

2010 年欧洲神经病学联盟 阿尔茨海默病诊疗指南

彭丹涛 李鹤 张占军编译

一、概述

(一)目的

2008 年成立工作组的目的是修改前一版欧洲神经病学联盟(EFNS)的阿尔茨海默病(AD)诊疗指南。前一版指南采用了第 4 版诊断和统计手册(DSM IV)及美国国立神经病学、语言障碍和脑卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)对痴呆综合征和 AD 的诊断标准。本次修改的指南特别强调疾病生物标记物依据,如磁共振成像(MRI)、18F-脱氧核糖葡萄糖正电子扫描(PET)和脑脊液(CSF)检测等技术所获取的进一步证据,以提高临床诊断的可信度。此外,特别注意了近期在疾病认知和行为方面的 AD 临床试验结果。由于 AD 是该指南所关注的焦点,非 AD 型痴呆,如血管性痴呆(VaD)、额颞叶变性(FTLD)、帕金森病痴呆(PDD)、路易体痴呆(DLB)、皮质基底节变性(CBD)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质-纹状体-脊髓变性痴呆(CJD)及其他痴呆将另述。本指南是指导临床工作的理想标准,但并不一定适用于所有情况,还应该考虑每个患者的临床表现和可用资源。该指南未讨论经济学效益,因为各国差异较大,不同国家会得出不同的结论。

(二)背景

痴呆患者在 65 岁及以上人群中占 5.4%,患病率随年龄增长而不断升高,其中以 AD 为主。欧洲痴呆研究协会与欧洲 AD 协会合作研究发现,目前在欧洲有 845 万人患有 AD。痴呆给社会造成了严重的经济负担,整个欧洲每年为此花费约 1410 亿欧元,其中 56%为非正式护理花费。每年痴呆患者的花费为 21 000 欧元,因病致残约为

350/10 万人,相比之下,糖尿病为 247/10 万人。随着人类寿命的延长,预计未来 30 年痴呆患者数将成倍增长。早发型 AD(年龄<65 岁)值得特别关注,因为这种情况遗传易感性强,具有不同的临床和认知表现,与晚发型病例比较,其病程进展更快。另外患者可能仍处在劳动和生育年龄。因此对早发型 AD 需要特殊处理。

患者在临床 AD 之前常先经过一个轻度认知功能障碍(MCI)时期,此时一个或多个认知域出现主观和客观障碍,但仍能保持日常活动(ADL)能力。专家组决定不对 MCI 综合征进行详细总结,因为 MCI 的疾病分类学及其与 AD 的关系尚在讨论中。

(三)检索及评价策略

本指南的循证依据来自于考科蓝图书馆(Cochrane Library)资料库、荟萃分析和系统综述及通过联机医学文献分析和检索系统(Medline)数据库检索到的 2009 年 5 月之前期刊中发表的原始科学论文。专家组根据科学可靠性水平评价证据(证据分级 I、II、III 和 IV),并采用 EFNS 手册中的定义依据可靠性水平划分推荐等级(A、B 或 C)。对于尚无证据的重要临床问题,则根据经验和专家工作组的共识给出最佳实践建议。

二、临床诊断:病史、实验室检查、神经系统检查和躯体检查

患者和知情人提供的病史应该集中在受损的认知领域、疾病进展过程、日常生活能力的损害及任何相关的非认知症状。既往病史、伴随疾病、家族史和教育史是病史的重点。神经系统检查和全身体检对于区分 AD 与其他原发性退行性和继发性痴呆及伴随疾病尤为重要。虽然目前尚无循证证据显示使用特定的常规血液检查对痴呆的评价有用,但这些检查有助于排除伴随疾病。专家建议应检查维生素 B12、叶酸、甲状腺素、血钙、血糖、全血细胞计数、肾功能和肝功能是否异常。对于高危

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2011.02.001

译者单位:100730 卫生部北京医院(彭丹涛);中国中医科学院
中临床基础医学研究所(李鹤);北京师范大学认知神经科学与学
习国家重点实验室(张占军)

通信作者:张占军,Email:zhang_YZS@bnu.edu.cn

人群或提示有临床症状的人群应进行梅毒、伯氏疏螺旋体和人体免疫缺陷病毒血清学检查。

(一) 认知功能评估

进行 AD 神经心理学测评有两个主要原因:

