

## · 标准与规范 ·

# 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南

中国痴呆与认知障碍写作组

中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的诊断近三十年来有了很大的进展,在诊断方面,新的标准不断推出,极大地提高了诊断的准确性,但治疗仍以改善症状、阻止痴呆的进一步发展、维持残存的脑功能、减少并发症为主要原则。

## 一、AD 诊断标准

第一个国际公认的 AD 诊断标准是 1984 年发表于 *Neurology* 的美国国立神经病、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA)标准<sup>[1]</sup>。2000 年更新的 DSM-IV-R 标准也广为使用。这两个标准都包括 3 个方面:(1)首先符合痴呆的标准;(2)痴呆的发生和发展符合 AD 的特征:隐匿起病、缓慢进行性恶化;(3)需排除其他原因导致的痴呆。2007 年国际工作组(International Working Group, IWG)在 *Lancet Neurology* 发表了 NINCDS-ADRDA 诊断标准的修订版<sup>[2]</sup>,即 IWG-1 诊断标准。新标准打破了既往 AD 排除性诊断模式,首次将生物标志物纳入 AD 诊断,并提出 AD 是一个连续的过程,强调情景记忆损害是 AD 的核心特征。2011 年美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)发布了 AD 诊断标准指南,即 NIA-AA 诊断标准。NIA-AA 诊断标准进

一步强调了 AD 疾病过程的连续性,病理生理进程在 AD 出现临床症状前 15 ~ 20 年就已经开始,并将 AD 分为 3 个阶段,即 AD 临床前阶段<sup>[3]</sup>、AD 源性轻度认知障碍<sup>[4]</sup>和 AD 痴呆阶段<sup>[5]</sup>。将 AD 的临床前无症状阶段也纳入了 AD,这就将 AD 的诊断时机大大地前移了。

2014 年 IWG 发表了 2007 年 IWG 标准的修订版——IWG-2 标准<sup>[6]</sup>,首次将 AD 生物标志物分为诊断标志物和进展标志物。脑脊液  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\text{amyloid } \beta, A\beta$ )和 tau、淀粉样蛋白正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET)和 AD 致病基因携带为 AD 的诊断标志物,而脑结构磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和 2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖( $2\text{-deoxy-2-}[^{18}\text{F}] \text{ fluoro-d-glucose, } ^{18}\text{F-FDG}$ )PET 为 AD 的进展标志物。此外, IWG-2 诊断标准还对非典型 AD 和混合性 AD 的诊断标准做了详细的描述。其中,不典型 AD 包括后部变异型 AD(后皮质萎缩)、少词变异型 AD(logopenic 失语)、额部变异型 AD 及 Down 综合征变异型 AD。不典型 AD 诊断标准见表 1。

以病理检查为金标准的研究发现 NINCDS-ADRDA 很可能 AD(probable AD)标准的敏感度较高,为 83% ~ 98%<sup>[7-9]</sup>,特异度为 69%<sup>[10]</sup>。IWG-1 特异度为 93% ~ 100%,但敏感度只有 68%<sup>[11]</sup>。在一个队列中, NIA-AA 标准诊断很可能 AD 的诊断特异度为 95.2%,敏感度为 65.6%<sup>[12]</sup>。由此可见,由于纳入了诊断标志物,新一代的 AD 诊断标准极大提高了 AD 诊断的特异度,但在诊断的敏感度方面与 NINCDS-ADRDA 标准相比无明显改善。目前尚缺乏对 DSM-IV-R 和 IWG-2 标准的诊断敏感度和特异度的证据。

## 【推荐】

临床 AD 诊断可依据 1984 年 NINCDS-ADRDA 或 2011 版 NIA-AA 提出的 AD 诊断标准进行诊断。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.004

基金项目:国家自然科学基金(81530036);国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目(31627803);北京市医院管理局“使命”人才计划(SML20150801);北京学者;北京市科学技术委员会资助课题(Z161100000216137)

通信作者:贾建平,100053 北京,首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科;北京市老年认知障碍疾病重点实验室;首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究中心;教育部神经变性病重点实验室;国家老年疾病临床医学研究中心;Email:jjp@ccmu.edu.cn

