

阿尔茨海默病中西医结合诊疗中国专家共识

中国老年保健协会阿尔茨海默病分会 中国中药协会脑病药物研究专业委员会

通信作者:杜怡峰,山东第一医科大学附属省立医院,济南 250021, Email:du-yifeng@hotmail.com;解恒革,解放军总医院第二医学中心,国家老年疾病临床医学中心,北京 100853, Email:xiehengge@163.com;田金洲,北京中医药大学东直门医院,北京 100700, Email:jztian@hotmail.com

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型,严重危害中老年人身体健康。近年来 AD 现代诊治技术被不断探索并逐渐取得临床实效。中西医结合可充分结合中医和西医诊疗特点及优势,标本兼防兼治,进而取得积极的临床效果。因此,专家组在检索国内外 AD 临床试验文献和指南基础上,撰写 AD 中西医结合诊疗中国专家共识。基于循证医学证据,针对 AD 的中西医病因病理机制、诊断方法以及中西医防治等达成共识,旨在为 AD 的中西医结合诊疗提供指导方案。

【关键词】 阿尔茨海默病; 中西医结合; 诊疗; 专家共识

基金项目:山东省中西医结合专病防治项目(YXH2019ZXY008);科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0201808);山东省重点研发计划(重大科技创新工程)(2021LCZX03);国家重点研发计划(2022YFC2009900, 2022YFC2009905, 2023YFC3603200, 2023YFC3603201)

DOI:10.3760/ema.j.cn371468-20231225-00319

Chinese expert consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of Alzheimer's disease

Alzheimer's Disease Committee of Chinese Aging Well Association; Encephalopathy Drug Research Committee of China Association of Traditional Chinese Medicine

Corresponding author: Du Yifeng, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Email:du-yifeng@hotmail.com; Xie Hengge, Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Centre for Geriatric Disease, Beijing 100853, Email:xiehengge@163.com; Tian Jinzhou, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, Email:jztian@hotmail.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia, which seriously endangers the health of middle-aged and elderly people. In recent years, the modern diagnosis and treatment technology of AD has been continuously explored and gradually achieved clinical results. The combination of traditional Chinese medicine and Western medicine can fully utilize the characteristics and advantages of traditional Chinese medicine and Western medicine, and obtain positive clinical results. Therefore, on the basis of searching domestic and foreign AD clinical trial literatures and guidelines, we wrote a consensus of Chinese experts on the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease with integrated traditional Chinese and Western medicine. Based on evidence-based medicine, a consensus was reached on the etiological mechanism, diagnosis method and prevention and treatment of traditional Chinese and Western medicine for AD, aiming at providing guidance for the integrated diagnosis and treatment of traditional Chinese and Western medicine for AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; Integrated traditional Chinese and Western medicine; Diagnosis and treatment; Expert consensus

Fund programs: Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Program in Shandong Province (YXH2019ZXY008); The Brain Science and Brain-like Intelligence Technology Research Projects of China Ministry of Sciences and Technology (2021ZD0201808); Shandong Provincial Key Research and Development Program (2021LCZX03); National Key Research and Development Program of China (2022YFC2009900, 2022YFC2009905, 2023YFC3603200, 2023YFC3603201)

DOI:10.3760/ema.j.cn371468-20231225-00319

随着人口老龄化程度的进一步加剧,痴呆已成为严重威胁人类健康的重大社会问题。第七次全国人口普查数据结果显示,我国 60 岁及以上老年人口达到 2.64 亿,其中阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者约有 1 507 万,预计到 2050 年我国痴呆患者将达到 2 898 万人^[1],成为严重危害我国老年人群身体健康和影响社会可持续发展的重大疾病。

AD 是一种发生于老年和老年前期的神经系统退行性疾病^[2]。按照疾病发展进程,可将 AD 分为三个阶段:临床前 AD、AD 源性轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和 AD 源性痴呆。其中 MCI 是由认知正常转化为痴呆的重要阶段,约 15% MCI 患者在两年后发展为痴呆,约三分之一 MCI 患者在五年内发展为痴呆^[3]。因此,针对 AD 的早期预防、早期识别和早期治疗是重要的诊疗策略。近年来中西医结合的治疗措施因其可充分结合中医和西医特点及优势,标本兼防兼治而备受重视。

然而,目前以中西医结合诊治和预防 AD 的方案仍不规范。因此,我们联合中国老年保健协会阿尔茨海默病分会、中国中药协会脑病药物研究专业委员会等中西医领域的相关专家组成共识撰写小组,基于循证医学证据,针对 AD 的中西医定义和诊疗现状、病因及发病机制、中医病机、诊断方法以及中西医防治措施等达成共识,旨在为 AD 的中西医结合诊疗提供规范化的临床诊治方案。本共识根据改编版的推荐分级评估,制定与评价标准(GRADE)制定循证医学的证据级别和推荐等级标准。

AD 的中西医定义与诊疗现状

一、西医定义与诊疗现状

AD 是一种起病隐匿、进行性发展的神经系统退行性疾病,以认知功能损害为核心,并引起日常生活能力下降和精神行为症状。流行病学调查结果显示,我国 65 岁以上老年人中 AD 患病率约为 3.2%^[4]。而由于患者及家属对疾病认识不足、经济条件限制,及缺乏专科医生和记忆门诊等原因,目前我国 AD 的就诊率、诊断率和治疗率均较低,约有 70%~80% 的 AD 患者没有接受规范化治疗^[5]。因此,加强全民对 AD 的早期识别、规范临床医生的诊疗过程、拓展 AD 诊疗手段非常重要。

二、中医定义及诊疗现状

在中医学中没有“AD”这一疾病名称,根据其记忆减退、行动迟缓、定向不能、表情呆钝、失认失算等主要临床表现,可将 AD 归属于中医学“痴呆”范畴^[6],AD 源性 MCI 也可包含在“健忘”之中。中医以其未病先防、标本兼治、不良反应小等优点日益得到人们的重视。但目前中医对 AD 的诊疗仍然存在辨证标准不统一、遣方用药主观性大等问题,一定程度上影响了中医药治疗 AD 的临床研究与疗效评估,循证证据级别较低。

AD 的病因与发病机制

AD 发病机制极其复杂,涉及多种因素的相互作用。当前研究认为 AD 的发病机制主要与 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)异常沉积^[7]、tau 蛋白过度磷酸化^[8]有关,其他如氧化应激、炎症反应、胰岛素信号通路障碍、能量代谢障碍、线粒体功能紊乱、肠道菌群失调、突触损伤等^[9-11]也不同程度地参与其中。对于 AD 的发生发展机制仍需要更深入的探索。

家族性 AD 与遗传因素关系密切,位于 21 号染色体的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因、14 号染色体的早老素 1(presenilin 1, PS1)基因、1 号染色体的早老素 2(presenilin 2, PS2)基因的突变是导致家族性 AD 的主要致病原因。载脂蛋白 E(apolipoprotein, APOE) ϵ 4 等位基因与散发性 AD 的关系密切,携带一个或两个 ϵ 4 等位基因可使 AD 发病风险分别增加 3~4 倍或 9~15 倍^[12]。此外,年龄、性别、家族史、血管相关危险因素、生活行为方式等因素也与 AD 发病风险相关^[13]。尤其是可干预的痴呆危险因素的提出,明确了 AD 的全周期干预,包括早年受教育程度较低、中年听力受损、创伤性脑损伤、高血压、饮酒、肥胖、晚年吸烟、抑郁、社会孤立、缺乏体育锻炼、空气污染及糖尿病等^[14]。

AD 的中医病机

AD 的病位在脑,常累及多脏腑。基本病机为脑消髓减,神机失用。临床多表现为本虚标实、虚实夹杂的复杂证候^[15]。虚证可见肾虚证、心脾两虚证等,实证可见痰浊证、血瘀证及毒损脑络证,使神机