(1) 痴呆的诊断需要多项认知缺陷的证据;(2) 所有主要类型的痴呆初期都有其受损解剖定位,通过相应的神经心理障碍的典型模式所反映。通过筛查性工具对认知功能进行全面检测,找到需要详细检查的患者。再通过一整套神经心理学测验进一步进行评估,包括记忆力、执行功能、语言、运用和视空间能力。最常用的筛查工具是简易智能状态量表(MMSE)(I 级)。对于教育程度较高的个体,应将标准界值从 24 分提高到 27 分,对于母语是其他语言或教育程度较低者应调低界值。早期 AD 患者主要有定向能力和记忆力损伤,而 FTL D 患者主要表现为言语早期障碍,DLB 患者则存在视空间方面(五角形)的问题。表 1 中给出的其他神经心理学或临床筛查工具(Ⅲ级)对 AD 诊断具有相等或更高的准确性。

1. 记忆功能:应对记忆力,尤其是情景记忆进行系统评估(I 级),早期 AD 记忆最常受累,是内

侧颞叶(内嗅皮质、海马)萎缩的结果,而记忆提取主要依靠颞叶和皮质下结构,AD 早期则受影响较少。CVLT 或 Buschke 自由回忆和线索选择性提醒回忆测验可鉴定是否为早期 AD;RAVLT 可以区分 AD 和非痴呆患者,或鉴别 AD 和其他类型痴呆患者,诊断准确率为 83%~86%。尤其是 RAVLT 延迟自由回忆严重损伤(0 分)对 AD 诊断的特异性高达 97%(I 级)。受损程度较轻的个体,易存在诊断问题,因为抑郁、焦虑及注意力缺陷都会导致记忆编码受损。轻度 AD 患者的自由回忆和线索回忆的测验结果不同,Vogel 等发现线索和自由回忆的灵敏度和特异性相同,而 Ivanoiu 等发现线索回忆测验是轻度 AD 最好的预测因子,Salmon 等发现逻辑记忆测验中的延迟回忆和 5 词测验具有较高灵敏度和特异性。语义记忆(语义流畅性测验、图片命名任务、词语和图片定义)测验显示 AD 存在语义记忆损伤,其中语义性痴呆(SD)患者的语义记忆损伤尤为严重。

2. 执行功能:执行功能障碍是 FTL D 和 VaD 的典型特征,比情景记忆障碍更为突出,早发型 AD 也较为多见(Ⅲ级)。皮质下或颞叶病变可导

表 1 AD 认知功能评估

筛查测验	灵敏度	特异性	
文献神经心理学工具	MMSE	80%~85%(痴呆与非痴呆老年人比较)	
	7 min	93%	
	ACE	94%	
	MOCA	90%	
	Mattis DRS	85%	
	画钟	67%	
	CERAD 量表	80%	
	5 词测验	91%	
	情景记忆	逻辑记忆	89%(自由回忆)
		FCSRT	80%(自由和线索回忆)
CVLT		50%(自由和线索回忆)	
分类线索回忆		88%	
RAVLT		50%(0 分,自由回忆和辨认)	
语义记忆(语义流畅性)	语言(命名)	总准确度:77%	
	等级命名		
	Boston 命名		
	视空间能力		
	BVRT		
执行功能	言语流畅性		
	WCST		
	TMT		
	Stroop 测验		

注:ACE 为 Addenbrooke 认知检查;MOCA 为蒙特利尔认知评估量表;Mattis DRS 为 Mattis 痴呆评定量表;CERAD 为美国 AD 病联合登记处;FCSRT 为自由回忆和线索选择性提醒回忆测验;CVLT 为加州语言学习测验;RAVLT 为 Rey 听觉言语学习试验;BVRT 为本顿视觉保持测验;WCST 为 Wisconsin 卡片分类测验;TMT 为连线测验

致言语流畅性降低、WCST 的持续反应、连线测验 (trail making test) 加工速度下降及 Stroop 测验 (stroop test) 自动反应抑制缺陷。

3. 语言(理解和表达、阅读和写作)、运用和视空间能力:痴呆各类型和不同时期有不同程度损害,主要与皮质受损有关。早期 AD 常在 Boston 命名测验或等级命名测验中表现出明显障碍。Benton 视觉保持测验高错误率甚至在 AD 诊断的 10 年前即可预测疾病。

