

· 专家共识 ·

阿尔茨海默病的中医诊疗共识

阿尔茨海默病中医诊疗联合共识小组



扫一扫下载指南原文

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以隐匿起病和进行性认知损害为特征的神经变性病,是最常见的痴呆原因,占有痴呆原因的60%~80%。在65岁以上老年人群中,AD患病率为4%~7%,且随年龄而增长,在老年人致死原因中居于第5位^[1,2]。

AD有三个临床表型,即典型AD、非典型AD和混合型AD,其中典型AD是主要表型,占86%~94%^[3,4]。AD是一个从无症状、轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)到痴呆的连续谱,经历早期、中期、晚期三个阶段,反映痴呆发生、发展、恶化的临床特征。早期平均持续时间大约6年,中期平均持续时间大约4年,晚期平均持续时间大约3年,不同阶段对医疗服务的需求和经济成本有所不同^[5]。常规治疗只能获得9个月认知改善效益,不能延缓疾病进展^[6,7]。

AD属于中医学“呆病”范畴。明代《景岳全书·癫狂痴呆》^[8]和清代陈士铎《石室秘录·呆病》^[9]分别有“速扶正气为主”和“治痰即治呆”等治法及方剂,但未形成完整诊疗体系。20世纪90年代初,随着《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[10]发表,提出了包括AD在内的痴呆诊疗体系。20世纪初,AD“启动于肾虚,进展于痰瘀火,恶化于虚极毒盛”的病机假说和分期辨证施治方案的提出^[11-13]使AD中医诊疗进一步规范^[14],并获得了初步临床验证^[15-20]以及学术机构和主管部门的认可^[21,22]。

然而,目前仍缺乏AD中医诊疗共识,诊疗规范和临床效益仍有待提高。为此,中华中医药学会脑病分会、中国中药协会脑病药物研究专业委员会和中国阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Disease Chinese, ADC,为Alzheimer's Disease International正式代表中国老年保健协会老年痴呆及相关疾病专业委员会)组成联合共识小组(the Joint Consensus Group, JCG),针对AD中医诊疗,在系统评价基础

上,起草了AD中医诊疗共识,于2017年12月22日在京召开专家共识会议,对主要推荐意见进行逐条评论,并通过投票方式达成共识。

1 诊断

根据美国国家衰老研究所(National Institute of Aging, NIA)和阿尔茨海默病学会(Alzheimer's Association, AA)制订的AD痴呆核心临床标准[NIA-AA标准(2011),表1]^[3],AD临床诊断首先应符合痴呆的诊断标准,并具备隐袭起病、明确的认知恶化病史和检查证实早期的显著认知损害。在诊断参数上应参考ADC修订的AD操作性诊断标准[ADC标准(2014),表2]^[21],以减少因语言、文化和种族不同而产生的偏差^[23-29]。

2 分型

典型AD临床诊断应符合海马型遗忘综合征的临床特征^[3,4],即记忆功能逐渐的进行性减退超过6个月,并具有确定的AD特异性情景记忆测试海马遗忘综合征的客观证据,如编码测试控制的线索回忆^[23-26]。与AD诊断相同,典型AD临床诊断应在诊断参数上参考ADC标准(2014),以减少因语言、文化和种族不同而产生的偏差。

非典型AD不具备海马型遗忘综合征的临床特征。非典型AD包括找词困难变异型、后皮层变异型、额叶变异型等。混合型AD是在具备AD的临床和生物标志物证据同时,存在脑血管病或路易体病临床和生物标志物混合病理学证据^[3,4]。

需要说明的是NIA-AA标准(2011)对于AD的临床诊断已有很好的诊断准确性^[3],结合本土化认知参数和MRI显示内侧颞叶萎缩视觉评分标准,可以满足我国典型AD临床诊断的现实需求。虽然脑脊液 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)₁₋₄₂浓度降低和tau蛋白浓度升高结合对AD诊断具有90%~95%的敏感性和90%的特异性^[30,31],但目前尚无统一的单一指标含量或两个指标比值的常模或异常分界值,检测方法差异会影响诊断分界值。即使是相同检测方法,也会存在不同实验室检测结果的较大差异。因此,AD诊断应该结合临床考虑,并考虑到混杂因素,AD生物标志物不能用作独立检

