

阿尔茨海默病的诊疗规范(2020 年版)

国家卫生健康委办公厅



扫一扫下载指南原文

1 概述

阿尔茨海默病是一种起病隐袭、呈进行性发展的神经退行性疾病,临床特征主要为认知障碍、精神行为异常和社会生活功能减退。一般在 65 岁以前发病为早发型,65 岁以后发病为晚发型,有家族发病倾向被称为家族性阿尔茨海默病,无家族发病倾向被称为散发性阿尔茨海默病。据世界卫生组织报告,目前全球约有 5000 万人患有痴呆症,其中阿尔茨海默病是最常见的类型。阿尔茨海默病可能的危险因素包括:增龄、女性、低教育水平、吸烟、中年高血压与肥胖、听力损害、脑外伤、缺乏锻炼、社交孤独、糖尿病及抑郁障碍等。

2 病理、病因及发病机制

阿尔茨海默病患者大脑的病理改变呈弥漫性脑萎缩,镜下病理改变以老年斑、神经原纤维缠结和神经元减少为主要特征。老年斑中心是 β 淀粉样蛋白,神经原纤维缠结的主要组分是高度磷酸化的微管相关蛋白,即 tau 蛋白。在阿尔茨海默病的发病中,遗传是主要的因素之一。目前确定与阿尔茨海默病相关的基因有 4 种,分别为淀粉样前体蛋白基因、早老素 1 基因、早老素 2 基因和载脂蛋白 E 基因。其中,前 3 种基因的突变或多态性与早发型家族性阿尔茨海默病的关系密切,载脂蛋白 E 与散发性阿尔茨海默病的关系密切。目前比较公认的阿尔茨海默病发病机制认为 β 淀粉样蛋白的生成和清除失衡是神经元变性和痴呆发生的始动因素,其可诱导 tau 蛋白过度磷酸化、炎症反应、神经元死亡等一系列病理过程。同时,阿尔茨海默病患者大脑中存在广泛的神经递质异常,包括乙酰胆碱系统、单胺系统、氨基酸类及神经肽等。

3 临床特征与评估

3.1 临床特征 一般将阿尔茨海默病患者的症状

分为“ABC”三大类。A(activity)是指生活功能改变:发病早期主要表现为近记忆力下降,对患者的一般生活功能影响不大,但是从事高智力活动的患者会出现工作能力和效率下降。随着疾病的进展,工作能力的损害更加突出,同时个人生活能力受损的表现也越发明显。在疾病晚期,患者在包括个人卫生、吃饭、穿衣和洗漱等各个方面都需要完全由他人照顾。B(behavior)是指精神和行为症状:即使在疾病早期,患者也会出现精神和行为的改变,如患者变得主动性缺乏、活动减少、孤独、自私、对周围环境兴趣减少、对周围人较为冷淡,甚至对亲人也漠不关心,情绪不稳、易激惹。认知功能的进一步损害会使精神行为症状恶化,可出现片断的幻觉、妄想(多以被偷窃和嫉妒为主);无目的的漫游或外走;睡眠节律紊乱,部分患者会出现昼夜颠倒情况;捡拾收藏废品;可表现为本能活动亢进,如性欲抑制、过度进食;有时可出现激越甚至攻击行为。C(cognition)是指认知损害:阿尔茨海默病的神经认知损害以遗忘为先导,随后会累及几乎所有的认知领域,包括计算、定向、视空间、执行功能、理解概括等,也会出现失语、失认、失用。

3.2 临床评估 如果怀疑患者存在痴呆的可能,建议对患者进行以下评估:

3.2.1 完整的体格检查,包括神经科检查。

3.2.2 精神状况检查。

3.2.3 认知测评 认知功能筛查(简易智能精神状态检查量表或蒙特利尔认知评估量表)、生活能力评估、痴呆严重程度评估、认知功能的总体评估,以及专门针对某个特定认知维度的评估如记忆力评估(霍普金斯词语学习测验修订版)、语言能力评估(波士顿命名测验)、注意力/工作记忆评估(数字广度测验)、视觉空间能力评估(画钟测验)、执行功能评估(连线测验)等。

3.2.4 实验室检查 除常规生化项目(应包括同型半胱氨酸)外,应重点排除甲状腺功能异常、维生素B₁₂及叶酸缺乏、贫血、神经梅毒等可能会影响认知功能的躯体疾病。

3.2.5 脑电图 用于除外克-雅病等。

3.2.6 脑影像 推荐磁共振成像(包括海马相)除外脑血管病变及明确脑萎缩程度,亦可考虑通过氟脱氧葡萄糖-正电子发射断层成像反映大脑不同部位的代谢水平。

3.2.7 阿尔茨海默病生物标志物检查 正电子发射断层成像扫描显示 β 淀粉样蛋白或Tau 成像阳性。脑脊液中 β 淀粉样蛋白42 蛋白水平下降,总Tau 蛋白和磷酸化Tau 蛋白水平升高。遗传学检查也可进行基因突变的检测。