AD 的失用症研究很少,但失用症严重程度与日常生活能力减退相关性很高。

AD 评定量表认知部分(ADAS-cog)是一个包含 11 个项目的认知能力成套测验,专门用于检测 AD 严重程度的变化,主要用于临床试验,但对诊断无帮助。

(二)日常生活能力的评估

从认知功能下降到 ADL 受损才能诊断痴呆。私人或医院护理评价也需要 ADL 量表。ADL 分为基本活动(如洗澡、如厕)和工具性活动(如购物、理财)两大类,后者更易受疾病早期认知功能下降的影响。ADL 评价没有“金标准”。除了 12 个系统评价量表外,痴呆功能障碍评价知情人问卷和 Bristol ADL 是最常用量表。ADL 广泛用于临床痴呆严重程度的评价。Blessed-Roth 痴呆量表和老年人认知功能减退知情问卷对于检测痴呆也有帮助。AD 8 是简短、灵敏的知情问卷,能准确区分非痴呆和痴呆个体。在询问记忆、问题解决能力、定向和 ADL 问题时,要求被访者回答是或否、有或无改变。

(三)行为和精神症状的评估

痴呆的行为和精神症状(BPSD)被用于描述痴呆的非认知症状(淡漠、精神病、情绪和多动行为),多数痴呆患者和 35%~75% 的 MCI 患者在疾病发展过程中都会出现 BPSD(I 级),因此神经精神病学症状检测很必要。BPSD 会导致认知功能和日常能力下降、生活质量降低、住院率升高,但应排除躯体伴随疾病和环境诱发的可能。一些信度和效度良好的量表用于调查 BPSD 及治疗后改变情况。这些量表要求知情者报告,包括神经精神症状问卷和 CERAD 痴呆行为评定量表(CERAD-BRSD)。Cornell 痴呆抑郁量表(CSDD)综合了看护者和患者访谈结果,侧重评价痴呆的激越和抑郁表现,15 项老年抑郁量表(the 15-item geriatric depression scale)已被验证可用于 AD 抑郁症状评

价,而 CSDD 灵敏度和特异性更高,但与痴呆的严重程度无关。

(四)伴随疾病的评估

AD 患者(尤其老年患者)常有伴随疾病,如抑郁、心血管和肺部疾病、感染、关节炎、其他神经紊乱、睡眠障碍、跌倒、尿失禁及药物相关不良反应。AD 伴随疾病与认知状态有密切的相关性,准确找出相关疾病并及时进行干预,可能会改善 AD 患者的认知状态。

(五)神经影像

结构影像学在 AD 的诊断检查中有两个目的:排除其他、潜在的可手术治疗的疾病,发现 AD 特异表现。

目前多数指南一致认为应对每名患者进行一次 CT 和 MRI 结构影像检查。但 MRI 对检测皮质下血管改变(例如关键部位梗死)和提示有特殊疾病(如多发性硬化、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底核变性症、朊病毒病、FTLD)的改变更为敏感。应使用至少包括 T1 冠状位和 T2 轴位或液体衰减反转恢复序列在内的标准 MR 方案。需注意的是 CT 或 MRI 检测到的血管改变不能排除 AD 的诊断(尤其在老年人群中),但应对血管危险因素进行适当的评价和治疗。

MRI 可清晰显示海马萎缩,新型 CT 扫描也可观察到,灵敏度和特异性可在 80%~90%(II 级)。结构 MRI 结果显示早发型 AD 表现为脑后部区域萎缩,靠近楔前叶和后扣带回皮质。MRI 有助于监测疾病演变情况,帮助临床医生跟踪疾病进展,对患者进行解释(最佳实践建议)。

功能性神经影像如 PET 和单光子发射计算机断层扫描(SPECT)在痴呆评价中可提高诊断可信度。一项临床病理学研究结果显示,SPECT 灌注阳性 AD 率为 84%,SPECT 阴性 AD 率为 52%,当临床诊断为“疑似”AD 时 SPECT 更为有用。SPECT 多巴胺能影像有助于区分 AD 与 DLB,灵敏度和特异性约为 85%(I 级)。应使用标准化的影像采集和分析方法,否则 DATScan 的结果和解释可能发生改变。FDG-PET 已成为一种实用性较强的工具。FDG-PET 显示颞顶和上颞/后颞区、后扣带回皮质和楔前叶葡萄糖代谢降低,揭示 AD 的特异性异常改变。AD 晚期可见额叶代谢减低。¹⁸FDG-PET 对 AD 病理学诊断的灵敏度为 93%,特异性为 63%(II 级)。FDG-PET 尤其适用于 AD 与其他痴呆的鉴别诊断,对早发型 AD 病例