失用^[16]。脾虚多为 AD 的始动因素,因脾气亏虚,气血生化乏源,精无所充,脑不得养。肾虚也是 AD 的主要基础^[17],肾精亏则百病丛生,脑窍不充。临床上可出现单一证候、复合虚证、复合实证、虚实夹杂多种证型相兼,甚至可有三证、四证相兼。随着 AD 病程进展,痰浊证、火热证、血瘀证的比例升高,多为气滞血瘀证、痰浊阻窍证。至疾病晚期,毒损脑络则为主要病机。痰毒、湿毒、瘀毒、火毒等各种毒邪,易侵袭经络又损伤气血,加重髓减脑消。总体来说,肾精亏损为 AD 的基础,痰浊、血瘀、火热等则是疾病进展的影响因素^[18],AD 后期则主要以毒损脑络、脑消髓减为主要病机。

AD 的诊断方法

一、西医诊断

AD 痴呆临床诊断的“核心标准”^[19](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,缓慢进展。(2)报告或观察有明确的认知恶化病史。(3)在询问病史和检查中发现的早期、显著的认知损害属于遗忘症状或非遗忘症状。(4)符合排除标准。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,目前仍常规用于临床诊断 AD。

(一)临床评估

病史采集需仔细询问患者本人及其知情者,包括起病时间、起病形式、病程特点及临床症状。问诊时还要着重询问可能引起痴呆的其他疾病、服用的药物、危险因素及家族史等。体格检查对于痴呆的病因诊断具有重要价值,应充分结合一般生命体征检查与神经系统体格检查,为 AD 与其他可能引起痴呆的疾病鉴别提供可靠的线索与依据。

(二)神经心理学评估

AD 的神经心理学评估包括认知功能评估、日常和社会能力评估和精神行为症状群评估三个方面。

1. 认知功能评估:(1)总体认知功能评估:简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)是国内外应用最广泛的痴呆筛查工具。中文版 MMSE 更适用于中国人群,其敏感性为 79%,特异性为 74%。蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)涵盖的认知域较广泛,在筛

查 MCI 时具有高灵敏度(100%)和极好的特异性(87%)^[20]。(2)记忆功能评估:主要是对情景记忆的评估,包括听觉言语学习测试(auditory verbal learning test, AVLT)、韦氏记忆量表等。AVLT 是目前常用的对记忆进行综合评估的测试方法。该测试将语言学习分为即刻记忆、延迟回忆、延迟再认、前摄干扰和倒摄干扰,是一种有效的评估 AD 早期记忆力下降的心理测评工具。(3)语言功能评估:常用的语言功能评估有语言流畅性测试(verbal fluency test, VFT)和 Boston 命名测验等。其中, VFT 用于评估额叶功能和语义记忆,具有操作简便、灵敏度(85.6%~87.5%)和特异性(73.8%~93.4%)高等优点,被认为是早期识别 AD 的合适筛查工具。(4)执行功能评估:连线测试 B(trail making test-B, TMT-B)可用于执行功能的评估。中文版 TMT-B 在鉴别 AD 与认知正常人时有较好的灵敏度(83.3%)与特异度(91.8%)。另外, Stroop 测试也是常用的执行能力测试,其花费时间较短,尤其适用于在老年人和在神经心理学测试中容易感到疲劳的人群。(5)视空间和结构能力评估:画钟测试(clock drawing test, CDT)被广泛用于视空间能力评估, CDT 测试分数和定性分析在不同痴呆类型的鉴别诊断中可能是一种有用的辅助手段^[21]。连线测试 A(trail making test-A, TMT-A)常用于测评视空间能力和书写运动速度,中文版 TMT-A 识别 AD 与认知正常人的灵敏度为 77.8%,特异度为 92.0%。

2. 日常和社会能力评估:对日常功能的评估是诊断 AD 重要组成部分,应当根据本人和知情者的报告综合评估患者的日常生活能力。目前常用的评估量表为日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)包括两方面:基本日常生活活动能力(独立生活所必须的基本功能)和工具性日常生活活动能力(复杂的日常或社会活动能力)。社会活动功能量表和工具性日常生活能力量表涉及复杂的社会功能和日常活动,适用于评价临床症状较轻的患者。重度痴呆患者应选用 AD 协作研究重度患者日常生活能力量表进行评估。

3. 精神行为症状评估:精神行为症状群可见于认知功能障碍的不同时期,包括轻度行为损害与痴呆精神行为症状群(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)。主要表现为淡漠、易激惹、抑郁、幻觉、妄想、激越、脱抑制等。神经精神问卷(neuropsychiatric inventory, NPI)、汉密尔顿焦

虑量表、汉密尔顿抑郁量表可以作为评估量表^[22]。

推荐意见:(1) MMSE 可用于痴呆的筛查及认知水平变化的评估(I 级证据, A 级推荐)。MoCA 可用于 MCI 及轻度 AD 的筛查(II 级证据, B 级推荐)。(2) AVLT、VFT、TMT 及 CDT 用于单认知域测试,如记忆、语言、执行及视空间等主要认知领域(I 级证据, A 级推荐)。(3) ADL 用于 AD 患者日常生活能力的评估(I 级证据, A 级推荐)。(4) NPI 用于精神行为症状的评估(II 级证据, B 级推荐)。

(三) 实验室检查

1. 血液检查:(1) 一般检测:血液检查可以为病因诊断提供重要参考价值。建议对所有首诊患者进行以下血液学检测:红细胞沉降率、血脂血糖、全血细胞计数、电解质、肝肾功能、甲状腺功能、维生素 B12、叶酸、梅毒螺旋体、艾滋病病毒抗体等^[23],以排除其他原因如代谢、感染、中毒等导致的认知障碍。(2) AD 相关生物标志物检测:基于目前 AD 研究标准 ATN 框架,常用的血浆 AD 生物标志物包括 A β 42、A β 42/A β 40 比值、磷酸化 tau 蛋白(phosphorylated tau, p-tau) 181、p-tau217 等。其中,血浆 A β 42 浓度降低或 A β 42/A β 40 比值降低是协助诊断 AD 的指标,此外血浆 p-tau181、p-tau217 浓度可协助区分 AD 与非 AD 痴呆^[24]。

2. 基因检测:PS1、PS2 和 APP 基因是家庭性 AD 经典致病基因,另外研究发现 SORL1、ABCA7 和 TREM2 基因变异可能导致蛋白质异常翻译而致病^[25]。APOE ϵ 4 由 19 号染色体上的 APOE 基因编码,其与 A β 以高亲和力结合,且在晚发型 AD 患者中出现频率更高^[23]。此外,微管相关蛋白 Tau(microtubule associated protein tau, MAPT) 基因位点的多个错义突变、插入、缺失和剪接等变异可能与 AD 及额颞叶痴呆的发生有关^[26]。对具有明确家族史的病例、早发型病例及特殊临床表型的病例,根据临床表型对候选基因进行筛查有助于提高 AD 检出率。

3. 脑脊液检查:(1) 一般检测:对于痴呆患者建议进行腰椎穿刺检查,包括脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)常规、生化、细胞学、特殊抗体等,有助于明确病因,排除其他相关代谢、中毒、感染、免疫相关疾病。(2) AD 相关生物标志物检测:CSF 中的 A β 42 和 p-tau 是 AD 公认的生物标志物^[27-28]。CSF A β 42 浓度降低、A β 42/A β 40 比值降低和 p-tau 浓度升高有助于 AD 的诊断^[24],而 p-tau/A β 42 比值较独立的生物标志物更为可靠^[29]。此外,神经丝轻链蛋

