛林(山东省立医院神经内科)、乔立艳(清华大学玉泉医院神经内科)、任虹(太原市精神病医院老年精神科)、伍志勇(南方医科大学南方医院神经内科)、全亚萍(泰州市中医院脑病科)、关运祥(河南中医药大学第一附属医院脑病

科)、刘宇(中国医科大学护理学院)、刘向哲(河南中医药大学第一附属医院脑病科)、刘勇(黑龙江中医药大学第一医院脑病科)、刘泰(广西中医药大学第一附属医院脑病科)、吕洋(重庆医科大学附属第一医院老年科)、安红梅(上海中医药大学附属龙华医院脑病科)、朱文波(宁波市康宁医院老年科)、朱陵群(北京中医药大学东直门医院脑病科)、卢佩琳(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科)、孙永安(北京大学第一医院神经内科)、孙莉(吉林大学第一医院神经内科)、何迎春(杭州市中医院老年病科)、何金彩(温州医科大学附属第一医院神经内科)、余尚贞(广东省五邑中医院脑病科)、况时祥(贵州中医药大学第二附属医院脑病科)、况伟宏(四川大学华西医院心理卫生中心)、吴明华(江苏省中医院)、吴远华(贵州中医药大学第一附属医院)、吴乐程(浙江绿城心血管病医院)、吴红梅(四川大学华西医院神经内科)、时晶(北京中医药大学东直门医院)、李小刚(北京大学第三医院神经内科)、李安洪(四川省绵阳市中医医院)、李春鹏(云南省嵩明县中医医院)、李慧慧(云南省中医医院)、李海林(南京脑科医院精神科)、李涛(北京大学第六医院老年科)、李霞(上海市精神卫生中心老年科)、李传玲(江苏省徐州市中心医院神经内科)、李锐(陕西省人民医院神经内科)、杜怡峰(山东省立医院神经内科)、杜晓刚(陕西中医药大学附属西安中医脑病医院)、汪瀚(安徽中医药大学第一附属医院)、汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科)、沈晓明(河南中医药大学第一附属医院)、沐楠(广州医科大学附属脑科医院老年精神科)、肖艳(新疆生产建设兵团医院神经内科)、周玉颖(天津市环湖医院神经内科)、周波(解放军总医院第二医学中心神经内科)、周晓卿(北京中医药大学深圳医院脑病科)、周霞(山东中医药大学第二附属医院康复中心)、周卫东(应急总医院神经内科)、孟新玲(新疆医科大学附属中医医院脑病科)、房江山(新疆医科大学第四附属医院神经内科)、招远祺(广东省中医院脑病科)、林亚明(云南中医药大学第一附属医院脑病科)、林安基(北京中医药大学厦门医院脑病科)、林翠茹(天津中医药大学第二附属医院脑病针灸科)、欧阳樱君(广州市第一人民医院神经内科)、运宁宁(天津市宝坻区中医医院)、邹勇(山东省毓璜顶医院中西医结合科)、金曦(长春中医药大学附属第三临床医院脑病科)、俞晓飞(上海中医药大学附属曙光医院脑病科)、施云军(云南省永善县中医医院神经内科)、胡浩(山东省淄博市中医医院神经内科)、范文涛(陕西中医药大学附属医院脑病科)、倪小佳(广东省中医院内科)、倪敬年(北京中医药大学东直门医院脑病科)、唐牟尼(广州医科大学附属脑科医院普通精神科)、唐勇(安康市中医医院脑病科)、唐震宇(南昌大学第二附属医院神经内科)、徐向青(山东中医药大学附属医院脑病科)、徐俊(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、晏宁(重庆医科大学附属大学城医院神经内科)、苏灿斌(福建省三明市中西医结合医院神经内科)、苏燕玲(北京市良乡医院老年科)、郝伟平(山西省精神卫生中心老年科)、高敏(广东省第二中医院脑病科)、戚刚(山东省临沂市人民医院中医科)、曹云鹏(中国医科大学附属第一医院神经内科)、曹晓岚(山东中医药大学附属医院脑病科)、梁直厚(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、梅刚(南京医科大学附属脑科医院精神科)、章迎春(浙江大学附属邵逸夫医院精神卫生科)、章军建(武汉大学中南医院神经内科)、第五永长(陕西中医药大学附属医院脑病科)、郭增元(内蒙古自治区中医医院脑病科)、郭同葵(济南市中医医院脑病科)、黄杰(上海交大附属第九人民医院黄浦分院神经内科)、黄迟(南京市中医院脑病科)、黄俊山(福建省中医药科学院第二人民医院神经内科)、黄春华(江西中医