表 1 不典型 AD 诊断标准和排除标准

| 标准                                                 | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 诊断标准(病程任何阶段中出现 1. 加 2.)                            | <p>1. 特异性临床表型(下述之一)</p> <p>(1) 后部变异型 AD 包括:</p> <p>① 枕颞叶变异型: 早期出现对目标、符号、单词、面孔的进行性视觉理解障碍或视觉识别障碍</p> <p>② 双侧顶叶变异型: 早期出现以 Gerstmann 综合征、Balint 综合征、肢体失用或忽视为特征的进行性视空间障碍</p> <p>(2) 少词变异型 AD: 早期出现进行性单词检索障碍和句子复述障碍, 语义、句法和运动言语能力保留</p> <p>(3) 额部变异型 AD: 早期出现原发性淡漠或行为抑制等进行性行为改变或执行功能障碍</p> <p>(4) Down 综合征变异型 AD: 出现以早期行为改变和执行功能障碍为特征的痴呆</p> <p>2. 体内 AD 病理改变的证据(下述之一)</p> <p>(1) 脑脊液 A<math>\beta_{1-42}</math> 水平下降伴 T-tau 或 P-tau 水平升高</p> <p>(2) 淀粉样蛋白 PET 示踪剂滞留增加</p> <p>(3) 存在 AD 常染色体显性遗传突变 (PSEN1、PSEN2 或 APP 基因)</p> |
| 排除标准(补充血液检测和脑 MRI 等辅助检查以排除其他导致认知障碍或痴呆的病因或血管损害等伴发病) | <p>1. 病史</p> <p>(1) 突然起病</p> <p>(2) 早期普遍的情景性记忆障碍</p> <p>2. 足以引起相关症状的其他疾病</p> <p>(1) 抑郁症</p> <p>(2) 脑血管病</p> <p>(3) 中毒、炎症或代谢障碍</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## (专家共识)

有条件进行 AD 分子影像检查和脑脊液检测时,可依据 2011 版 NIA-AA 或 2014 版 IWG-2 诊断标准进行 AD 诊断。(专家共识)

应提高对不典型 AD 的诊断意识。(专家共识)

## 二、AD 的治疗

## (一) 胆碱酯酶抑制剂

胆碱酯酶抑制剂 (cholinesterase inhibitors, ChEIs) 增加突触间隙乙酰胆碱含量,是现今治疗轻中度 AD 的一线药物,主要包括多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和石杉碱甲。多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏治疗轻中度 AD 在改善认知功能、总体印象和日常生活能力的疗效确切<sup>[13-17]</sup> (均为 I 级证据)。现有多项研究显示多奈哌齐、卡巴拉汀对治疗中重度 AD 也有效果。研究证实 ChEIs 尽早使用效果更好,对轻度和中度 AD 患者进行多中心研究,发现轻度 AD 治疗效果优于中度 AD<sup>[18]</sup> (II 级证据)。有研究证实在 AD 治疗中使用 ChEIs 治疗 1~5 年内,可延缓 AD 认知障碍衰退的进程,患者的认知功能和总体功能下降程度减慢,优于安慰剂对照组<sup>[19]</sup> (I 级证据),且延缓进程的作用与疗程呈正比<sup>[20-22]</sup>

(I 级证据)。最近一项中国的多中心随机双盲安慰剂对照试验发现,多奈哌齐对重度 AD 治疗有效<sup>[23]</sup>。

ChEIs 除可改善 AD 患者认知功能、整体功能和日常功能外,对精神症状也有改善作用<sup>[24-25]</sup>。多项随机、安慰剂对照试验证实,多奈哌齐、卡巴拉汀对轻中度、中重度 AD 的早期精神行为异常治疗有效<sup>[26-27]</sup> (I 级证据)。一项临床观察 24 周的多中心、随机、双盲对照研究,提示卡巴拉汀改善中重度 AD 精神症状效果较多奈哌齐好,而多奈哌齐耐受性较卡巴拉汀好<sup>[28]</sup>。一项荟萃分析证实多奈哌齐不良反应较卡巴拉汀少<sup>[29]</sup>。

大多数患者对 ChEIs 具有较好耐受性,部分可出现腹泻、恶心、呕吐、食欲下降和眩晕等不良反应。多奈哌齐的不良反应以腹泻最常见。卡巴拉汀最常见不良反应为呕吐,最少见不良反应为眩晕。加兰他敏最常见不良反应为食欲下降,最少见不良反应为眩晕<sup>[30]</sup> (I 级证据)。