白(neurofilament light chain, NFL)是神经轴突损伤的生物标志物,CSF 中 NFL 的水平在 AD 中显著升高,对 AD 也有一定的诊断价值^[30]。

推荐意见:(1) 血浆 A β 42 或 A β 42/A β 40 比值可以辅助 AD 的诊断(II 级证据, B 级推荐);血浆 p-tau217、p-tau181 可用于区分 tau 阳性与阴性,鉴别 AD 与非 AD 痴呆(II 级证据, A 级推荐)。(2) 有 AD 痴呆家族史患者应行基因检测(I 级证据, A 级推荐)。(3) CSF A β 42、A β 42/A β 40 比值、p-tau181、p-tau217 可用于 AD 诊断(I 级证据, A 级推荐)。

(四) 影像学检查

随着医学影像学的发展,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)等可用于显示解剖结构、评价脑功能和代谢、显示分子标志物等,已成为 AD 诊断与鉴别诊断的重要辅助检查手段。

1. 头颅 MRI:颅脑冠状位 MRI 显示典型 AD 患者的海马和内嗅皮质的体积减小^[31],临床上应用最广泛的内侧颞叶萎缩(medial temporal lobe atrophy, MTA)视觉评分可以评价海马萎缩程度。此外,AD 影像学评价还需综合考虑全脑皮质萎缩和脑白质改变程度。目前,采用多种脑成像技术的 MR 精神影像能够更深入探索脑结构和功能,为 AD 诊断提供客观的辅助评估技术。在 AD 患者中,MR 精神影像(91.7%)较常规 MRI(58.3%)可以检测到更多的典型脑萎缩^[32]。

2. ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG) PET:¹⁸F-FDG PET 可早期发现 AD 患者脑内葡萄糖代谢改变,可用于区分健康老年人和 AD,灵敏度和特异度分别为 96% 和 90%^[33]。典型 AD 患者的边缘系统和后部颞顶叶皮质代谢减低,随着疾病进展可逐渐扩散至全脑区域。

3. 淀粉样蛋白 PET:淀粉样蛋白 PET 示踪剂可与脑内 A β 结合,通过 PET 成像显示脑内 A β 沉淀的水平和部位,可作为 AD 早期诊断的可靠影像学手段,在体检测 AD 患者 A β 沉积的灵敏度和特异度可分别达到 96% 和 100%^[34]。AD 患者的淀粉样蛋白 PET 主要表现为额颞顶枕叶皮质示踪剂显著滞留^[35]。目前常用的示踪剂包括¹¹C-匹兹堡复合物 B(Pittsburgh compound B, PIB)和¹⁸F 标记的淀粉样蛋白示踪剂(¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-florbetaben 以及¹⁸F-flutemetamol)等。

4. tau PET:tau PET 示踪剂可与脑内异常折叠

的 tau 蛋白相结合,从病理学角度评估 AD 病情严重程度^[36]。对 AD 患者进行 tau 蛋白 PET 成像,tau 蛋白示踪剂的滞留数量与 AD 脑内神经原纤维缠结 Braak 分期以及疾病严重程度均呈正相关^[37]。示踪剂滞留部位依次为 Braak 神经元纤维缠结分期的 I ~ V 期,分别为颞叶和嗅皮质、海马区域、梭状回、颞上回中部及外纹状体皮质、颞上回以及枕叶初级视觉皮质^[38]。因此,tau PET 阳性提示 AD 相关病理过程,对 AD 患者的诊断和疾病进展程度具有提示意义。

推荐意见:(1)头颅 MRI 有助于 AD 诊断、鉴别诊断、判断疾病预后(I 级证据,A 级推荐)。MR 精神影像可弥补常规 MRI 的不足(II 级证据,B 级推荐)。(2)对经临床评估、实验室检查和结构影像学检查后,仍难以明确诊断的痴呆患者,建议进行淀粉样蛋白 PET 检查(II 级证据,B 级推荐)。(3)淀粉样蛋白 PET 及 tau PET 检查有助于 AD 的诊断和鉴别诊断(II 级证据,B 级推荐)。

二、中医辨证

AD 属于中医学中“痴呆”的范畴。痴呆是以获得性智能缺损为特征,以善忘、失语、失认、失用、执行不能或生活能力下降等为主症的疾病,又称呆病。中医诊断标准应具备^[39]:(1)善忘:包括短期记忆减退与长期记忆减退。(2)智能缺损:包括失语(如找词困难、语言不连贯、错语)、失认(如不能辨认熟人或物体)、失用(如动作笨拙、系错纽扣)、执行不能(如反应迟钝或完成任务困难等)等 1 项或 1 项以上损害。(3)生活能力下降:即生活或工作能力部分或完全丧失。(4)除外引起智能缺损的其他原因,如郁证、癫狂、谵妄等。神经心理学检查有助于本病的临床诊断和鉴别,而详问病史及头颅 MRI 或 PET 或脑脊液检查等有助于痴呆的病因鉴别。

1. 中医辨证标准^[40]:(1)髓海渐空证:脑转耳鸣,脛酸眩冒;动作缓慢,懈怠安卧;两目昏花,发脱齿摇;舌瘦淡红、脉沉细。(2)脾肾两虚证: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。(3)气血不足证: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。(4)痰浊蒙窍证: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。(5)瘀阻脑络证:反应迟钝,行走缓慢;妄思离奇,梦幻游离;偏瘫麻木,言蹇足软;舌紫瘀斑,脉细而涩。(6)心肝火旺

证: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。(7)毒盛虚极证: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,肢颤痲瘛。

推荐意见:具备上述证型中的症状组合之一,结合临床即可辨证(专家共识)。

AD 的中西医防治

一、AD 的预防

由于 AD 目前有效的治疗方法不足,因此预防显得尤为重要。

(一)血管相关危险因素

高血压与 AD 密切相关,是 AD 防治的可调控的危险因素。对高血压患者的降压治疗能够显著降低 AD 的发病风险^[41]。主要的降压药物包括:利尿剂、钙通道阻滞剂及肾素-血管紧张素系统拮抗剂。目前尚未有显著证据证明控制高血糖能够降低认知下降的风险,但糖尿病患者仍需进行规范的生活方式干预和药物干预来控制高血糖^[42]。合理控制血脂对认知功能有一定的保护作用。一项荟萃分析发现长期使用他汀类药物能够降低痴呆风险;对于患有心脏疾病和携带 APOE ε4 的基因的特殊人群,他汀类药物能够减缓学习能力和记忆的下降,然而,某些研究表明他汀类降脂药物的使用并未降低 AD 患者认知功能下降的速度^[43]。

推荐意见:对高血压、糖尿病、血脂异常人群应进行生活方式和药物干预,有利于 AD 的早期预防(I 级证据,A 级推荐)。

(二)生活行为方式

1. 饮食有节:老年人脾胃渐弱,纳运功能减退,易生食滞,食滞亦生痰热、气滞、血瘀,故应饮食有节,宜少忌多,宜素少荤。对老年人的营养建议主要包括食用蔬菜、水果、谷物、豆类、植物油和鱼类的中国健康平衡膳食,同时乳制品和红肉类适量食用。

2. 药膳与食疗:药食同源起源于中国人民的生活智慧,某些中药同时也可作为食物,药食同源可以在日常生活中发挥预防和日常保健的功效。对于 AD 预防具有一定潜力的药食同源类药物主要有马齿苋、桑葚、山药、枸杞子、木瓜、薏苡仁等。但相关研究仅为临床前研究,仍需要进一步研究证实。