的特异性超过 95%。依据 Foster 等研究,应用 FDG-PET 鉴别 AD 和 FTD,美国医保可报销。淀粉样蛋白 PET 成像是一项非常有前景的技术,但目前尚未得到常规应用。

(六)脑电图(EEG)

AD 的 EEG 表现为 α 波减少、 θ 波增高、平均频率降低的特征。但 14% 的患者在疾病早期 EEG 正常。建议将 EEG 用作 AD 的鉴别诊断,EEG 可提供 CJD 的早期证据,或提示可能存在中毒-代谢异常、暂时性癫痫性失忆或其他癫痫疾病。

(七)脑脊液检测

AD 患者脑脊液(CSF)中 β 淀粉样蛋白(A β 42)水平下降,总 tau 蛋白或磷酸化 tau 蛋白升高。13 项研究中 600 例 AD 患者和 450 例对照比较结果显示,A β 42 诊断的灵敏度和特异性分别为 86% 和 90%。36 项研究的 2500 例 AD 患者和 1400 例对照比较的结果显示,总 tau 蛋白诊断的灵敏度和特异性分别为 81% 和 90%。11 项研究的 800 例 AD 患者和 370 例对照比较结果显示,磷酸化 tau 蛋白诊断的灵敏度和特异性分别为 80% 和 92%,A β 42 和总 tau 蛋白联合诊断 AD 与对照比较的灵敏度可达 85%~94%,特异性为 83%~100%(I 级)。这些标记物支持 AD 诊断,但鉴别 AD 与其他痴呆诊断时特异性低(39%~90%),这可能与合并 AD 病理改变有关(III 级)。目前尚缺乏统一的检测和样本处理方法。

常规 CSF 细胞计数、蛋白质、葡萄糖和蛋白电泳分析对血管炎、感染或脱髓鞘疾病疑似者须进行检测。总 tau 蛋白的 14-3-3 蛋白升高或高至极高水平支持 CJD 诊断(II 级),14-3-3 蛋白升高反映急性神经元脱失。

(八)基因检测

痴呆的基因学复杂,而且基因检测涉及很多伦理学问题。淀粉样蛋白前体蛋白基因(APP)、早老素 1、2 基因(PS1、PS2)突变在家族性早发型 AD 中占 50%。载脂蛋白(Apo)E ϵ 4 等位基因是唯一能够提示晚发型 AD 的遗传因子,但它在疾病的发展中既非必要也非充分条件。因此,无证据支持 ApoE 检测对诊断有帮助。对家族性痴呆患者和未发病的高危亲属进行检测的同时应进行神经遗传学咨询,只有充分知情同意后才能由专业中心进行检测。对于携带突变基因的家族高危成员可以进行发病前检测。

(九)其他检查

一些非神经组织样本(主要指皮肤成纤维细胞、血小板、嗅上皮和血管内皮)的 DNA 损伤和修复、自噬、蛋白组学分析、氧化过程、离子通道和信号转导、APP 水平和细胞内钙调节等已用于 AD 研究。然而这些实验虽可能为疾病提供一定信息,但目前尚未用于临床。皮肤和黏膜活检用于常染色体显性遗传性脑动脉硬化伴皮质下梗死和白质脑病的诊断。

三、对诊断的建议

应由知情者补充临床病史(A)。现已有几种知情者问卷,如有可能应使用(最佳实践建议)。因认知功能下降导致的生活功能独立性受损在痴呆的诊断标准中是一项关键内容,需在诊断评价中进行测试(A),对所有痴呆患者都应进行神经系统和躯体检查(最佳实践建议)。

对所有患者都应进行认知功能评估(A)。对疑似或极早期的 AD 患者应进行定量神经心理学测试(B)。认知功能评估应包括主要认知域(尤其是延迟回忆)及一般认知评估(A)。对于中度记忆障碍者,线索回忆比自由回忆更为合适(B)。