ChEIs 治疗存在明确的量效关系,剂量增高疗效增加,但容易出现不良反应。基于 10 个临床试验进行荟萃分析发现,对于轻中度 AD 患者,10 mg/d 多奈哌齐治疗组对 ADAS-Cog 的改善要显著优于 5 mg/d 治疗组。另一项基于国际 219 个临床中心进行的多中心随机、双盲对照研究提示,多奈哌齐 23 mg/d 组可改善较重的 AD 患者整体认知状况,尤其对语言和视空间功能改善明显,治疗中出现的恶心、呕吐、眩晕等相关不良事件 23 mg 组略高于 10 mg 组,分别为 73.7% 和 63.7%<sup>[31]</sup> (I 级证据)。卡巴拉汀透皮贴剂和多奈哌齐口崩片改变了给药途径,增加了 AD 患者服药依从性,在不同程度上降低药物不良反应<sup>[32-33]</sup>。由 21 个国家 100 个研究中心参与的 IDEAL 临床研究显示,10 cm<sup>2</sup> 的卡巴拉汀透皮贴剂 (又名: 利斯的明) 与 12 mg 的胶囊基本等效,胃肠反应较小 (分别为 7.2% 和 23.1%)<sup>[34]</sup>。IDEAL-caregiver 研究显示 >70% 以上的照料者倾向于使用贴剂<sup>[35]</sup>。轻中度和重度 AD 作为卡巴拉汀透皮贴剂治疗的适应证已获得 FDA 批准。卡巴拉汀贴剂疗效也存在剂量依赖性,15 cm<sup>2</sup> 贴剂治疗 AD 患者 48 周,患者工具性日常生活能力改善效果优于 10 cm<sup>2</sup> 剂量组,同时也有很好的耐受性<sup>[36]</sup> (II 级证据)。另一项研究显示在重度 AD 患者的治疗中 15 cm<sup>2</sup> 卡巴拉汀贴剂对认知功能改善效果优于 5 cm<sup>2</sup><sup>[37]</sup> (II 级证据)。

现有四种 ChEIs,因作用机制和药物活性的差

异,支持 ChEIs 药物间转换治疗,如使用一种药物治疗无效或因不良反应不能耐受时,换用其他 ChEIs,仍可能获得一定疗效<sup>[38]</sup>(I 级证据),已有临床研究报告多奈哌齐治疗无效或不能耐受不良反应停药的患者,换用卡巴拉汀继续治疗仍有效<sup>[39]</sup>。加兰他敏无效换用卡巴拉汀治疗,仍可获得疗效<sup>[40]</sup>。

### 【推荐】

明确诊断为 AD 患者可以选用 ChEIs 治疗。(A 级推荐)

应用某一胆碱酯酶抑制剂治疗无效或因不良反应不能耐受时,可根据患者病情及出现不良反应程度,调换其他 ChEIs 或换作贴剂进行治疗,治疗过程中严密观察患者可能出现的不良反应。(B 级推荐)

ChEIs 存在剂量效应关系,中重度 AD 患者可选用高剂量的 ChEIs 作为治疗药物,但应遵循低剂量开始逐渐滴定的给药原则,并注意药物可能出现的不良反应。(专家共识)

### (二)兴奋性氨基酸受体拮抗剂

盐酸美金刚是另一类 AD 治疗一线药物,是 FDA 批准的第一个用于中重度痴呆治疗的药物。3 项大样本、随机、双盲、安慰剂对照试验,证实美金刚(20 mg/d)治疗中、重度 AD 可改善认知功能、日常生活能力、全面能力及精神行为症状<sup>[41]</sup>(I 级证据)。研究提示在治疗中重度 AD 时,美金刚能选择性改善一些关键认知域障碍如语言、记忆、定向力、行为、视空间能力<sup>[42]</sup>(II 级证据)。基于 12 项研究的荟萃分析表明,美金刚有助于提高 AD 患者的认知能力及医师总体印象评分<sup>[43]</sup>。另一项基于 6 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究(为期 6 个月)的荟萃分析表明,标准剂量的美金刚(20 mg/d)有助改善中重度 AD 患者日常生活能力<sup>[44]</sup>。一项基于队列研究资料的荟萃分析也显示,使用美金刚(10~20 mg/d)24 周可显著减缓 AD 患者从中度向重度的进程,有效防治全面功能和认知功能的衰退<sup>[45]</sup>(I 级证据)。另一项基于 9 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究的荟萃分析也表明,美金刚可降低中重度 AD 患者临床恶化的发生率<sup>[46]</sup>。