3. 情志调节:七情所伤是诱发痴呆的重要原因。惊恐伤肾,肾精亏虚则脑失所养;郁怒伤肝,肝郁日

久,生热化火,损害脑络。通过心理和情感健康辅导、保持良好的心理健康对预防痴呆有益^[44]。

4. 其他:此外,通过戒烟、限酒、体育锻炼、良好睡眠、社交活动等生活方式干预等,也能够对预防 AD 的病理进展起到一定的积极作用。因此,通过识别和有效管理可控危险因素及加强保护性因素有利于 AD 的早期预防^[42]。

推荐意见:(1)对老年人的营养建议中国健康平衡膳食预防 AD(I 级证据,B 级推荐)。(2)戒烟、限酒、体育锻炼、良好睡眠、社交活动对预防 AD 进展起到一定的积极作用(I 级证据,B 级推荐)。

二、AD 的非药物治疗

1. 认知训练:认知训练是应用多种认知任务提升认知功能的干预方法。近年来,认知训练已从既往注重策略的纸笔式、教学式训练方法,逐渐转变为难度自适应、注重能力提升的计算机辅助认知训练。荟萃分析提出,认知训练干预有助于改善 AD 患者的认知功能^[45],其中计算机辅助认知训练能够改善 AD 患者的执行能力、注意力、命名能力、语义流畅度^[46]。一项通过组装游戏对中度 AD 患者进行认知干预的初步研究发现,试验组在执行功能方面有所改善。认知训练联合有氧训练、经颅磁刺激、经颅直流电刺激等其他非药物干预手段对认知障碍患者的整体认知功能有显著提升效果。因此,应针对不同的老年人群采取个性化、涵盖多认知域的认知训练改善认知功能。

推荐意见:认知训练可以改善 AD 患者的整体认知功能(I 级证据,A 级推荐)。

2. 体育锻炼:荟萃分析指出体育锻炼能够改善 AD 患者的认知功能,其中抗阻运动对 AD 患者的注意力和记忆力影响最明显^[47]。随机对照研究发现有期 6 个月有氧运动能够改善轻中度 AD 患者的整体认知能力^[48]。在纳入了 8 项随机对照试验,对认知功能缺损老年人的认知功能结局评价中,太极组在整体认知功能、语言流畅度和延迟回忆测验评价中均显著优于对照组;在健康老年人的结局指标评价中,太极组在整体认知功能评价、执行力评价中明显优于对照组。太极拳运动对于健康与认知缺损老年人的认知功能均有较好的改善效果。八段锦运动可以提高轻度认知障碍患者的 MoCA 和 AVLT 评分,对记忆力损害有明显改善作用^[49]。

推荐意见:体育锻炼可以改善 AD 患者的认知功能,可根据自身耐受程度进行个体化的有氧运动

(II 级证据,B 级推荐)。

3. 物理治疗:重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是研究最广泛的两种非侵入性脑刺激干预措施,对于 AD 治疗有一定的疗效。最新 meta 分析指出 rTMS 可改善轻度至中度 AD 患者整体认知功能^[50]。最近一项针对轻中度 AD 患者顶叶-海马 rTMS 干预(每周 5 次,共 10 次)后为期 12 周随访的随机对照研究显示,rTMS 对左侧顶叶皮质的高度特异性改善了 AD 患者的认知功能^[51]。tDCS 可通过电极(阳极和阴极)在头皮释放微弱电流从而调节神经功能。最新 meta 分析提出,阳极 tDCS(增强刺激部位的兴奋性)对 AD 患者的认知改善最为有效^[52]。而且,结合运动的 tDCS 可以增强 AD 患者的皮质兴奋性并改善认知功能^[53]。对于 AD 患者,高频 rTMS 和阳极 tDCS 对总体认知功能均有短期的影响。其中高频 rTMS 对记忆功能有短期的积极影响,阳极 tDCS 则对语言流畅性的短期积极影响有关,且高频 rTMS 在改善整体认知方面比阳极 tDCS 更有效^[54]。

推荐意见:高频 rTMS 可以改善 AD 患者记忆功能,阳极 tDCS 可以改善 AD 患者的语言流畅性(II 级证据,B 级推荐)。

4. 针灸及其他治疗:(1)针灸:针灸治疗在改善轻中度 AD 的认知功能方面有较好的效果,且安全性与耐受性良好。一项纳入 56 个随机对照临床试验的 meta 分析显示^[55],涉及中药、中成药、胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEIs)药物、针刺、电针、灸法及其综合疗法共 13 种疗法,发现电针+ChEIs 组均显著优于单独运用 ChEIs。对于轻中度 AD 患者,可在常规治疗的基础上使用针灸治疗,膻中、中脘、气海、足三里、外关、血海等穴位可作为备选。一项纳入 78 例 AD 患者的随机对照研究显示,半夏白术天麻汤联合八卦头针在改善 AD 患者的生活质量、日常生活能力等方面优于中药治疗组^[56]。针灸治疗结合八段锦锻炼可明显改善 AD 患者认知功能、日常生活行为能力、焦虑状态和睡眠障碍,是一种有效、安全且易操作的康复疗法^[57]。(2)芳香疗法:芳香疗法是以天然植物香料或芳香精油等为媒介,通过按摩、吸嗅、熏蒸、贴敷等方式,经由呼吸、皮肤或血液循环进入体内,帮助协调机体稳态,达到防病保健和治疗疾病效果且较为安全的一种自然疗法。研究表明,芳香疗法具有改善认知功能、抑制胆

碱酯酶活性、降低氧化应激反应、调节突触可塑性、缓解 AD 相关情绪障碍等功效^[58]。(3) 音乐疗法: 音乐疗法能够改善 AD 患者的情绪、降低抑郁和焦虑评分、增强自我回忆和语言流利度等认知功能^[59], 且不同的音乐疗法对 AD 患者延缓认知能力下降的模式不同^[60]。

推荐意见:(1) 中医综合疗法和中西医结合疗法尤其是中药+电针以及电针+ChEIs 的联合方案, 可在临床中配合使用(Ⅱ级证据, B 级推荐)。(2) 音乐疗法可以改善 AD 患者语言流利度和认知功能(Ⅲ级证据, B 级推荐)。(3) 在临床中可根据实际情况酌情给予芳香疗法(专家共识)。

三、AD 的药物治疗

目前 AD 痴呆阶段的药物治疗手段, 主要包括改善认知症状的药物、治疗 BPSD 的药物、疾病修饰治疗药物、中药制剂四大类。

(一) 改善认知症状的药物

目前获批的药物包括 ChEIs, 如多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏, N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂即美金刚, 以及调控脑肠轴药物甘露特钠胶囊(GV-971)^[61-62]。

1. ChEIs: 能增加突触间隙乙酰胆碱含量, 是治疗 AD 的一线药物。研究证明使用 ChEIs 治疗 1~5 年, 可延缓 AD 患者认知功能的恶化速度。10 项 RCT 的结果表明, 在 AD 引起的痴呆患者中, 采用推荐剂量多奈哌齐、利斯的明或加兰他敏治疗 6 个月后, 能够改善认知功能^[63]。在另一项对中-重度 AD 患者进行 ChEIs 治疗的 RCT 中, 结果显示持续服用多奈哌齐 12 个月对认知功能有益^[64]。但欧洲指南建议中-重度 AD 患者应使用联合用药而不是单独使用 ChEIs。另外, ChEIs 的多种透皮贴片可以确保“峰值减少”和延长给药时间, 同时血浆药物浓度波动最小。2022 年美国 FDA 获准多奈哌齐透皮贴可用于 AD 的治疗。

2. NMDA 受体拮抗剂: 大量证据表明 NMDA 受体与 A β 之间存在相互作用, NMDA 受体的激活导致 A β 的产生, 反之, A β 寡聚物结合可激活 NMDA 受体, 证实了谷氨酸系统在 AD 中的重要性。美金刚在治疗轻度和中-重度 AD 的疗效方面有重要差异, 其对中-重度 AD 患者有一定的临床疗效, 无论是否同时服用 ChEIs, 但对轻度 AD 患者疗效有待进一步研究^[65]。