所有患者都应进行 BPSD 评估(A)。应使用适当的评分量表从知情者处获取信息(最佳实践建议)。

对 AD 患者伴随疾病的评估,无论是在诊断时还是在整个病程中都很重要(最佳实践建议),应时刻考虑这可能是导致 BPSD 的原因(C)。在诊断时应进行血叶酸、维生素 B12、甲状腺素、血钙、血糖、全血细胞计数、肝肾功能检测,如果有不典型表现或临床特征提示梅毒、伯氏疏螺旋体病和人体免疫缺陷病毒时,还应进行血清学检查(最佳实践建议)。

CT 和 MRI 可用于排除痴呆的可治病因。薄层 CT 和冠状位 MRI 可以用于识别海马萎缩、支持 AD 的临床诊断(B)。当对诊断存有疑虑时,FGD-PET 和灌注 SPECT 是有用的辅助手段(B)。多巴胺能 SPECT 可以帮助鉴别 AD 和 DLB(A)。通过系列 MRI 进行随访可以用于记录疾病进程(最佳实践建议)。

在进行 AD 不典型临床表现的鉴别诊断(最佳实践建议)及有疑似 CJD 或暂时性癫痫性失忆症状时(B),推荐采用 EEG 检查。在 AD 不典型临床表现的鉴别诊断中建议采用常规 CSF 检查(最佳实践推荐)。对于急性进行性痴呆患者建议测定 CSF 的 14-3-3 蛋白或总 tau 蛋白以诊断 CJD(B)

级)。CSF 总 tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白和 A β 42 改变支持 AD 诊断(B 级)。

对有常染色体显性痴呆家族史的患者可对已知致病突变基因进行筛查。不建议进行常规 ApoE 基因型检查。

四、AD 的管理

AD 管理第一步即是准确发现并诊断疾病,然后采取适当的方式及时向患者及其他人沟通诊断结果。公布诊断可降低患者及其看护者的抑郁和焦虑情绪(II 级)。多数轻度痴呆患者都希望完全知悉,75% 的看护者希望他们的亲属获知情况。不同种族、文化和宗教上的差异可能影响如何告知及告知内容。应当给患者提供必要信息以供其决策和提前做计划,让患者有机会参加期望的活动,最大限度给予自主权和选择权,包括决定是否在知情同意书上签字参加研究项目和尸检等。在诊断时有几个问题需要说明,包括向患者和看护者说明关于疾病及发展过程的详细、可理解的信息,仔细评价有无伴随疾病,考虑提供患者可能会需要的其他服务,包括社会服务、智力刺激、职业治疗、物理治疗、对话和语言治疗(IV 级)。职业治疗有利于促进患者的日常活动功能并减少对非正式看护的需求(II 级)。需要指出一些医学法律问题,驾驶行为通常需要立即引起注意,并根据所在国家的法律框架采取措施。对看护者的支持包括为其提供 AD 相关知识的教育、参加可能对其有所帮助的同伴互助小组。看护者紧张和抑郁情绪比较常见,这时应加强对看护者的支持和咨询,或者可能需要对其抑郁症状进行专门治疗。在随机对照试验中发现,为看护者提供标准教育或支持资料能够减少看护者的精神症状,延缓患者的住院治疗时间(I 级)。AD 管理应包括对随访做出明确安排、定期监测药物反应和药物不良反应,及痴呆严重程度改变(使用诸如 MMSE 等量表)。对伴随疾病(包括看护者应激励)发展的再评价应成为 AD 管理中必不可少的一环。

(一)AD 的一级预防

AD 一级预防指预防认知功能正常的个体未来出现痴呆,这也是 AD 管理的终极目标。现已确认 AD 的一些危险因素,虽然有些因素是无法改变的(如年龄、性别和基因型)。通过一些流行病学研究结果已经证实了可以改变的危险因素,包括血管性危险因素(高血压、吸烟、糖尿病、心房颤动和肥胖)和头部外伤,而保护因素包括使用降压药、非甾

体类抗炎药、他汀类药物、激素替代治疗、高等教育、节食、锻炼及参与社会益智活动。但是,改变这些因素是否确实会降低痴呆风险尚未可知。一项荟萃分析结果显示,无充足的证据表明推荐使用他汀类药物降低 AD 风险,但是大样本、前瞻、安慰剂对照的女性健康倡导记忆研究结果显示,绝经后妇女使用雌激素加孕激素与痴呆风险显著提高有关(I 级)。