美金刚对中重度 AD 患者妄想、激越等精神行为异常有一定治疗作用(均为 I 级证据)。日本一项针对 2 项随机、双盲、安慰剂对照试验的荟萃分析表明,美金刚较安慰剂显著改善中重度 AD 患者的精神行为症状。一项系统性综述与荟萃分析发现,美金刚单药治疗可显著改善 AD 患者的行为障碍,

可使 AD 患者发生激越的风险降低 32%<sup>[47]</sup>。英国一项大型队列研究表明,使用美金刚后,抗精神类药物使用量显著降低<sup>[48]</sup>。另一项回顾性队列研究也提示,美金刚相比 ChEIs 可显著稳定抗精神类药物的处方量<sup>[49]</sup>。2014 年英国的一项针对精神行为症状管理的指南指出,美金刚可作为激越与焦虑的一线治疗药物<sup>[50]</sup>。

一项基于 6 个美金刚治疗轻中度和中重度 AD 的双盲、安慰剂对照临床试验的荟萃分析显示,不同程度 AD 患者对美金刚治疗均有较好耐受性<sup>[51]</sup>(II 级证据)。少数患者可能出现恶心、眩晕、腹泻和激越的不良反应。美金刚与 ChEIs 作用机制不同,两者在治疗中可联合应用。研究证实美金刚与 ChEI 合用治疗中重度 AD,能有效改善患者认知功能及日常生活能力,且与单独使用 ChEI 相比,并不增加不良反应发生率<sup>[52-53]</sup>(II 级证据)。相比 ChEI 单药治疗,美金刚联合 ChEI 治疗可延缓中重度 AD 患者的认知与功能降低,降低入住养老院的风险,这些获益随治疗时间的延长而增加<sup>[54]</sup>。联合治疗可降低显著临床恶化的发生率,同时具有良好的安全性与耐受性<sup>[55]</sup>。相比美金刚单药治疗,美金刚联合多奈哌齐可抑制中重度 AD 患者前额叶区的脑血流量下降,改善患者的总体认知功能与痴呆精神和行为症状(BPSD),从而降低看护者的护理负担<sup>[56]</sup>。加拿大一项成本效用 Markov 模型分析表明,美金刚联合 ChEI 比 ChEI 单药治疗可使 AD 患者获得 0.26 个质量调整生命年,降低医疗成本。2015 年欧洲 EFNS-ENS/EAN 指南推荐美金刚与 ChEIs 联合治疗中重度 AD<sup>[57]</sup>。

### 【推荐】

明确诊断的中重度 AD 患者可以选用美金刚或美金刚与多奈哌齐、卡巴拉汀联合治疗,对出现明显精神行为症状的重度 AD 患者,尤其推荐 ChEIs 与美金刚联合使用。(A 级推荐)

必须与患者或知情人充分地讨论治疗益处及其可能出现的不良反应。(专家共识)

### 中药及其他治疗药物

有研究认为中药含有多种有效成分,具有发挥多种作用靶点的药理特点,符合 AD 多因素、多种病理机制的变性病发病特点。有较多的临床试验研究了银杏叶提取物(EGb 761)对 AD 的治疗作用。临床研究显示,银杏叶提取物(EGb 761)对 AD、多发梗死性痴呆和轻度认知障碍(MCI)治疗有效,可改

善患者认知功能、日常生活能力及痴呆相关症状<sup>[58]</sup> (Ⅱ级证据)。Scripnikov 等<sup>[59]</sup>发现对很可能 AD、合并血管病的可能 AD 以及 VaD 患者,银杏叶提取物对缓解淡漠、焦虑、易激惹、抑郁、谵妄等精神症状有益(Ⅱ级证据)。基于 36 项安慰剂对照临床试验进行荟萃分析,其中的 10 项随机、双盲安慰剂对照试验结果提示银杏叶提取物疗效优于安慰剂对照组,21 项试验提示银杏叶提取物对改善痴呆患者出现精神症状,延缓病程有效<sup>[60]</sup> (Ⅱ级证据)。但是美国随访 6.1 年的一项随机、安慰剂对照、双盲研究,结果显示银杏叶提取物不能有效降低正常老人或 MCI 患者出现 AD 的概率<sup>[61]</sup> (Ⅱ级证据)。这一研究结果提示银杏叶可能对 AD 防治有一定效果,但这一结果尚需前瞻性随机对照试验的进一步验证。此外,还有其他散在中药防治 AD 报道,但终因试验设计缺乏在诊断标准、疗效评价等方面的一致性,而缺少足够的循证医学证据。