3. GV-971: GV-971 是从海藻中提取的海洋寡糖

类分子, 能够多位点、多片段、多状态地捕获 A β , 抑制 A β 纤维形成, 使已形成的纤维解聚为无毒单体。GV-971 还能通过调节肠道菌群失衡、重塑机体免疫稳态, 进而降低脑内神经炎症, 延缓 AD 进展。GV-971 于 2019 年获国家药品监督管理局有条件批准上市, 用于治疗轻-中度 AD^[66]。

推荐意见:(1) ChEIs 可改善 AD 患者的认知功能和日常生活能力(Ⅰ级证据, A 级推荐)。(2) 美金刚可用于治疗中-重度 AD 患者(Ⅰ级证据, A 级推荐)。(3) GV-971 可改善轻-中度 AD 患者的认知功能(Ⅱ级证据, B 级推荐)。

(二) 治疗 BPSD 的药物

BPSD 的治疗应遵循个体化原则, 临床首选非药物干预, 当非药物干预无效或者 BPSD 严重影响患者的生活, 或存在紧急情况或安全问题时才使用药物治疗^[67]。治疗 BPSD 的药物包括胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂、非典型抗精神病药物、典型抗精神病药物、抗抑郁剂、心境稳定剂等。对于中-重度痴呆患者 BPSD 严重而又缺乏其他有效治疗手段时, 建议选用第 2 代抗精神病药, 如利培酮、奥氮平、喹硫平等。临床医生在处方抗精神病药时应遵循小剂量起始, 缓慢逐渐增量的原则, 权衡治疗获益与不良事件风险, 每隔一段时间评估患者病情后考虑是否可减小剂量或停用药物。

推荐意见:对于 BPSD 的治疗, 应在抗痴呆药物治疗的基础上, 首选非药物治疗方法, 对于非药物干预效果不佳的患者, 应遵循小剂量起始, 缓慢逐渐增量的原则选择抗精神病药物对症治疗(Ⅱ级证据, B 级推荐)。

(三) 疾病修饰治疗药物

疾病修饰治疗药物主要通过促进脑内 A β 或 tau 蛋白的清除, 延缓疾病进程, 这类药物也是目前 AD 药物研发重点。2021 年 6 月, 阿杜卡玛单抗(aducanumab)被美国 FDA 批准上市^[68], 为基于生物标志物反应的其他疾病修饰疗法的批准开创了先例。2023 年 1 月, 仑卡奈单抗(lecaneumab)Ⅲ期 Clarity-AD 研究证实, 注射 lecanemab 者在 18 个月内的认知能力及其他功能减退程度减缓了 27%, 达到了该研究的主要目标^[69], 获得美国 FDA 加速批准。2023 年 5 月, 礼来公司宣布了多纳单抗(donanemab)TRAILBLAZER-ALZ2 Ⅲ期研究的积极结果, 能够显著减缓早期症状性 AD 患者的认知功能进展。



推荐意见: aducanumab 和 lecanemab 等疾病修饰治疗,有助于早期 AD 患者延缓认知功能进展(Ⅱ级证据,B级推荐)。

(四) 中药制剂

1. 中药复方:中药复方是由多种中药材配伍而成,具有多靶点调控的优势。中药复方及其活性成分在防治 AD 中发挥重要作用。临床上使用中药复方时应进行辨证施治。(1) 髓海渐空证:髓海渐空证在 AD 早期即可出现,表现为健忘、动作迟缓、行动缓慢、言语欠利、尺脉细弱等。补肾益精是中医治疗 AD 的基本原则,并且贯穿 AD 治疗的始终。补肾益智方(蛇床子、人参、何首乌、牡丹皮、女贞子、枸杞)治疗 AD 的 141 例随机双盲对照多中心临床试验表明,三个月治疗的综合疗效显著效率为 61.9%,MMSE 的平均分值增加 3.17 分^[70]。另一项研究显示,补肾益智方可以提高 AD 患者日常生活能力和认知功能^[71]。(2) 脾肾两虚证:若 AD 患者表现为食少纳呆,腹胀便溏,腰膝酸软,夜尿频多;畏寒肢冷,多虑易惊;舌胖齿痕,脉缓尺弱者,符合脾肾两虚证的临床表现,可选用还少丹(大枣、杜仲、牛膝、远志、石菖蒲、肉苁蓉、巴戟天、小茴香、山茱萸、五味子、茯苓、山药、熟地黄、枸杞、楮实)进行治疗^[40]。(3) 气血不足证:若 AD 患者表现为神疲倦怠,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,符合气血不足证的临床表现,可选用归脾汤(黄芪、当归、龙眼肉、炒枣仁、炒白术、人参、茯苓、远志、木香、炙甘草、生姜、大枣)进行治疗^[40]。(4) 瘀阻脑络证:AD 患者早期多已表现为虚中夹实的病理变化。若患者瘀象较重,有反应迟钝、行走缓慢、肢体麻木、舌紫瘀斑、脉细而涩者,符合瘀阻脑络证的临床表现,应选用活血化瘀类中药进行治疗。研究表明,采用通窍活血汤(黄芪、川芎、赤芍、菖蒲、郁金、当归、桃仁、红花、青皮、红枣)联合加兰他敏治疗 4 个月后可改善 AD 患者的认知功能^[72];此外,通窍活血汤联合针刺治疗对于中医证候积分、MMSE 评分的改善情况优于单纯针灸组^[73],提示通窍活血汤对于血瘀型 AD 具有一定疗效。(5) 痰浊蒙窍证:若痰象较重、有痰多体胖、淡漠、多梦早醒,苔黏腻浊、脉弦而滑等表现者,符合痰浊蒙窍证。研究表明^[74],半夏白术天麻汤或半夏白术天麻汤联合盐酸多奈哌齐治疗均可有效改善 AD 患者的生活质量、减少并发症的发生,其中中药联合西药组的总有效率(96.7%)高于单纯中药

组(88.3%),提示半夏白术天麻汤联合盐酸多奈哌齐治疗可提高 AD 患者的日常生活能力,降低并发症,改善精神行为症状^[40]。(6) 心肝火旺证:若火热之象较重,有急躁易怒、头痛耳鸣,谵语妄言,噩梦难寐、喊叫异动,舌红或绛、脉弦而数等表现者,符合心肝火旺证。临床研究表明^[75],应用天麻钩藤颗粒联合多奈哌齐片治疗 12 周后,MMSE、ADL 等结果均有显著改善,优于单纯西药组;提示天麻钩藤颗粒可以明显改善 AD 患者的认知功能和日常生活能力。(7) 毒盛虚极证:AD 后期的主要病理机制为毒损脑络,若存在迷蒙昏睡、激越攻击、谵语妄言,便溺失禁、肢体失用等表现者,符合毒盛虚极证。清热解毒法是治疗中重度痴呆的常用方法。一项共纳入 6 篇随机对照试验的 meta 分析^[76]显示,与对照组相比,清热解毒方剂黄连解毒汤对于 AD 患者具有更高的认知功能改善率。此外,清热解毒方剂能够改善 AD 患者的日常生活功能。

2. 中成药:一项纳入 35 项研究的 meta 分析^[77]显示,在改善 MMSE 评分方面,最优的前 3 种干预措施为复方苁蓉益智胶囊联合处方药、红景天胶囊联合处方药以及六味地黄丸联合处方药;在改善 AD 评估量表认知部分评分方面,最优的前 3 种干预措施为复方苁蓉益智胶囊联合处方药、复方海蛇胶囊联合处方药以及复方丹参片联合处方药。在治疗总有效率方面,最优的前 3 种干预措施为复方苁蓉益智胶囊联合处方药、复方海蛇胶囊联合处方药以及天智颗粒联合处方药。在提高日常生活能力方面,最优的前 3 种干预措施为银杏叶联合处方药、复方海蛇胶囊联合处方药以及天智颗粒联合处方药。在不良反应方面,不良反应发生较少的前 3 种方案为天智颗粒联合处方药、复方海蛇胶囊联合处方药以及银杏叶联合处方药。