迄今为止,研究最为明确的危险因素即治疗高血压以预防包括 AD 在内的各种痴呆,但多数随机对照研究因出现心血管事件而提前停止,这些试验对于检测痴呆发生率差异的把握性不足。一项高龄老年人治疗高血压的试验得出了类似的结论,并且相关研究的荟萃分析结果也支持治疗高血压能显著降低痴呆危险(I 级)。但是抗高血压治疗需要坚持的时间尚不清楚,也不确定对 AD 患者进行包括高血压在内的血管危险因素治疗能否改变疾病进程。目前,对于痴呆预防还不能给出明确建议。

(二)AD 的二级预防

AD 的二级预防指预防已经表现出一些认知损伤的非痴呆个体发展为 AD。在这方面研究最多的就是 MCI 患者。有几项胆碱酯酶抑制剂(ChEIs)的 RCT 试验对 MCI 群体进行了研究,但多数都以转化为痴呆告终。其中一项荟萃分析总结了 8 项试验,涉及全部 3 种 ChEIs,治疗时间从 16 周到 3 年不等,治疗组与安慰剂组间在 AD 转化率上没有差异(I 级)。阿司匹林、抗炎药和维生素 E 对 MCI 的预防试验为阴性结果(I 级)。大样本试验结果显示银杏对预防 AD 无效(I 级)。因此,至今尚未证实有能有效预防或延缓 MCI 个体发展为 AD 的治疗手段,反而有证据表明 ChEIs、维生素 E、银杏和抗炎药对其没有明显帮助。

五、已被证实有效的 AD 的治疗方法

(一)胆碱酯酶抑制剂

一些安慰剂对照、大样本随机对照试验对 3 种 ChEIs 即多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏进行了研究,结果显示药物对轻到中度 AD 患者(MMSE 在 16~26 分)认知功能、总体转归和 ADL 均有效(I 级)。在 ADAS-cog 量表评分上,服药组比安慰剂组平均高 3~4 分,这个改善水平大致相当于 6 个月内的自然降幅。多数试验时间相对较短(6 个月),但采用多奈哌齐进行 1 年和 3 年的试验结果证实了应用 ChEIs 进行长期治疗的益处(I 级)。

回顾性分析和长期开放试验结果提示,ChEIs 可能会对改变疾病进程有作用,但在这一结论还需要更多数据支持。ChEIs 治疗严重 AD(MMSE<10 分)的随机对照试验结果也显示了阳性结果,一项 Cochrane 综述支持了轻、中、重度 AD 患者从 ChEIs 获益的观点。根据现有证据,将 ChEIs 限制在只给符合某 MMSE 界值内的患者使用似乎并不合理,虽然当重度 AD 达到某一点后 ChEIs 不太可能继续发挥作用,但目前尚不清楚在病程的哪一点上应该停用 ChEIs。

ChEIs 一般耐受良好,但常见胃肠道不良反应如恶心、腹泻和呕吐,有时可能会导致部分患者停药。在不同 ChEIs 间进行直接对比很少,以往都是小样本试验,不能得出一种药物有效性优于另一种药物的一致性证据(Ⅱ级)。一些开放试验的证据表明,对某种 ChEIs 不能耐受或似乎未能从中获益的患者可能会对另一种 ChEIs 耐受或从中获益(Ⅲ级)。卡巴拉汀现已有透皮贴剂,与口服制剂比较可以降低不良反应的发生率而有效性相同(Ⅰ级)。

ChEIs 对疾病的改善作用已经得到一些基础科学的支持,但无论是临床终点试验或是采用生物标记物试验都没有令人信服的临床证据能够支持上述说法(Ⅳ级)。

ChEIs 对非认知 BPSD 也有作用,但和认知一样,效应并不明显(Ⅰ级)。尚未确定哪种非认知症状可能反应最好,但药物对精神症状和淡漠具有作用报告较为一致(Ⅱ级)。对于激越的作用不甚明确,一项大样本安慰剂对照治疗中到重度 AD 的 RCT 未能显示多奈哌齐对临床激越的患者有效(Ⅰ级)。