2 项针对具有神经保护和神经修复功能的脑蛋白水解物 (Cerebrolysin) 的随机、对照试验结果显示,其对轻中度 AD 患者认知功能和总体临床印象有显著改善<sup>[62]</sup> (Ⅰ级证据)。近期一项荟萃分析显示脑蛋白水解物 (Cerebrolysin) 对轻中度 AD 患者的认知功能、总体临床印象及总体获益均有显著改善<sup>[63]</sup> (Ⅱ级证据)。有研究提示同样具有神经保护的代谢增强剂奥拉西坦对于延缓老年人脑功能衰退和提高信息处理能力有效<sup>[64]</sup>。一项小样本的随机、双盲、安慰剂对照研究结果显示,奥拉西坦组治疗 AD 有效,但由于样本量小,限制了其研究结果的准确性<sup>[65]</sup>。基于随机、安慰剂对照研究的荟萃分析提示没有充足的证据证实吡拉西坦对 AD 有效<sup>[66]</sup>。

先前研究中曾认为抗氧化剂维生素 E 可以延迟 AD 患者发病的进程,一项针对中度 AD 的大样本、随机、安慰剂对照研究,服用维生素 E (2 000 IU/d) 2 年可延迟痴呆恶化进程,但此试验中仅有少数服用维生素 E 的患者与安慰剂进行对比,因此结论尚待探讨<sup>[67]</sup> (Ⅰ级证据)。与抗氧化剂相似,非甾体类抗炎药降低 AD 发病危险的研究结果也存在争议。部分回顾性研究及个别未基于随机原则的队列研究提示,服用他汀类药物或降低血清胆固醇可能降低 AD 发病率。但 McGuinness 等对降脂药防治 AD 的随机、双盲、对照研究的荟萃分析显示,他汀类药物不能降低 AD 发病风险。2009 年该研究组对该数据库进行更新,统计后结果与 2001 年结论相同,进一步佐证他汀类降脂药物无降低 AD

发病风险作用<sup>[68]</sup> (Ⅰ级证据)

针对临床医生广泛使用的尼麦角林、尼莫地平、司来吉兰等药物进行的荟萃分析研究显示,没有足够的循证医学证据证实上述药物对改善 AD 临床症状有效,但作为 ChEIs、兴奋性氨基酸受体拮抗剂的协同辅助药物治疗 AD 可能有益。

近年来国际上开展了多项针对 AD 病因治疗 (disease modifying treatment) 的临床试验,这些临床试验主要是针对 A $\beta$  的产生、清除以及 tau 蛋白的治疗,但目前为止仍在研发或临床试验阶段,未有新药上市。

### 【推荐】

与患者交代治疗益处和可能风险后,可以适当选用银杏叶、脑蛋白水解物、奥拉西坦或吡拉西坦等作为 AD 患者的协同辅助治疗药物。(专家共识)