推荐意见:(1) 对于 AD 患者符合髓海渐空证者,可选用补肾益智方治疗(Ⅱ级证据,B级推荐);符合瘀阻脑络证者,可选用通窍活血汤治疗(Ⅲ级证据,C级推荐);符合痰浊蒙窍证者,可选用半夏白术天麻汤联合盐酸多奈哌齐治疗(Ⅲ级证据,C级推荐);符合心肝火旺证者,可选用天麻钩藤饮治疗(Ⅲ级证据,C级推荐)。(2) 清热解毒法治疗 AD 安全有效,推荐常用方剂为黄连解毒汤(Ⅱ级证据,B级推荐)。(3) 根据患者症状酌情使用复方苁蓉益智胶囊、天智颗粒、银杏叶制剂等中成药进行治疗(Ⅱ级证据,B级推荐)。

执笔 唐诗、徐向青、丛琳

主审专家 杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院);解恒革(解放军总医院第二医学中心);田金洲(北京中医药大学东直门医院)

共识撰写小组专家委员会成员 (按姓氏笔画排序):于恩彦(中国科学院大学附属肿瘤医院)、马芹颖(河北医科大学第一医院)、王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王宇(中日友好医院)、王炜(解放军总医院第二医学中心)、王亚晗(山东中医药大学附属医院)、王华丽(北京大学第六医院)、王铭维(河北医科大学第一医院)、王新平(天津市环湖医院)、车峰远(临沂市人民医院)、牛建平(厦门医学院附属第二医院)、毛晨晖(北京协和医院)、尹又(海军军医大学附属长征医院)、石静萍(南京医科大学附属脑科医院)、卢佩琳(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、田金洲(北京中医药大学东直门医院)、丛琳(山东第一医科大学附属省立医院)、毕建忠(山东大学第二医院)、吕洋(重庆医科大学附属第一医院)、刘宇(中国医科大学护理学院)、刘军(广州医科大学附属第二医院)、刘华岩(中国医科大学附属第一医院)、闫中瑞(济宁市第一人民医院)、许顺良(山东大学第二医院)、孙莉(吉林大学第一医院)、孙永安(北京大学第一医院)、纪勇(天津市环湖医院)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院)、李阳(山西医科大学第一医院)、李涛(北京大学第六医院)、李霞(上海市精神卫生中心)、李文秀(北京市海淀区心理康复医院)、李贺(山东中医药大学附属医院)、杨辉(贵州中医药大学第二附属医院)、肖卫忠(北京大学第三医院)、时晶(北京中医药大学东直门医院)、何金彩(温州医科大学附属第一医院)、况伟宏(四川大学华西医院)、汪凯(安徽医科大学第一附属医院)、沈璐(中南大学湘雅医院)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张菁(北京清华长庚医院)、张楠(天津医科大学总医院)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院)、张守宇(北京老年医院)、张杰文(河南省人民医院)、张振涛(武汉大学人民医院)、张景华(北部战区总医院)、陈芹(四川大学华西医院)、陈炜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、陈燕梅(青海省第三人民医院)、武力勇(首都医科大学宣武医院)、欧阳樱君(广州市第一人民医院南沙医院)、尚兰(北京回龙观医院)、罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院)、周波(解放军总医院第二医学中心)、周炯(浙江大学医学院附属第二医院)、周卫东(应急总医院)、周玉颖(天津市环湖医院)、屈秋民(西安交通大学第一附属医院)、赵会颖(石家庄市人民医院)、胡华(苏州大学附属第二医院)、段淑荣(哈尔滨医科大学附属第一医院)、夏章勇(聊城市第二人民医院)、秦斌(北京医院)、袁俊亮(北京大学第六医院)、顾平(河北医科大学第一医院)、晏宁(重庆医科大学附属大学城医院)、倪敬年(北京中医药大学东直门医院)、徐平(遵义医科大学第一临床学院)、徐俊(首都医科大学附属北京天坛医院)、徐向青(山东中医药大学附属医院)、徐忠信(吉林大学中日联谊医院)、高晶(北京协和医院)、郭起浩(上海市第六人民医院)、唐诗(山东第一医科大学附属省立医院)、唐毅(首都医科大学宣武医院)、唐震宇(南昌大学第二附属医院)、曹云鹏(中国医科大学附属第一医院)、章军建(武汉大学中南医院)、彭国平(浙江大学医学院附属第一医院)、董立羚(北京协和医院)、董春波(大连医科大学附属第一医院)、解恒革(解放军总医院第二医学中心)、廖峥姿(浙江省人民医院)、谭兰(青岛市市立医院)、潘小平(广州市第一人民医院)、魏翠柏(首都医科大学宣武医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢王荫华教授(北京大学第一医院)、王鲁宁教授(解放军总医院第二医学中心)、于欣教授(北京大学第六医院)在本专家共识撰写过程中给予的指导和审核。

作者贡献声明 唐诗:确定共识框架、组织撰写共识,对全文提供修改和补充;徐向青:负责撰写 AD 的中医部分,协助编辑共识;丛琳:负责撰写 AD 的诊断方法,协助编辑共识;杜怡峰:组织撰写共识、对全文提供修改和补充;解恒革:负责对全文提供修改和补充;田金洲:负责对全文提供修改和补充。

参 考 文 献

- [1] 2022 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4):700-789. DOI:10.1002/alz.12638.
- [2] 2020 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(3):391-460. DOI:10.1002/alz.12068.
- [3] Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment; report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology [J]. *Neurology*, 2018, 90(3):126-135. DOI:10.1212/WNL.0000000000004826.
- [4] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1):1-9. DOI:10.1016/j.jalz.2013.01.012.
- [5] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1):81-92. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30290-X.
- [6] 常诚,王昕,符为民,等. 痴呆的中医病名探析 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(24):2078-2080. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.24.003.
- [7] Chang C, Wang X, Fu WM, et al. Discussion on the names of dementia in traditional Chinese medicine [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 55(24):2078-2080. DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.24.003.
- [8] Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised [J]. *2022*, 23(1):53-66. DOI:10.1038/s41583-021-00533-w.
- [9] van der Kant R, Goldstein L, Ossenkoppele R. Amyloid- β -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(1):21-35. DOI:10.1038/s41583-019-0240-3.
- [10] Pereira JB, Janelidze S, Ossenkoppele R, et al. Untangling the association of amyloid- β and tau with synaptic and axonal loss in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2021, 144(1):310-324. DOI:10.1093/brain/awaa395.
- [11] Johnson E, Dammer EB, Duong DM, et al. Large-scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation [J]. *Nat Med*, 2020, 26(5):769-780. DOI:10.1038/s41591-020-0815-6.
- [12] Andrews SJ, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(4):326-335. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30435-1.
- [13] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284):1577-1590. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [14] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 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. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(七):阿尔茨海默病的危险因素及其干预 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(19):1461-1466. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.002.
- [15] Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment Writing Group, Cognitive Disorders Professional Committee of the Neurologist Branch of the Chinese Medical Doctor Association. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment (7): risk factors