(二)美金刚

美金刚是一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,也有一些针对 AD 患者的随机对照试验对此进行了研究。与轻到中度 AD 比较,中到重度 AD 试验得到了比较一致的阳性结果,既往的文献综述认为美金刚虽然对各种严重程度的认知障碍都有显著作用,但对中重度患者整体转归情况、ADL 和行为有明显作用(Ⅰ级)。每日给药 1 次与最初推荐的每日给药 2 次有效性相等(Ⅰ级)。对 MMSE<20 分入组患者的 6 项试验总结结果,发现药物对精神行为有作用,其中妄想、激越或攻击性和易激惹是改善最明显的症状(Ⅱ级),但尚未有主要关注具有这些行为表现患者的研究。

美金刚与 ChEIs 合用的效果尚不明确,有一项在多奈哌齐基础上加用美金刚的早期试验结果呈阳性,但最近一项超过 400 例的试验在上述任一 ChEIs 稳定用药的基础上增加美金刚或安慰剂,都未发现认知症状或非认知症状有所改善的证据(Ⅰ级)。关于 ChEIs 加用美金刚是否有更好临床疗效还需进一步研究。

(三)其他药物和干预

还有几种其他治疗药物可能对 AD 有益,包括非甾体类抗炎药、雌激素和他汀类药物。一项采用维生素 E(1000 U,每天 2 次,连续超过 2 年)治疗中度 AD 的大样本、安慰剂临床随机对照研究结果显示,主要终点事件时间延后,但对 MCI 的研究显示阴性结果,一项 Cochrane 综述得出结论是尚无充分证据表明维生素 E 治疗 AD 或 MCI 有效(Ⅰ级)。甾体、非甾体和环氧酶 2 抑制剂治疗 AD 和 MCI 的试验结果呈阴性,而且可能存在严重不良反应(Ⅰ级)。循证数据显示了银杏提取物(特指 EGb 761)的试验,但关于 EGb 761 的作用尚有歧义,因为试验入组的被试不同质,而且结果不具有一致性。荟萃分析的结果是银杏对痴呆或认知障碍人群具有临床疗效的证据不一致且不可靠(Ⅰ级)。但是有 2 项显示阳性结果的 I 类试验因试验间存在显著的异质性而被剔除。还需要进一步证据验证银杏的有效性。

很多其他化合物,如吡拉西坦、尼麦角林、司来吉兰、长春西丁、己酮可可碱和施普善(脑蛋白水解物)在某些国家被用于治疗 AD。例如,最近一篇 Cochrane 关于吡拉西坦(是目前研究最为广泛的药物之一)的综述认为相关试验设计差、可能存在偏倚,而且试验的总体证据不能支持吡拉西坦用于痴呆或认知障碍人群有效。一篇 6 项施普善试验的综述发现药物对总体结果有效但对其他量表的作用不一致。在推荐该药物用于临床治疗前尚需进一步证据。同样,关于司来吉兰的 Cochrane 综述也没有发现对 AD 有效性的证据。因此目前没有令人信服的证据支持这些药物对 AD 的有效性。

还有很多正在进行的临床试验旨在研究改善基础疾病病程,包括淀粉样蛋白被动和主动免疫及药物 Dimebon 的国际试验。但是有关这些药物及其他药物用途的推荐还必须等待严格的 III 期试验的最终结果。

(四)对行为和精神症状的治疗

对 BPSD 的管理首先应仔细查找诱因和(或)

加重因素,包括环境线索、生理问题(感染、便秘)、药物及抑郁和(或)精神病。BPSD 的试验表明安慰剂效应高,因此如有可能应首先尝试使用安全的非药物管理(教育、锻炼、芳香治疗、感觉刺激、个性化音乐),因为症状可能会在短时间内自然消失。ChEIs 和美金刚对于轻度 BPSD 的疗效如前所述,最近一项临床随机对照研究结果显示多奈哌齐治疗中到重度 AD 的激越症状无效。无论是传统的还是非典型抗精神病药物都能减少 BPSD,尤其是利培酮对激越攻击性精神症状已证实有效。但抗精神病药物都有可能较严重的不良反应,多数都会提高脑卒中危险、增加病死率和患帕金森病及认知障碍的概率,用药需谨慎,只有对中到重度症状而痛苦的患者才能进行低剂量、短期用药,并应仔细评价风险收益关系,并与看护者、如有可能与患者讨论后才能用药。没有证据表明传统抗精神病药在脑卒中或死亡危险上比非典型抗精神病药更加安全,且这些药物缺乏确定的证据而不良反应更大。低剂量抗精神病药应在密切监视下使用,并尽量缩短用药时间。BPSD 缓解后,多数情况下停用抗精神病药不会再次出现 BPSD,除非行为的干扰因素依然存在。其他药物的证据有限,卡马西平可能对缓解攻击性行为有帮助(Ⅱ级),但多数丙戊酸试验结果呈阴性(Ⅱ级)。抗抑郁药,尤其是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)可能对治疗痴呆患者的抑郁症状有效,同时也没有传统三环类抗抑郁药的抗胆碱能不良反应(Ⅱ级)。