**执笔:** 贾建平 (首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心, 神经内科); 魏翠柏 (首都医科大学宣武医院神经内科)

**统稿:** 王秀 (首都医科大学宣武医院神经内科)

**专家委员会成员** (按照姓氏笔画排序): 于恩彦 (浙江省人民医院精神卫生科); 王延江 (第三军医大学大坪医院神经内科); 吕佩源 (河北省人民医院神经内科); 纪勇 (天津环湖医院神经内科); 杜怡峰 (山东大学附属省立医院神经内科); 李焰生 (上海交通大学附属仁济医院神经内科); 汪凯 (安徽医科大学第一附属医院神经内科); 张杰文 (郑州大学人民医院神经内科); 陈晓春 (福建医科大学附属协和医院神经内科); 武力勇 (首都医科大学宣武医院神经内科); 罗本燕 (浙江大学医学院第一附属医院神经内科); 周爱红 (首都医科大学宣武医院神经内科); 屈秋民 (西安交通大学医学院第一附属医院神经内科); 贾建平 (首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心, 神经内科); 贾建军 (解放军总医院神经内科); 高晶 (北京协和医院神经科); 郭起浩 (复旦大学附属华山医院神经内科); 唐牟尼 (广州市惠爱医院老年精神科); 唐毅 (首都医科大学宣武医院神经内科); 章军建 (武汉大学中南医院神经科); 彭丹涛 (中日友好医院神经内科); 谭兰 (青岛市市立医院神经内科); 魏翠柏 (首都医科大学宣武医院神经内科)

### 参 考 文 献

- [1] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease [J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944.
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(8): 734-746. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [3] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of 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):280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [4] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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):270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47(5):564-569.
- [8] Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(2):184-188.
- [9] Ranginwala NA, Hynan LS, Weiner MF, et al. Clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer disease: still good after all these years[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16(5):384-388. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181629971.
- [10] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop[J]. *Neurology*, 1993, 43(2):250-260.
- [11] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(2):142-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.02.017.
- [12] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2672-2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- [13] Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group[J]. *Neurology*, 2000, 54(12):2269-2276.
- [14] Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group[J]. *Dementia*, 1996, 7(6):293-303.
- [15] Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(9):1021-1031.
- [16] Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group[J]. *Neurology*, 2000, 54(12):2261-2268.
- [17] Rockwood K, Fay S, Song X, et al. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial[J]. *CMAJ*, 2006, 174(8):1099-1105. DOI: 10.1503/cmaj.051432.
- [18] Molinuevo JL, Berthier ML, Rami L. Donepezil provides greater benefits in mild compared to moderate Alzheimer's disease: implications for early diagnosis and treatment[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011, 52(1):18-22. DOI: 10.1016/j.archger.2009.11.004.
- [19] Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 1999, 318(7184):633-638.
- [20] Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9427):2105-2115. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16499-4.
- [21] Pirttilä T, Wilcock G, Truyen L, et al. Long-term efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: multicenter trial[J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11(11):734-741. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00885.x.
- [22] Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *CMAJ*, 2003, 169(6):557-564.
- [23] Jia J, Wei C, Jia L, et al. Efficacy and Safety of Donepezil in Chinese Patients with Severe Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(4):1495-1504. DOI: 10.3233/JAD-161117.
- [24] Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group[J]. *Neurology*, 2000, 54(12):2269-2276.
- [25] Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2003, 289(2):210-216.
- [26] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 2001, 57(4):613-620.
- [27] Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(12):1852-1856. DOI: 10.1001/archneur.61.12.1852.
- [28] Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(8):1317-1327. DOI: 10.1185/030079905X56565.
- [29] Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease[J]. *Int J Clin Pract*, 2002, 56(6):441-446.
- [30] Qaseem A, Snow V, Cross JT, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(5):370-378.
- [31] Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(7):1234-1251. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.06.019.
- [32] Winblad B, Machado JC. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5(12):1377-1386. DOI: 10.1517/17425240802542690.
- [33] Sevilla C, Jiménez-Caballero PE, Alfonso V. Orally disintegrating donepezil: are the main caregivers of patients with Alzheimer's disease more satisfied with this formulation of donepezil than with the traditional one? [J]. *Rev Neurol*, 2009, 49(9):451-457.
- [34] Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a

- transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(5):456-467. DOI: 10.1002/gps.1788.
- [35] Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, et al. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2007, 69(4 Suppl 1):S23-28. DOI: 10.1212/01.wnl.0000281848.25142.11.
- [36] Cummings J, Froelich L, Black SE, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm<sup>2</sup>) in Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33(5):341-353. DOI: 10.1159/000340056.
- [37] Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, et al. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(10):745-752. DOI: 10.1111/ens.12158.
- [38] Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza Y, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil[J]. *Curr Med Res Opin*, 2002, 18(3):129-138. DOI: 10.1185/030079902125000471.
- [39] Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002, (127):64-72.
- [40] Bartorelli L, Giraldo C, Saccardo M, et al. Effects of switching from an AChE inhibitor to a dual AChE-BuChE inhibitor in patients with Alzheimer's disease[J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(11):1809-1818. DOI: 10.1185/030079905X65655.
- [41] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(3):317-324. DOI: 10.1001/jama.291.3.317.
- [42] Mecocci P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24(5):532-538. DOI: 10.1002/gps.2226.
- [43] Yang Z, Zhou X, Zhang Q. Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(3):445-458. DOI: 10.3233/JAD-130395.
- [44] Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24(2):138-145. DOI: 10.1159/000105162.
- [45] Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analyses using realistic definitions of response[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 37(1-2):71-85. DOI: 10.1159/000353801.
- [46] Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(5):537-545. DOI: 10.1002/gps.1949.
- [47] Martinez C, Jones RW, Rietbrock S. Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with anticholinergic drugs in the community in the UK: a cohort study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(1). DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002080.
- [48] Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123289. DOI: 10.1371/journal.pone.0123289.
- [49] Lachaine J, Beauchemin C, Crochard A, et al. The impact of memantine and cholinesterase inhibitor initiation for Alzheimer disease on the use of antipsychotic agents: analysis using the Régie de l'Assurance Maladie du Québec database[J]. *Can J Psychiatry*, 2013, 58(4):195-200. DOI: 10.1177/070674371305800404.
- [50] Jeyapaul P, Manchip S. Management guidelines for behavioural and psychotic symptoms in persons with dementia—A review article[J]. *Open J Psych*, 2014, 4(1):5-8. DOI: 10.4236/ojpsych.2014.41002.
- [51] Winblad B, Gauthier S, Aström D, et al. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14(9):770-774.
- [52] Farlow MR, Graham SM, Alva G. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials[J]. *Drug Saf*, 2008, 31(7):577-585.
- [53] Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment[J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(1):110-118. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00769.x.
- [54] Olin JT, Bhatnagar V, Reyes P, et al. Safety and tolerability of rivastigmine capsule with memantine in patients with probable Alzheimer's disease: a 26-week, open-label, prospective trial (Study ENA713B US32)[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(4):419-426. DOI: 10.1002/gps.2355.
- [55] Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(1):6. DOI: 10.1186/alzrt160.
- [56] Araki T, Wake R, Miyaoka T, et al. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(9):881-889. DOI: 10.1002/gps.4074.
- [57] Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(6):889-898. DOI: 10.1111/ene.12707.
- [58] Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia[J]. *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29(2):47-56. DOI: 10.1055/s-2007-979544.
- [59] Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2007, 157(13-14):295-300. DOI: 10.1007/s10354-007-0427-5.
- [60] Kasper S, Schubert H. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: evidence of efficacy and tolerability[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2009, 77(9):494-506. DOI: 10.1055/s-0028-1109504.
- [61] Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2009, 302(24):2663-2670. DOI: 10.1001/jama.2009.1913.
- [62] Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(1):43-54. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01222.x.
- [63] Gauthier S, Proaño JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015,

- 39(5-6):332-347. DOI: 10.1159/000377672.
- [64] Green RC, Goldstein FC, Auchus AP, et al. Treatment trial of oxiracetam in Alzheimer's disease [J]. Arch Neurol, 1992, 49 (11):1135-1136.
- [65] Villardita C, Grioli S, Lomeo C, et al. Clinical studies with oxiracetam in patients with dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia of mild to moderate degree [J]. Neuropsychobiology, 1992, 25 (1): 24-28. DOI: 10.1159/000118805.
- [66] Flicker L, Grimley EG. Piracetam for dementia or cognitive impairment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2001, (2): CD001011. DOI: 10.1002/14651858. CD001011.
- [67] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study [J]. N Engl J Med, 1997, 336 (17): 1216-1222. DOI: 10.1056/NEJM199704243361704.
- [68] McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (2): CD003160. DOI: 10.1002/14651858. CD003160. pub2.
- (收稿日期:2018-02-11)  
(本文编辑:朱瑶)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频

数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等)应尽可能给出具体的  $P$  值(如  $P = 0.023$ );当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。

## 关于关键词的标引

本刊要求论著类文章需标引 2~5 个关键词。请使用中国医学科学院医学信息研究所的《中文医学主题词表》(CmeSH)所列的词,或登录万方医学网: <http://med.wanfangdata.com.cn/Mesh/Mesh.aspx> 查找。如果查不到相

应的关键词,处理办法有:(1)可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。每个英文关键词第一个字母大写,各词汇之间空 2 个字。