- and interventions for Alzheimer's Disease [J]. Natl Med J China, 2018, 98 (19): 1461-1466. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 19. 002.
- [14] 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.
- [15] 闫敬来, 陈燕清. 老年痴呆病机的中医学认识概述 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(7): 640-642.
Yan JL, Chen YQ. Traditional Chinese medical understanding on pathogenesis of senile dementia [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine And Pharmacy, 2008, 23(7): 640-642.
- [16] 张占军, 王永炎. 肾虚-痰瘀-酿毒-病络——中医对老年性痴呆早期发病病机认识 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(3): 244-246. DOI: 10. 19945/j. cnki. issn. 1006-3250. 2015. 03. 005.
Zhang ZJ, Wang YY. Kidney deficiency-phlegm stasis-toxin-disease collaterals-Chinese medicine on the early pathogenesis of senile dementia [J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 2015, 21(3): 244-246. DOI: 10. 19945/j. cnki. issn. 1006-3250. 2015. 03. 005.
- [17] 张玉莲, 张连城, 李强, 等. 660 例老年性痴呆患者中医证候学研究 [J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 235-239. DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2015. 03. 015.
Zhang YL, Zhang LC, Li Q, et al. Study on traditional Chinese medicine syndrome of 660 cases of senile dementia [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 56(3): 235-239. DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2015. 03. 015.
- [18] 张学凯, 时晶, 倪敬年, 等. 阿尔茨海默病证候级联假说探讨 [J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 741-744. DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2019. 09. 006.
Zhang XK, Shi J, Ni JN, et al. Discussion on the pattern cascade hypothesis of Alzheimer's diseases [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 60(9): 741-744. DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2019. 09. 006.
- [19] 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.
- [20] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699. DOI: 10. 1111/j. 1532-5415. 2005. 53221. x.
- [21] Tan LP, Herrmann N, Mainland BJ, et al. Can clock drawing differentiate Alzheimer's disease from other dementias? [J]. Int Psychogeriatr, 2015, 27 (10): 1649-1660. DOI: 10. 1017/S1041610215000939.
- [22] Tang-Wai DF, Smith EE, Bruneau MA, et al. CCCDT5 recommendations on early and timely assessment of neurocognitive disorders using cognitive, behavioral, and functional scales [J]. Alzheimers Dement (N Y), 2020, 6(1): e12057. DOI: 10. 1002/trc2. 12057.
- [23] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 421-440. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113694-20211004-00679.
Dementia and Cognitive Impairment Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2021 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2022, 55(5): 421-440. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113694-20211004-00679.
- [24] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南 (2020 年版) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 269-283. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 03. 001.
Tian JZ, Xie HG, Wang LN, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia (2020) [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2021, 40(3): 269-283. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 03. 001.
- [25] Latimer CS, Lucot KL, Keene CD, et al. Genetic insights into Alzheimer's Disease [J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 351-376. DOI: 10. 1146/annurev-pathmechdis-012419-032551.
- [26] Strang KH, Golde TE, Giasson BI. MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration [J]. Lab Invest, 2019, 99(7): 912-928. DOI: 10. 1038/s41374-019-0197-x.
- [27] Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(6): 821-853. DOI: 10. 1007/s00401-018-1932-x.
- [28] Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future [J]. J Intern Med, 2018, 284(6): 643-663. DOI: 10. 1111/joim. 12816.
- [29] van Harten AC, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Detection of Alzheimer's disease amyloid beta 1-42, p-tau, and t-tau assays [J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(4): 635-644. DOI: 10. 1002/alz. 12406.
- [30] Dhiman K, Gupta VB, Villemagne VL, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement (Amst), 2020, 12(1): e12005. DOI: 10. 1002/dad2. 12005.
- [31] Chandra A, Dervenoulas G, Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. J Neurol, 2019, 266(6): 1293-1302. DOI: 10. 1007/s00415-018-9016-3.
- [32] 许梦媛, 张文静, 李飞, 等. MR 精神影像用于精神疾病初筛及分型的诊断效能研究 [J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(4): 390-396. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112149-20200724-00951.
Xu MY, Zhang WJ, Li F, et al. The diagnostic performance of MR psychoradiology in indentifying patients with mental disorders [J]. Chinese Journal of Radiology, 2021, 55(4): 390-396. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112149-20200724-00951.
- [33] Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature [J]. J Nucl Med, 2012, 53(1): 59-71. DOI: 10. 2967/jnumed. 111. 096578.
- [34] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study [J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8): 669-678. DOI: 10. 1016/S1474-4422(12)70142-4.
- [35] Morris E, Chalkidou A, Hammers A, et al. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(2): 374-385. DOI: 10. 1007/s00259-015-3228-x.
- [36] Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease [J]. J Nucl Med, 2013, 54(8): 1420-1427. DOI: 10. 2967/jnumed. 112. 117341.
- [37] Seemiller J, Bischof GN, Hoenig MC, et al. Indication of retrograde tau spreading along Braak stages and functional connectivity pathways [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(7): 2272-2282. DOI: 10. 1007/s00259-020-05183-1.
- [38] Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge [J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(8): 1112-1134. DOI: 10. 1038/s41380-018-0342-8.
- [39] 吴勉华, 石岩. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 155.