测^[4]。¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET)和¹¹C 匹斯堡复合物正电子发射断层扫描(PiB-PET)分别对预测 MCI 进展为 AD 都具有潜在价值^[32],在预测 AD 转化方面具有理想的敏感性,但存在特异性低的问题(<50%)^[33,34],限制了其在 MCI 阶段的使用。加上检测成本高,我国绝大多数医院技术条件有限,本共识不推荐在 AD 临床诊断中常规检测。

3 分期

根据 AD 发生、发展、恶化不同阶段的临床特征,采用以临床症状为核心特征,参考临床痴呆评定(clinical dementia rating, CDR)、认知水平(mini-mental state examination, MMSE)和疾病持续时间(年)等信息,经专家共识小组会议讨论制订 AD 临床分期标准[JCG 标准(2017),表 3]^[12,14],以判断 AD 早期(或初始期)、中期(或进展期)和晚期(或恶化期),指导辨证施治。

4 治疗

4.1 方案 根据 AD 证候演变的阶段性特征,在

既往研究基础上^[14,16],JCG 制订以证候演变为引导的 AD 分期辨证施治序贯方案[JCG 方案(2017),表 4]^[9,35-42]。AD 早期病情初始,常见髓海渐空、脾肾两虚证、气血亏虚证;中期病情进展,以痰浊蒙窍、瘀阻脑络、心肝火旺并现和交叉为主;晚期病情恶化,呈现虚极和毒盛^[11,12,14]。采用 JCG 方案(2017)或基于症状权重的定量标准如痴呆证候要素量表进行证候判定^[12,13]。AD 早期以肾虚为主,应以补肾为原则;中期呈现痰瘀火并现,应化痰、祛瘀、泻火交替或并行;晚期因痰、瘀、火日久而化生毒浊所致,虚极毒盛,形神衰败,需补肾固元,解毒化浊^[17-20]。

4.2 管理

4.2.1 补肾是最基本的治疗原则 分期辨证施治是治疗 AD 的一般原则,补肾则是最基本的治疗原则,应贯穿于整个病程中^[14]。脑为“髓海”,又为“元神之府”^[43]，“元神”指人的精神意识思维活动,脑主元神(记忆古今,应对万物)、司知动(知觉、运动)^[44]、御众神(心藏神、肝藏魂、肺藏魄、脾藏意、肾藏志)、统情志(心在志为喜、肝在志为怒、肺在志为忧、脾在志为

表 1 AD 痴呆核心临床标准 [NIN-AA 标准(2011)]