六、对 AD 管理的推荐

AD 诊断应向患者(及合适的看护者)公开(B 级)。公开诊断应根据个人情况而定。应同时给予相关信息和咨询,并帮助其接触如 AD 患者组织等。应给患者和看护者提供教育和支持(A 级)。应对驾驶、医学法律问题及其他支持服务的需要予以考虑(最佳实践建议)。如有可能医生可以鼓励患者一起拟定包括日后治疗和护理需求在内的预先指导(最佳实践建议)。

尚无充分证据支持单纯为一级预防痴呆而使用任何药物。ChEIs、维生素 E、银杏和雌激素不推荐应用于治疗 MCI 患者(A 级)。

对于 AD 患者,考虑到治疗的预期获益和潜在安全性问题一经诊断即应考虑使用 ChEIs(多奈哌齐、卡巴拉汀或加兰他敏)进行治疗(A 级)。已经证实药物对轻到中度及重度 AD 患者认知和非认知症状的效果(A 级)。应与患者和看护者就治疗

效果的实际预期和可能的不良反应进行讨论(最佳实践建议)。

对于中到重度 AD 患者,从治疗的预期获益和可能的安全性问题考虑,应考虑使用美金刚治疗(A 级)。对认知和非认知症状的收益明显,有些非认知症状(激越、妄想)可能反应更好(B 级)。应与患者和看护者就治疗效果的实际预期和可能的不良反应进行讨论(最佳实践建议)。

患者随访应包括诸如 MMSE 在内的量表,以监测患者对治疗的反应和疾病进展情况,这应成为 AD 管理中必不可少的环节(最佳实践建议)。

阿司匹林不推荐应用于 AD 治疗(A 级),但可以用于伴有其他适应证的 AD 患者(如预防心血管事件)。维生素 E 不应用于 AD 治疗(A 级)。

目前尚无充分证据支持使用其他药物包括抗炎药、改善智力药物(包括吡拉西坦、尼麦角林)、司来吉兰、雌激素、己酮可可碱或其他汀类药物能够治疗或预防 AD,也无一致证据支持 EGb 761 和施普善有效(A 级)。

对于轻到中度 AD 患者可以考虑给予认知刺激或康复训练(最佳实践建议)。职业治疗可以改善患者的日常活动功能并减少对非正式看护的依赖(B 级)。

对 BPSD 的管理首先应仔细查找诱因和致病因素(如生理疾病)。如有可能应首先使用非药物治疗(C 级)。

抗精神病药物只能用于因中到重度症状引起痛苦且对其他治疗方法(如非药物方法或 ChEIs)无反应或不适合的患者(A 级)。低剂量非典型抗精神病药只能在评价风险收益关系,并与患者(如能力允许)和看护者讨论后才能使用(最佳实践建议)。

与传统抗精神病药比较,非典型抗精神病药不良反应较少,不会造成更大的脑卒中或死亡危险(B 级)。

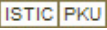
治疗 AD 抑郁问题应使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂而非三环类抗抑郁药(B 级)。

原文: Horta J, O'Brien JT, Gainottic G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer disease. Eur J Neur, 2010, 17:1236-1248.

(收稿日期:2011-01-20)

(本文编辑:段春波)

2010年欧洲神经病学联盟阿尔茨海默病诊疗指南

作者: [Horta J](#), [O'Brien JT](#), [Gainotti G](#), [彭丹涛](#), [李鹤](#), [张占军](#)
作者单位: [Horta J, 彭丹涛, 李鹤, 张占军 \(卫生部北京医院, 100730\)](#), [O'Brien JT \(中国中医科学院中医临床基础医学研究所\)](#), [Gainotti G \(北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室\)](#)
刊名: [中华老年医学杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF GERIATRICS](#)
年, 卷(期): 2011, 30 (2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhlnyx201102001.aspx