- Wu MH, Shi Y. Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Publishing House of Traditional Chinese Medicine, 2021:155.
- [40] 阿尔茨海默病中医诊疗联合共识小组. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 523-529. DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180418. 171.
- Joint Consensus Group on Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. Consensus of traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of Alzheimer's disease [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional And Western Medicine, 2018, 38(5): 523-529. DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180418. 171.
- [41] Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(1): 61-70. DOI: 10. 1016/S1474-4422(19)30393-X.
- [42] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 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. 中国阿尔茨海默病一级预防指南[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(35): 2721-2735. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20200702-02017.
- Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment Writing Group, Cognitive Disorders Professional Committee of the Neurologist Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for primary prevention of Alzheimer's disease [J]. Natl Med J China, 2020, 100(35): 2721-2735. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20200702-02017.
- [43] Power MC, Weuve J, Sharrett AR, et al. Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(4): 220-229. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2015. 35.
- [44] Almeida OP, Marsh K, Murray K, et al. Reducing depression during the menopausal transition with health coaching: results from the healthy menopausal transition randomised controlled trial[J]. Maturitas, 2016, 92: 41-48. DOI: 10. 1016/j. maturitas. 2016. 07. 012.
- [45] Chan J, Chan TK, Kwok T, et al. Cognitive training interventions and depression in mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Age Ageing, 2020, 49(5): 738-747. DOI: 10. 1093/ageing/afaa063.
- [46] Hill NT, Mowszowski L, Naismith SL, et al. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(4): 329-340. DOI: 10. 1176/appi. ajp. 2016. 16030360.
- [47] Dauwan M, Begemann M, Slot M, et al. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Neurol, 2021, 268(4): 1222-1246. DOI: 10. 1007/s00415-019-09493-9.
- [48] Yu F, Vock DM, Zhang L, et al. Cognitive effects of aerobic exercise in Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80(1): 233-244. DOI: 10. 3233/JAD-201100.
- [49] 徐文莉, 钱川, 谢瑜, 等. 八段锦运动对老年遗忘型轻度认知障碍患者记忆力的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(9): 1260-1263, 1268. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2023. 09. 019.
- Xu WL, Qian C, Xie Y, et al. Effect of Baduanjin exercise on memory in elderly patients with amnesic mild cognitive impairment [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2023, 32(9): 1260-1263, 1268. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2023. 09. 019.
- [50] Menardi A, Dotti L, Ambrosini E, et al. Transcranial magnetic stimulation treatment in Alzheimer's disease: a meta-analysis of its efficacy as a function of protocol characteristics and degree of personalization [J]. J Neurol, 2022, 269(10): 5283-5301. DOI: 10. 1007/s00415-022-11236-2.
- [51] Wei L, Zhang Y, Wang J, et al. Parietal-hippocampal rTMS improves cognitive function in Alzheimer's disease and increases dynamic functional connectivity of default mode network [J]. Psychiatry Res, 2022, 315: 114721. DOI: 10. 1016/j. psychres. 2022. 114721.
- [52] Saxena V, Pal A. Role of transcranial direct current stimulation in the management of Alzheimer's disease: a meta-analysis of effects, adherence and adverse effects [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2021, 19(4): 589-599. DOI: 10. 9758/cpn. 2021. 19. 4. 589.
- [53] Pini L, Pizzini FB, Boscolo-Galazzo I, et al. Brain network modulation in Alzheimer's and frontotemporal dementia with transcranial electrical stimulation [J]. Neurobiol Aging, 2022, 111: 24-34. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2021. 11. 005.
- [54] Chu CS, Li CT, Brunoni AR, et al. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(2): 195-203. DOI: 10. 1136/jnnp-2020-323870.
- [55] 熊凡捷, 赵薇, 宋凯, 等. 中医疗法与胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔茨海默病的网状 Meta 分析 [J]. 成都中医药大学学报, 2022, 45(2): 104-112. DOI: 10. 13593/j. cnki. 51-1501/r. 2022. 02. 104.
- Xiong FJ, Zhao W, Song K, et al. Chinese medicine therapy and cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: a network meta-analysis [J]. Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 45(2): 104-112. DOI: 10. 13593/j. cnki. 51-1501/r. 2022. 02. 104.
- [56] 孙丽娜. 半夏白术天麻汤联合八卦针治疗阿尔茨海默病临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(3): 103-105. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2779. 2023. 03. 037.
- Sun LN. Clinical observation of Banxia Atractylodes Tianma decoction combined with Bagua head acupuncture in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Modern Distance Education of Traditional Chinese Medicine in China. 2023, 21(3): 103-105. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2779. 2023. 03. 037.
- [57] 李静, 李玲, 王凌. 针灸联合八段锦对阿尔茨海默病患者行为能力和认知功能的影响 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2736-2739. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 18. 030.
- Li J, Li L, Wang L. Effects of acupuncture combined with Baduanjin on behavioral ability and cognitive function of patients with Alzheimer's disease [J]. Lab Med Clin, 2021, 18(18): 2736-2739. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 18. 030.
- [58] 刘雅洁, 林瑶, 赵百孝. 芳香疗法治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3982-3985.
- Liu YJ, Lin Y, Zhao BX. Research progress of aromatherapy in treating Alzheimer's disease [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2022, 37(7): 3982-3985.
- [59] Matziorinis AM, Koelsch S. The promise of music therapy for Alzheimer's disease: a review [J]. Ann N Y Acad Sci, 2022, 1516(1): 11-17. DOI: 10. 1111/nyas. 14864.
- [60] Dorris JL, Neely S, Terhorst L, et al. Effects of music participation for mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Am Geriatr Soc, 2021, 69(9): 2659-2667. DOI: 10. 1111/jgs. 17208.
- [61] 国家卫生健康委办公厅. 阿尔茨海默病的诊疗规范(2020年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(1): 4-6. DOI: 10. 13558/j. cnki. issn1672-3686. 2021. 001. 002.
- General Office of the National Health Commission. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease(2020 edition) [J]. Clinical Edu-



- cation of General Practice, 2021, 19 (1): 4-6. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686. 2021. 001. 002.
- [62] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29 (10): 787-803. DOI: 10.1038/s41422-019-0216-x.
- [63] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (1): CD005593. DOI: 10.3892/mmr. 2019. 10374.
- [64] 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.
- [65] McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3 (3): CD003154. DOI: 10.1002/14651858. CD003154. pub6.
- [66] Xiao S, Chan P, Wang T, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13 (1): 62. DOI: 10.1186/s13195-021-00795-7.
- [67] 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, 50 (5): 335-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884. 2017. 05. 004.
Geriatric Psychiatry Group of the Psychiatric Branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of neurocognitive disorder psychobehavioral symptom group [J]. *Chin J Psychiatry*, 2017, 50 (5): 335-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884. 2017. 05. 004.
- [68] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2016, 537 (7618): 50-56. DOI: 10.1038/nature19323.
- [69] Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14 (1): 182. DOI: 10.1186/s13195-022-01129-x.
- [70] 曾鹏, 叶朝媛, 苏泓妃, 等. 补肾益智方治疗阿尔兹海默病的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29 (1): 270-282. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx. 20221519.
Zeng P, Ye ZY, Su HF, et al. Bushen yizhi formula in treatment of Alzheimer's disease: a review [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023, 29 (1): 270-282. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx. 20221519.
- [71] 邱海鹏, 张晓璇, 申兴斌, 等. 补肾益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者 A β , GSH-Px, SOD 及 MDA 水平的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (14): 187-191. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx. 2016140187.
Qiu HP, Zhang XX, Shen XB, et al. Effect of Bushen Yizhi decoction combined with butylphthalide on GSH-Px, A β , SOD and MDA levels in patients with Alzheimer's disease [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2016, 22 (14): 187-191. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx. 2016140187.
- [72] 江泳秋, 蔡超群. 通窍活血汤联合加兰他敏对阿尔茨海默病患者脑干诱发电位及认知功能的影响 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28 (4): 192-195. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721. 2021. 04. 055.
Jiang YQ, Cai CQ. Effects of Tongqiao Huoxue Decoction combined with Galantamine on brainstem evoked potentials and cognitive function in patients with Alzheimer's disease [J]. *China Modern Medicine*, 2021, 28 (4): 192-195. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721. 2021. 04. 055.
- [73] 崔佳佳. 通窍活血汤联合针刺治疗阿尔茨海默病气滞血瘀证临床研究 [J]. *新中医*, 2021, 53 (1): 27-30. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm. 2021. 01. 007.
Cui JJ. Clinical study on Tongqiao Huoxue Tang combined with acupuncture for Alzheimer disease of blood stasis due to Qi stagnation type [J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2021, 53 (1): 27-30. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm. 2021. 01. 007.
- [74] 李默. 半夏白术天麻汤联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者 TESS 评分的影响 [J]. *新中医*, 2020, 52 (16): 34-37. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm. 2020. 16. 009.
Li M. Effect of Banxia Baizhu Tianma Tang combined with donepezil hydrochloride on TESS scores in patients with Alzheimer disease [J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2020, 52 (16): 34-37. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm. 2020. 16. 009.
- [75] 陈春峰, 关运祥. 天麻钩藤颗粒治疗阿尔茨海默病 40 例临床观察 [J]. *河南中医*, 2018, 38 (8): 1182-1184. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028. 2018. 08. 0316.
Chen CF, Guan YX. Clinical observation of forty cases of Alzheimer's disease treated with gastrodia and uncaria granules [J]. *Henan Traditional Chinese Medicine*, 2018, 38 (8): 1182-1184. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028. 2018. 08. 0316.
- [76] 时晶, 倪敬年, 田金洲, 等. 清热解毒法治疗阿尔茨海默病的系统评价 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42 (8): 667-672. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157. 2019. 08. 010.
Shi J, Ni JN, Tian JZ, et al. A systematic review on heat-clearing and toxicity-removing therapy for Alzheimer's disease [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 42 (8): 667-672. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157. 2019. 08. 010.
- [77] 刘长宁, 张立娟, 侯翰如, 等. 中成药治疗阿尔茨海默病的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2022, 53 (19): 6123-6138. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670. 2022. 19. 019.
Liu CN, Zhang LJ, Hou HR, et al. Network meta-analysis of Chinese patent medicine in treatment of Alzheimer's disease [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2022, 53 (19): 6123-6138. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670. 2022. 19. 019.

(收稿日期: 2023-12-25)

(本文编辑: 冯学泉)