一	很可能 AD 痴呆核心临床标准:符合痴呆的诊断标准,并且具备以下特征 ¹
1	隐袭起病。症状逐渐发生几个月或几年,而不是突然发生几小时或几天
2	报告或观察明确有认知恶化病史
3	病史和检查证实早期的和最显著的认知损害具以下分类之一 3.1 遗忘症状:这是 AD 痴呆最常见的表现,包括学习和回忆最近所获信息的损害,还应具备至少一个其他认知领域的认知功能损害的证据。 3.2 非遗忘症状:(1)语言障碍:最突出的损害是找词困难,也应该有其他认知领域损害。(2)视空间障碍:最突出的损害是空间认知损害,包括物体失认、面孔失认、视觉图像组合失认和失读,也应该有其他认知领域损害。(3)执行功能障碍:最突出的损害是推理、判断和解决问题的损害,也应该有其他认知领域损害
4	排除标准(不应诊断为很可能 AD 痴呆的情形)*:(1)伴随实质性脑血管病,由与认知障碍的发生或恶化时间上相关的中风史确定;或存在多发性或广泛的梗塞或严重白质高信号;(2)除痴呆本身外的 DLB 核心特征;(3)bvFTD 的突出特征;(4)svPPA 或 nfvPPA/avPPA 的突出特征;(5)另一种并发的、活动性神经系统疾病或另一种并发的非神经系统合并症或使用可能对认知有重要影响的药物
二	增加很可能 AD 痴呆临床诊断的确定性水平
1	有认知衰退的病历记录 ² ,在符合很可能 AD 痴呆核心临床标准的人中,存在认知衰退的病历记录,增加了具有进行性加重病理过程的确定性,但并不特指增加 AD 病理生理学的确定性
2	携带一种致病性 AD 基因突变,在符合很可能 AD 痴呆的核心临床标准的人中,一种致病性 AD 基因突变(APP、PSEN1 或 PSEN2)的证据增加 AD 病理引起该病症的确定性。携带 ApoEε4 等位基因不具有足够的特异性
三	可能的 AD 痴呆核心临床标准:以下任何一种情况下,都可以诊断可能的 AD 痴呆 ³
1	非典型病程 符合 AD 痴呆认知损害性质的核心临床标准,但突然发病,或缺乏详细病史或客观认知测试证实的渐进性认知减退,或
2	存在其他病因 符合 AD 痴呆的所有核心临床标准,但有(1)伴随的脑血管病证据,通过时间与认知障碍发生或加重有关的卒中史或存在多发或广泛梗塞或严重白质高信号来定义;(2)AD 痴呆以外的 DLB 特征;(3)另一种神经系统疾病或非神经系统合并症或可能对认知有实质性影响的药物使用证据

注:APP:淀粉样前体蛋白;ApoE:载脂蛋白;DLB:路易体痴呆;PSEN1:早老素蛋白 1;PSEN2:早老素蛋白 2;bvFTD:行为变异型额颞叶痴呆;svPPA:语义变异型原发性进行性失语症;nfvPPA/avPPA:非流利型/语法缺失变异型原发性进行性失语症;NINCDS-ADRDA:美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所—阿尔茨海默病及相关疾病学会。* 为本文作者修饰语,括号内为原文翻译语。1. 符合 NINCDS-ADRDA(1984)“很可能 AD”标准的所有患者将符合本文提到的很可能 AD 痴呆的现行标准。2. 认知衰退的病历记录定义为:病历记录有知情者提供的信息和正式神经心理学评估或标准化精神状态检查背景下的认知测试的连续评估,证明存在进行性认知衰退。3. 符合 NINCDS-ADRDA(1984)“可能的 AD”标准的诊断不一定符合本标准中可能的 AD 痴呆的诊断,需要重新评估脑髓赖肾之精气

表2 阿尔茨海默病操作性诊断标准 [ADC 标准(2014)]

序号	标准	评估和检查	参数
1	早期显著的记忆减退,且逐渐进展超过6个月	病史:经询问、报告或观察证实	
2	早期显著的情景记忆损害和至少1个其他领域损害的客观证据	记忆:HVLT $\leq$ 15.5/36 min; 视空间:TMT-A $\geq$ 98.5/150 s; 执行:TMT-B $\geq$ 188.5/300 s; 语言:BNT-30 $\leq$ 22/30 min	
3	总体认知功能受损	认知:MMSE $\leq$ 26/30分(教育调整值)	文盲 $\leq$ 22/30分 小学 $\leq$ 23/30分 中学 $\leq$ 24/30分 大学 $\leq$ 26/30分
4	干扰了工作或日常活动的能力	功能:ADL $\geq$ 16/56分	轻度 $\geq$ 16/56分 中度 $\geq$ 25/56分 重度 $\geq$ 30/56分
5	具备AD病理或其他生物标志之一	MRI示海马体积缩小(HVR $\leq$ 1.98 cm ³ ,左右测定值)或内侧颞叶萎缩(MTA $\geq$ 1.50分,年龄调整值); PET示包括后扣带回和楔前叶皮层在内的颞顶叶联合区域FDG代谢下降和(或) $A\beta$ 示踪剂滞留增加; CSF中 $A\beta_{42}$ 降低或t-tau/p-tau增加或tau/ $A\beta_{42}$ 比值 $\geq$ 1.15; AD常染色体显性突变(如PSEN1、PSEN2或APP)	左侧HV $\leq$ 2.28 cm ³ 右侧HV $\leq$ 2.63 cm ³ 年龄50~64 $\geq$ 1.0分 年龄65~74 $\geq$ 1.5分 年龄75~84 $\geq$ 2.0分 年龄85以上 $>$ 2.0分
6	排除标准	可逆原因:代谢、激素、感染、中毒及药物滥用,自身免疫; 其他病因:VaD或DLB或FTD/PPA,其他精神障碍或重度情感障碍	维生素B ₁₂ /叶酸;高同型半胱氨酸;甲功;艾滋/梅毒;酒精依赖;脑脊液检查;APP/PSEN1/PSEN2基因突变;APOE4基因型