4 诊断及鉴别诊断要点

阿尔茨海默病的诊断要点为:①起病隐袭,进行性加重,出现工作及日常生活功能的损害;②以遗忘为主的认知损害,同时还有非遗忘领域如语言功能、视空间、执行功能等的进行性损害;③出现人格、精神活动和行为的异常改变。同时,在做出阿尔茨海默病诊断前,须排除其他常见的老年期神经与精神障碍,如谵妄、老年期抑郁障碍、老年期精神病、中枢神经系统感染及炎症、血管性认知损害和变性病如路易体痴呆、额颞叶痴呆等。

5 治疗原则与常用药物

5.1 治疗原则 阿尔茨海默病的治疗原则包括:①尽早诊断,及时治疗,终身管理。②现有的抗阿尔茨海默病药物虽不能逆转疾病,但可以延缓进展,应尽可能坚持长期治疗。③针对痴呆伴发的精神行为症状,非药物干预为首选,抗痴呆治疗是基本,必要时可使用精神药物,但应定期评估疗效和副作用,避免长期使用。④对照料者的健康教育、心理支持及实际帮助,可改善阿尔茨海默病患者的生活质量。

5.2 改善认知的药物

5.2.1 胆碱酯酶抑制剂 ①多奈哌齐:通过竞争性和非竞争性抑制乙酰胆碱酯酶,从而提高神经元突触间隙的乙酰胆碱浓度。可每日单次给药。常见的副作用包括腹泻、恶心、睡眠障碍,较严重的副作用为心动过缓。多奈哌齐的推荐起始剂量是5 mg/d,对药物较敏感者,初始剂量可为2.5 mg/d,1 周后增加至5 mg/d,1 个月后剂量可增加至10 mg/d。如果能耐受,尽可能用10 mg/d 的剂量,使用期间应定期

复查心电图。②卡巴拉汀:属氨基甲酸类,能同时抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶。日剂量大于6 mg 时,其临床疗效较为肯定,但高剂量治疗时,不良反应也相应增多。目前卡巴拉汀的透皮贴剂已经上市,使该药物使用更加方便。

5.2.2 谷氨酸受体拮抗剂 美金刚作用于大脑中的谷氨酸-谷氨酰胺系统,为具有中等亲和力的非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸拮抗剂。用法为初始剂量5 mg,第2 周加量至10 mg、第3 周加量至15 mg、第4 周加量至20 mg,每日1 次,口服。对肾功能有损害的患者,美金刚剂量应酌减。

对中度或中重度的阿尔茨海默病患者,使用1 种胆碱酯酶抑制剂和美金刚联合治疗可以获得更好的认知、日常生活能力和社会功能,改善精神行为症状。2019 年11 月2 日,国家药品监督管理局有条件批准了甘露特钠胶囊用于治疗轻度至中度阿尔茨海默病。

5.3 针对精神行为症状的非药物干预 针对精神行为症状的非药物干预强调以人为本。采用非药物干预措施可促进和改善功能,促进社会活动和体力活动,增加智能刺激,减少认知问题、处理行为问题,解决家庭冲突和改善社会支持。面向患者的非药物干预方法有环境治疗、感官刺激治疗、行为干预、音乐治疗、舒缓治疗、香氛治疗、认可疗法、认知刺激治疗等多种形式。面向照料者的支持性干预同等重要。制定和实施非药物干预技术时尤其应注意个体化特点。

5.4 针对精神行为症状的药物治疗

5.4.1 抗精神病药 主要用于控制严重的幻觉、妄想和兴奋冲动症状。抗精神病药使用应遵循“小剂量起始,根据治疗反应以及不良反应缓慢增量,症状控制后缓慢减量至停药”的原则使用。常用的药物包括利培酮、奥氮平、喹硫平等。

利培酮起始剂量0.25~0.50 mg/d,最大剂量2 mg/d,分1~2 次给药;奥氮平1.25~2.50 mg/d,最大剂量10 mg/d,分1~2 次给药;喹硫平12.5 mg/d,最大剂量200 mg/d,分1~3 次给药。对于高龄(通常为85 岁以上)老人,可选择推荐剂量的1/2 作为起始剂量。