药大学附属医院脑病科)、彭国平(浙江大学第一医院神经内科)、解恒革(解放军总医院第二医学中心神经内科)、廖峥雯(浙江省人民医院精神卫生科)、裴建(上海中医药大学附属龙华医院针灸科)、蔡丽(上海市中医医院)、蔡晶(福建中医药大学第三人民医院神经内科)、张立莘(北京中医药大学东直门医院放射科)、张玉莲(天津中医药大学第二附属医院脑病科)、张守宇(北京老年医院精神心理科)、张兆旭(北京大学人民医院神经内科)、张青萍(广西中医药大学第一附属医院脑病科)、张虹(陕西省人民医院神经内科)、张楠(天津医科大学总医院神经内科)、张娜(首都医科大学附属北京安贞医院精神心理科)、张晓云(成都中医药大学附属医院脑病科)、张晓宏(中国医药卫生文化协会)、张淑青(浙江中医药大学附属第三医院脑病科)、张菁(北京清华长庚医院神经内科)、张慧(陕西中医药大学附属医院脑病科)、张醒民(湖北省鄂州市中医医院心脑科)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)、张颖(昆明医科大学第一附属医院神经内科)、杨楠(中山市中医院内一科)、纪勇(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、蔺瑶(云南省景东县人民医院)、贾妮(陕西中医药大学附属医院脑病科)、贾运滨(上海市第六人民医院东院中医科)、陈朝俊(广州市中西医结合医院脑病科)、陈霄(西安中医脑病医院脑二科)、陈炜(广西中医药大学第一附属医院脑病科)、韩辉(安徽中医药大学第一附属医院脑病科)、秦斌(北京医院神经内科)、顾平(河北医科大学第一医院老年科)、樊东升(北京大学第三医院神经内科)、龚梅(北京诚和敬养老健康产业集团)、康丰娟(解放军总医院第二医学中心神经内科)、魏明清(北京中医药大学东直门医院脑病科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019 [EB/OL]. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2019>.
- [2] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts & Figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3): 321-387. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.010.
- [3] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(2): 91-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.005.
Tian JZ, Xie HG, Qin B, et al. Alzheimer's disease screening and diagnosis framework for Chinese population [J]. *Chin J Intern Med*, 2019, 58(2): 91-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.005.
- [4] Jia J, Zuo XM, Jia XF, et al. Diagnosis and treatment of dementia in neurology outpatient departments of general hospitals in China [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 446-453. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.1892.
- [5] Liu J, Wang LN, Tian J. Recognition of dementia in ancient China [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 2948. e1112. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.019.
- [6] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南(2017年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
Tian JZ. Chinese Guidelines for diagnosis and treatment of dementia (2017 edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [7] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al.

- GRADE guidelines; 3. Rating the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [8] Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, et al. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(5): 529-537. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.10.001.
- [9] Belleville S, Fouquet C, Hudon C, et al. Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(4): 328-353. DOI: 10.1007/s11065-017-9361-5.
- [10] Shi J, Wei M, Tian J, et al. The Chinese version of story recall: a useful screening tool for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in the elderly [J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14: 71. DOI: 10.1186/1471-244X-14-71.
- [11] Guo QH. Boston naming test in Chinese elderly patient with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia [J]. *Chin J Ment Health*, 2006, 20(2): 81-84. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2006.02.003.
- [12] Wei M, Shi J, Li T, et al. Diagnostic accuracy of the Chinese version of the trail-making test for screening cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(1): 92-99. DOI: 10.1111/jgs.15135.
- [13] Wiechmann AR, Hall JR. The Four-point scoring system for the clock drawing test does not differentiate between Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Psychol Rep*, 2010, 106(3): 941-948. DOI: 10.2466/PRO.106.3.941-948.
- [14] Wong A, Cheng ST, Lo ES, et al. Validity and reliability of the neuropsychiatric inventory questionnaire version in patients with stroke or transient ischemic attack having cognitive impairment [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27(4): 247-252. DOI: 10.1177/0891988714532017.
- [15] Ni J, Shi J, Wei M, et al. Screening mild cognitive impairment by delayed story recall and instrumental activities of daily living [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(8): 888-890. DOI: 10.1002/gps.4317.
- [16] Wei MQ, Shi J, Li T, et al. A new age-related cutoff of medial temporal atrophy scale on MRI improving the diagnostic accuracy of neurodegeneration due to Alzheimer's disease in a Chinese population [J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19: 59-68. DOI: 10.1186/s12877-019-1072-8.
- [17] Villeneuve S, Rabinovici GD, Cohn-Sheehy BI, et al. Existing Pittsburgh compound B positron emission tomography thresholds are too high: statistical and pathological evaluation [J]. *Brain*, 2015, 138(7): 2020-2033. DOI: 10.1093/brain/awv112.
- [18] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1924-1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
- [19] Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [18F]flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders [J]. *JAMA*, 2018, 320(11): 1151-1162. DOI: 10.1001/jama.2018.12917.
- [20] Mo Y, Stromswold J, Wilson K, et al. A multinational study distinguishing Alzheimer's and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/A β 42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 6: 201-209. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.02.004.
- [21] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission [J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- [22] Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 422-433. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30071-5.
- [23] Palmqvist S, Janelize S, Quiroz YT, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders [J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 772-781. DOI: 10.1001/jama.2020.12134.
- [24] Loy CT, Schofield PR, Turner AM, et al. Genetics of dementia [J]. *Lancet*, 2014, 383(9919): 828-840. DOI: 10.1016/S01406736(13)606303.
- [25] Davidson Y, Robinson AC, Liu X, et al. Neurodegeneration in frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9orf72 is linked to TDP-43 pathology and not associated with aggregated forms of dipeptide repeat proteins [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2016, 42(3): 242-254. DOI: 10.1111/nan.12292.
- [26] Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, et al. Prevalence of apolipoprotein e4 genotype and homozygotes (APOE e4/e4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuroepidemiology*, 2012, 38(1): 1-17. DOI: 10.1159/000334607.
- [27] Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a Meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10): 1178-1189. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2188.
- [28] Tian J, Shi J, Bailey K, et al. Association between apolipoprotein E e4 allele and arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy, and cerebral white matter damage in Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(5): 696-699. DOI: 10.1136/jnnp.2003.012096.
- [29] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [30] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition

- [M], Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
- [31] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease; the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [32] Harris JM, Thompson JC, Gall C, et al. Do NIA-AA criteria distinguish Alzheimer's disease from frontotemporal dementia[J]? *Alzheimers Dement*, 2015, 11(2): 207-215. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.516.
- [33] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [34] Burnham SC, Coloma PM, Li QX, et al. Application of the NIA-AA research framework: towards a biological definition of alzheimer's disease using cerebrospinal fluid biomarkers in the AIBL study[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2019, 6(4): 248-255. DOI: 10.14283/jpad.2019.25.
- [35] O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, et al. Texas Alzheimer's Research Consortium. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(8): 1091-1095. DOI: 10.1001/archneur.65.8.1091.
- [36] Dou KX, Tan MS, Tan CC, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network Meta-analysis of 41 randomized controlled trials [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 126. DOI: 10.1186/s13195-018-0457-9.
- [37] Jia J, Wei C, Chen W, et al. Safety and efficacy of Donepezil 10? mg/day in patients with mild to moderate alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74(1): 199-211. DOI: 10.3233/JAD-190940.
- [38] Zhang ZX, Hong Z, Wang YP, et al. Rivastigmine Patch in Chinese patients with probable alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind parallel-group study comparing rivastigmine patch(9.5 mg/24 h)with capsule(6 mg twice daily) [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(6): 488-496. DOI: 10.1111/cns.12521.
- [39] Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia [J]. *Int Psychogeriatr*, 2011, 23(3): 372-378. DOI: 10.1017/S1041610210001985.
- [40] Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol* 2011, 68(8): 991-998. DOI: 10.1001/archneurol.2011.69.
- [41] Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 893-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1106668.
- [42] Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease; outcomes from CATIE-AD[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(8): 831-839. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.08121844.
- [43] Maglione M, Maher AR, Hu J, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: An update[EB/OL]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100372/>
- [44] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 5(5): 335-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.004.
- Geriatric Psychiatry Group of Psychiatric Society of Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of neurocognitive disorders and psychobehavioral symptoms[J]. *Chin J Psychiatry*, 2017, 5(5): 335-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.004.
- [45] Ballard C, Banister C, Khan Z, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3): 213-222. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30039-5.
- [46] Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(7): 682-691. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
- [47] Tian J, Shi J, Wei M, et al. Chinese herbal medicine Qinggongshoutao for the treatment of amnesic mild cognitive impairment: a 52-week randomized controlled trial[J]. *Alzheimers Dement(NY)*, 2019, 5: 441-449. DOI: 10.1016/j.trci.2019.03.001. eCollection 2019.
- [48] Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30(3): 285-293. DOI: 10.1017/S1041610217001892.
- [49] Shi J, Wei M, Ni J, et al. Tianzhi granule improves cognition and BPSD of vascular dementia: a randomized controlled trial[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 76. DOI: 10.1186/s12967-020-02232-z.
- [50] Tian J, Shi J, Ni JN, et al. Sequential therapy based on evolution of patterns: a new model for treatment of Alzheimer's disease[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(8): 565-573. DOI: 10.1007/s11655-019-3066-y.
- [51] Shi J, Ni J, Lu T, et al. Adding Chinese herbal medicine to conventional therapy brings cognitive benefits to patients with Alzheimer's disease: a retrospective analysis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 533. DOI: 10.1186/s12906-017-2040-5.

(收稿日期: 2020-10-10)

(本文编辑: 孟丽)