注:ADL:日常生活活动量表;BNT:波士顿命名测试;DLB:路易体痴呆;CSF:脑脊液免疫检查;FTD:额颞叶痴呆;HV:海马体积;HVLT:霍普金斯词语学习测试;MMSE:简易精神状态检查;MRI:核磁共振成像,结构MRI检测灰质、白质和脑脊液中的组织变化;MTA:内侧颞叶萎缩;TMT:连线测试;PPA:原发性进行性失语;PSEN:早老素基因;VaD:血管性痴呆

表3 阿尔茨海默病临床分期标准 [JCG 方案(2017)]

病期	序号	项目
早期(初始期)	1	具备记忆减退和(或)其他认知领域症状之一:忘失前后/混淆时空;不识熟人/难辨常物;欲言无词/指物难名;迟疑退缩/性格改变
	2	临床痴呆评定为轻度(CDR 0.5-1.0)
	3	认知功能轻度损害(MMSE21-26)
	4	病程大约6年
中期(进展期)	1	具备情绪、精神、行为症状之一:急躁易怒/抑郁淡漠;妄闻妄见/妄思离奇;多梦早醒/无欲无语;迷路走失/言辞不清
	2	临床痴呆评定为中度(CDR 2.0)
	3	认知功能中度损害(MMSE11-20)
	4	病程大约4年
晚期(恶化期)	1	具备较重的精神、行为和生理机能症状之一:神意如寐(迷蒙昏睡/寤寐颠倒);形神失控(激越攻击/躁扰不宁);知动失司(便溺失禁/肢体失用);虚极风动(躯体蜷缩/肢颤痲痉)
	2	临床痴呆评定为重度(CDR 3.0)
	3	认知功能重度损害(MMSE $\leq$ 10)
	4	病程大约3年

注:在任何阶段,1+2或3或4即可判定

思、肾在志为恐)。元神为脑髓所养,不断补充,肾精不足,脑髓渐空,则元神失养。中药补肾可以生精化髓

养神,不仅改善AD患者记忆等核心症状,还可以治疗不寐、少气多汗、食少便溏、夜尿频多等躯体症状。

表4 阿尔茨海默病序贯治疗方案 [JCG 方案(2017)]

病期	证候	辨证规范(具备以下症状组合之一)	治法	方剂
早期(初始期)	髓海渐空	脑转耳鸣,脘酸眩冒;动作缓慢,懈怠安卧;两目昏花,发脱齿摇;舌瘦淡红,脉沉细	滋补肝肾,生精养髓	七福饮加龟鹿二仙胶 ^[35,36]
	脾肾两虚	食少纳呆,腹胀便溏;腰膝酸软,夜尿频多;畏寒肢冷,多虑易惊;舌胖齿痕,脉缓尺弱	温补脾肾,养元安神	还少丹 ^[37]
	气血不足	神疲倦怠,少气懒言;淡漠退缩,多梦易惊;善愁健忘,心悸汗出;舌淡苔白,脉细无力	补益健脾,养血安神	归脾汤加減 ^[38]
中期(进展期)	痰浊蒙窍	痰多体胖,无欲无语;抑郁淡漠,多梦早醒;亲疏不辨,洁秽不分;苔黏腻浊,脉弦而滑	化痰开窍,通阳扶正	洗心汤 ^[39]
	瘀阻脑络	反应迟钝,行走缓慢;妄思离奇,梦游离;偏瘫麻木,言蹇足软;舌紫瘀斑,脉细而涩	活血化痰,通窍醒神	通窍活血汤加味 ^[40]
	心肝火旺	急躁易怒,头痛耳鸣;妄闻妄见,谵语妄言;噩梦难寐,喊叫异动;舌红或绛,脉弦而数	清肝泻火,安神定志	天麻钩藤饮加味 ^[41]
晚期(恶化期)	毒盛虚极	迷蒙昏睡,寤寐颠倒;激越攻击,谵语妄言;便溺失禁,肢体失用;躯体蜷缩,肢颤痫痉	解毒通络,补肾固元	黄连解毒汤加遗忘双治丹 ^[9,42]