5.4.2 抗抑郁药 主要用于治疗抑郁、轻度激越和焦虑。常用的药物如曲唑酮(25~100 mg)、舍曲林(25~100 mg)、西酞普兰(10~20 mg,要注意QTc 间期)、米氮平(7.5~30 mg)等。

5.4.3 心境稳定剂 可缓解冲动和激越行为等症状。常用药物如丙戊酸钠(250~1000 mg)。

6 疾病管理

随着阿尔茨海默病早期诊断和治疗以及总体医疗保健水平的提高,患者的生存时间在逐渐延长。阿尔茨海默病的长程管理,既需要专科医生(精神科/神经科)的指导,也需要老年科医生的支持,更需要社区卫生人员、长期照护机构医护人员的密切配合。阿尔茨海默病患者在不同病期需要解决不同的问题,如语言及运动康复、针对吞咽困难的物理治疗、营养支持、排便训练等,不仅不同专业人员之间需要很好地沟通协调,不同机构间也应该做到医疗信息共享,以便为阿尔茨海默病患者提供连续服务。

《精神障碍诊疗规范(2020年版)》编写专家组名单

组长:陆 林 于 欣

副组长:李凌江 王高华 王 刚 李 涛

孙洪强 赵 敏

成员:(按姓氏拼音排序)

曹庆久 陈 珏 杜亚松 方贻儒 郭万军
郝 伟 胡 建 贾福军 李 冰 李雪霓
陆 峥 刘 靖 刘铁榜 马现仓 潘成英
施慎逊 时 杰 司天梅 孙 伟 孙新宇
唐向东 王希林 王向群 王小平 王学义
王育梅 王 振 魏 镜 许秀峰 闫 俊
杨甫德 于恩彦 张克让 张 宁 赵靖平
赵旭东 郑 毅

学术秘书:孙艳坤 孙 伟 范滕滕 谢 飞

钟 娜 李 伟

摘自医政医管局国卫办医函〔2020〕945号文件

(上接第3页)

综上所述,在“新医科”背景下,需要培养能够运用交叉学科知识解决医学领域前沿问题的创新型复合人才,临床-科研复合型肿瘤学研究生是肿瘤防治及其研究领域的后备军。全面开展多学科交叉教学,不仅有利于肿瘤学研究生的专业知识扩充,提高其创新能力,更利于加强肿瘤学学科人才队伍的建设,促进多学科知识的融合,更好地适应新医科建设。肿瘤学专业学位研究生的多学科交叉教学可阶段性采用以LBL为基础,结合CBL和PBL的综合教学模式。

参考文献

- 1 吴岩.新工科:高等工程教育的未来——对高等教育未来的战略思考[J].高等工程教育研究,2018,36(6):1-3.
- 2 顾丹丹,钮晓音,郭晓奎,等.“新医科”内涵建设及实施路径的思考[J].中国高等医学教育,2018,33(8):17-18
- 3 徐林林,谢小连,陈加祥.医学院校临床医学硕士研究生双导师制探索[J].基础医学教育,2016,18(7):590-592.
- 4 董超,杨润祥,李高峰,等.临床路径结合转化医学教学模式在研究生培养中的应用[J].昆明医科大学学报,2015,36(1):165-167.
- 5 董超,杨润祥,陶静楠,等.多学科协作的导师组制度在肿瘤学研究生培养中的初探[J].昆明医科大学学报,2015,36(4):168-170.
- 6 史朝晖,孙俊聪,刘大哈,等.多学科工作团队模式提高肿瘤学[J].中国高等医学教育,2013,28(2):128-129.
- 7 张婕,朱琳,杨新玲.肿瘤学住院医师规范化培训管理模式初探[J].继续教育,2015,29(3):28-29.
- 8 覃丽,朱能,李顺祥,等.基于多学科协作的复合型创新人才培养模式在药学教育中的实践与研究[J].中国教育技术装备,2016,30(18):90-92.
- 9 陈韶华,陈艳,沈水能,等.基于小组化以临床教学实践为主的浙江省住院医师规范化高级师资培训的探索与实践[J].全科医学临床与教育,2018,16(1):1-2.
- 10 Lucas S, Anthony D, Jamie P, et al. Puzzle-based versus traditional lecture: comparing the effects of pedagogy on academic performance in an undergraduate human anatomy and physiology II lab[J]. BMC Med Edu, 2015, 15(1):107.
- 11 周育夫,杨小迪,周瑞,等.肿瘤学课堂多模式教学法的应用[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(16):2454-2455.

(收稿日期 2020-06-24)

(本文编辑 蔡华波)