4.2.2 早期、联合、长期规范治疗 AD 是一种慢性进行性疾病,应早发现、早诊断、早治疗。早期病情较轻,单一疗法通常可以改善症状。中期病情进展,常需多法联用,如补肾法基础上加化痰、祛瘀、泻火等治法。晚期生理机能衰竭,更要多法联用,消补兼施,解毒化浊,补肾固元。此外,AD 又是一种进行性复杂性疾病,需要长期治疗。既往研究发现,中药治疗效益通常在 12 个月或更长时间之后出现^[18,20]。对于中晚期 AD 患者,单一中药疗效不佳时,可以考虑联合胆碱酯酶抑制剂和(或)谷氨酸受体拮抗剂治疗^[17-20]。与任何疾病治疗一样,长期治疗需监测药物的不良反应。

4.2.3 精神行为症状的处理原则 AD 患者出现精神行为症状应首先考虑非药物治疗,如不能缓解,可增加清肝泻火解毒药物及其剂量^[45,46],如仍不能缓解,可考虑联合相关中成药治疗。以淡漠、抑郁、早醒等症状为主者,加逍遥散或加味逍遥丸或乌灵胶囊^[47];以急躁、易怒、入睡困难等症状为主者,加高剂量银杏叶提取物 EGb761 或天智颗粒^[48-51];出现激越、攻击、躁扰不宁等行为症状时,加礞石滚痰丸等^[52]。如上述治疗仍无法缓解,再考虑联合非典型抗精神病药物治疗^[53,54],但不宜长期(>12 周)使用,否则会加重认知损害和增加死亡风险^[55-57]。使用安眠药和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂时间不宜过长,以免增加骨折和死亡的风险^[58-60]。

4.2.4 日常生活行为的干预策略 长期坚持体育锻炼、地中海饮食、社交活动等有益于早期 AD 患者

的认知功能改善^[61-66]。概括称为“五个一”策略,即每天至少一次阳光下快步行走(不少于 3 000 米或 5 000 步)或其他适宜运动如太极拳或八段锦(时间不少于 30 min);每天至少一顿地中海饮食;每天至少一次亲友互动和每周至少一次社交活动;每天至少一次智力活动;每天至少一杯新鲜绿茶(多次频饮,1 000 mL 左右,下午 2 点后及胃寒不适者慎用)。

本共识仅代表联合共识小组的观点,是基于目前可获得证据指导实践的一般原则,对规范中医/中西医结合诊治 AD 有一定的参考价值。本共识所涉及的 AD 诊疗技术和知识理论具有可及性,适用于配置神经心理学检测和 MRI 冠状位扫描以及中医/中西医结合医疗服务的医院使用。由于本共识的支持证据质量较低,偏倚风险较大,本共识尚需进一步高质量研究证据的支持,以资修改和完善。

阿尔茨海默病中医诊疗联合共识小组:

执笔人:田金洲 时 晶

全文审阅专家:解恒革 秦 斌 樊东升 王鲁宁

参加讨论的共识小组专家:田金洲(北京中医药大学东直门医院脑病科),黄燕(广东省中医院脑病科),解恒革(中国人民解放军总医院南楼神经科),王新平(天津市环湖医院神经内科),樊东升(北京大学第三医院神经内科),赵建军(长春中医药大学附属医院脑病科),秦斌(卫生部北京医院神经内科),闫咏梅(陕西中医药大学附属医院脑病科),李小刚(北京大学第三医院神经内科),林亚明(云南省中医院脑病科),张玉莲(天津中医药大学第二附属医院脑

病科),张云云(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科),杨东东(成都中医药大学附属医院脑病科),时晶(北京中医药大学东直门医院脑病科),王鲁宁(中国人民解放军总医院南楼神经科)。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015[EB/OL]. <http://www.worldalzreport2015.org/>.
- [2] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(3): 332-384.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Kua EH, Ho E, Tan HH, et al. The natural history of dementia[J]. *Psychogeriatrics*, 2014, 14(3): 196-201.
- [6] Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD[J]. *Neurology*, 2001, 57(3): 489-495.
- [7] 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.
- [8] 明·张介宾著. 景岳全书(上册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1961: 573-578.
- [9] 明·陈士铎著. 石室秘录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 158-159, 357-358.
- [10] 傅仁杰. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)[J]. *中医杂志*, 1991, 32(2): 57.
- [11] 龙子弋, 田金洲, 时晶, 等. 痴呆的证候分型研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 4(10): 28-35.
- [12] 倪敬年, 时晶, 魏明清, 等. 中药临床试验中的痴呆分期及辨证标准[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2): 452-454.
- [13] Shi J, Tian J, Long Z, et al. The pattern element scale: a brief tool of traditional medical subtyping for dementia[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 460562.
- [14] 张伯礼, 薛博宇主编. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 122-128.
- [15] Tian J, Shi J, Zhang XK, et al. Herbal therapy: a new pathway of the treatment for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2010, 2(5): 30-33.
- [16] Tian J, Shi J, Li T, et al. Efficacy and safety of an herbal yherapy in patients with amnesic mild cognitive impairment: a 24-week randomized phase III trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017: 4251747.
- [17] Zhang XK, Shi J, Li T, et al. A combination therapy: promising rationale for Alzheimer's disease[J]. *J Case Rep*, 2016, 6(3): 455-458.
- [18] Shi J, Ni JN, Wei MQ, et al. Adding Chinese herbal medicine to conventional therapy brings cognitive benefits to patients with Alzheimer's disease: a retrospective analysis[J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2017, 17(1): 533-540.
- [19] Shi J, Zhang XK, Wei MQ, et al. A combinatory therapy continuously improves memory in a case of probable Alzheimer's disease with head trauma for nearly two years[J]. *Int J Neurol Neurother*, 2016, 3(6): 62-65.
- [20] Wei MQ, Shi J, Zhang XK, et al. A case of Alzheimer's disease was kept relative stable with sequential therapy for eight years[J]. *World J Neuroscience*, 2017, 7(2): 209-221.
- [21] 田金洲主编. 中国痴呆诊疗指南[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 18.
- [22] 国家中医药管理局医政司. 24个专业104个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2012: 540-543.
- [23] 田金洲, 时晶, 魏明清, 等. 阿尔茨海默病临床诊断标准的中国化[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012: 4(10): 1-6.
- [24] 张立苹, 田金洲, 时晶, 等. 轻度认知损害海马结构MR定量与波谱的研究[J]. *实用放射学杂志*, 2011, 27(6): 823-829.
- [25] Tian J, Shi J, Wei M, et al. Diagnostic accuracy of the operational criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease (Beijing version)[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(4): 724-725.
- [26] 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: 71–81.
- [27] Shi J, Tian J, Wei M, et al. The utility of the Hopkins Verbal Learning Test (Chinese version) for screening dementia and mild cognitive impairment in a Chinese population[J]. BMC Neurology, 2012, 7(12): 136–141.
- [28] 时晶, 田金洲, 解恒革, 等.《中国血管性轻度认知损害诊断指南》中的几个关键问题[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(47): 3779–3781.
- [29] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 中国简短认知测试在痴呆诊断中的应用指南[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(37): 2945–2959.
- [30] de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(3): 240–246.
- [31] Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type[J]. Arch Neurol, 2009, 66(5): 638–645.
- [32] Zhang S, Han D, Tan X, et al. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(2): 185–198.
- [33] Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with PET biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66877.
- [34] Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, et al. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias[J]. J Nucl Med, 2011, 52(8): 1210–1217.
- [35] 明·张介宾著. 景岳全书(下册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1961: 981.
- [36] 明·王三才著. 医便[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 56–57.
- [37] 宋·洪遵著. 洪氏集验方[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 5.
- [38] 明·薛己著. 正体类要[M]. 上海: 上海卫生出版社, 1957: 5.
- [39] 明·陈士铎著. 辨证录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 242.
- [40] 清·王清任著. 医林改错[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2015: 20–23.
- [41] 胡光慈著. 中医内科杂病证治新义[M]. 成都: 四川人民出版社, 1958: 7–10.
- [42] 唐·王焘著. 外台秘要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 72.
- [43] 明·李时珍著. 本草纲目[M]. 北京: 中国古籍出版社, 1997: 824–825.
- [44] 清·裘庆元著. 三三医书(医易一理)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 560–561.
- [45] 田金洲主编. 王永炎院士查房实录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 95–101.
- [46] 马洪明, 高兴慧, 田金洲. 平肝清心安神法治疗阿尔茨海默病伴精神症状的临床经验[J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 45–48.
- [47] 李红艳, 侯玉立, 何艳茹. 乌灵胶囊治疗失眠疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9): 1367–1372.
- [48] Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg[J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(6): 716–723.
- [49] Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014, 29(10): 1087–1095.
- [50] Hyde AJ, May BH, Dong L, et al. Herbal medicine for management of the behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis[J]. J Psychopharmacol, 2017, 31(2): 169–183.
- [51] 王保和, 车彦忠, 丁怀莹. 天智颗粒治疗血管性痴呆的 Meta 分析[J]. 中国药物评价, 2015, 32(6): 366–369.
- [52] 潘振山, 杜景霞. 礞石滚痰丸联合利培酮片治疗精神分裂症 40 例临床研究[J]. 河北中医, 2015, 37(7): 1068–1069.
- [53] Rocca P, Marino F, Montemagni C, et al. Risperidone, olanzapine and quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: preliminary findings from a naturalistic, retrospective study[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2007, 61(6): 622–629.
- [54] Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial[J].

- Am J Psychiatry, 2008, 165(7): 844 – 854.
- [55] 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.
- [56] Saarelainen L, Tolppanen AM, Koponen M, et al. Risk of death associated with new benzodiazepine use among persons with Alzheimer disease: a matched cohort study [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(4): 583 – 590.
- [57] O'Brien JT, Holmes C, Jones M, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology[J]. J Psychopharmacol, 2017, 31(2): 147 – 168.
- [58] Puranen A, Taipale H, Koponen M, et al. Incidence of antidepressant use in community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease: 13-year follow-up[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2017, 32(1): 94 – 101.
- [59] Torvinen-Kiiskinen S, Tolppanen AM, Koponen M, et al. Antidepressant use and risk of hip fractures among community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2017, 32(12): 107 – 115.
- [60] Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, et al. Risk of head and traumatic brain injuries associated with antidepressant use among community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a nationwide matched cohort study [J]. Alzheimers Res Ther, 2017, 9(1): 59 – 63.
- [61] Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, et al. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(8): 666 – 668.
- [62] Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61483.
- [63] Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, et al. Mediterranean diet and cognitive health: initial results from the hellenic longitudinal investigation of ageing and diet [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182048.
- [64] Hughes TF, Flatt JD, Fu B, et al. Engagement in social activities and progression from mild to severe cognitive impairment: the MYHAT study[J]. Inter Psy, 2013, 25(4): 587 – 595.
- [65] Wang C, Yu JT, Wang HF, et al. Non-pharmacological interventions for patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials of cognition-based and exercise interventions [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 42(2): 663 – 678.
- [66] Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE, et al. The impact of tai chi on cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. J Alter Com Med, 2014, 20(5): 10 – 11.
- (收稿: 2018 – 01 – 16 修回: 2018 – 03 – 28)
- 责任编辑: 邱 禹