

中国中西医结合学会
中华中医药学会发布
中华医学会

阿尔茨海默病中西医结合诊疗指南

Guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease
with integrated Chinese and western medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

目次

前言	III
引言	VI
正文	1
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 诊断	2
5 治疗	16
6 诊疗流程图	23
附录	24
附录 A 编制说明	24
附录 B 证据综合报告	25
附录 C 引用的相关标准	29
附录 D 缩略词对照表	32
参考文献	34

前言

本指南的起草遵循 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》，疾病名称符合《国际疾病分类》第 11 次修订本的诊断术语。指南按照 PICO 原则制定临床问题并进行文献检索。本指南是在《中国 AD 痴呆诊疗指南（2020 年版）》基础上修改而成，推荐意见主要基于系统评价中的证据和强有力的相关证据，也遵循了既定的医学原则和推理。每项推荐意见均根据遵循推荐的风险获益比、结局重要性、患者偏好、可行性/可及性等进行调整。每项推荐意见均有基本原理和证据描述，以便于临床医生理解相关推荐意见和推荐级别。

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

本指南依托北京地区中医药脑痴呆病防治办公室组织制定：

指南负责人：田金洲（北京中医药大学东直门医院），解恒革（中国人民解放军总医院），时晶（北京中医药大学东直门医院）

执笔人：时晶（北京中医药大学东直门医院），解恒革（中国人民解放军总医院），倪敬年（北京中医药大学东直门医院），王华丽（北京大学第六医院），秦斌（北京医院），樊东升（北京大学第三医院），孙永安（北京大学第一医院），肖卫忠（北京大学第三医院），张巍（首都医科大学附属北京天坛医院），田金洲（北京中医药大学东直门医院）

主审人：王永炎（中国中医科学院），张伯礼（天津中医药大学），陈香美（中国人民解放军总医院），丛斌（河北医科大学），王鲁宁（中国人民解放军总医院），王荫华（北京大学第一医院），刘建平（北京中医药大学循证医学中心）

讨论专家：于宝成（解放军白求恩国际和平医院）、于恩彦（中国科学院大学附属肿瘤医院）、尤劲松（广东省中医院）、马芹颖（河北医科大学第一医院）、牛建平（厦门医学院附属第二医院）、王立新（广东省中医院）、王长德（上海市中西医结合医院）、王华丽（北京大学第六医院）、王新平（天津市环湖医院）、王伟民（河南省中医院）、王爱民（湖南省长沙市第一医院）、王铭维（河北医科大学第一医院）、王鲁宁（中国人民解放军总医院）、王荫华（北京大学第一医院）、田金洲（北京中医药大学东直门医院）、乔立艳（清华大学玉泉医院）、

伍志勇（南方医科大学南方医院）、孙永安（北京大学第一医院）、余尚贞（江门市五邑中医院）、况时祥（贵州中医药大学第二附属医院）、况伟宏（四川大学华西医院）、吴明华（江苏省中医院）、吴远华（贵州中医药大学第一附属医院）、吴乐程（浙江绿城心血管病医院）、吴红梅（四川大学华西医院）、时晶（北京中医药大学东直门医院）、李小刚（北京大学第三医院）、李安洪（四川省绵阳市中医医院）、李春鹏（嵩明县中医医院）、李晓慧（云南省中医医院）、李海林（南京脑科医院）、李涛（北京大学第六医院）、李霞（上海市精神卫生中心）、杜怡峰（山东省立医院）、杜晓刚（陕西中医药大学附属西安中医脑病医院）、汪瀚（安徽中医药大学第一附属医院）、汪凯（安徽医科大学第一附属医院）、沈晓明（河南中医药大学第一附属医院）、周玉颖（天津市环湖医院）、周波（中国人民解放军总医院）、周晓卿（北京中医药大学深圳医院）、周霞（山东中医药大学第二附属医院）、周卫东（应急总医院神经内科）、孟新玲（新疆医科大学附属中医医院）、房江山（新疆医科大学第四附属医院）、招远祺（广东省中医院）、林亚明（云南中医药大学第一附属医院）、林安基（北京中医药大学厦门医院）、林翠茹（天津中医药大学第二附属医院）、欧阳樱君（广州市第一人民医院）、运宁宁（天津市宝坻区中医医院）、倪敬年（北京中医药大学东直门医院）、唐牟尼（广州医科大学附属脑科医院）、徐俊（首都医科大学附属北京天坛医院）、晏宁（重庆医科大学附属大学城医院）、苏灿斌（三明市中西医结合医院）、苏燕玲（北京市房山区良乡医院）、郝伟平（山西省精神卫生中心）、高敏（广东省第二中医院）、戚刚（临沂市人民医院）、曹云鹏（中国医科大学附属第一医院）、曹晓岚（山东中医药大学附属医院）、梁直厚（华中科技大学同济医学院附属协和医院）、章军建（武汉大学中南医院）、黄俊山（福建省中医药科学院）、黄春华（江西中医药大学附属医院）、彭国平（浙江大学医学院附属第一医院）、解恒革（中国人民解放军总医院）、廖峥雯（浙江省人民医院）、裴建（上海中医药大学附属龙华医院）、蔡业峰（广东省中医院）、蔡丽（上海市中医医院）、蔡晶（福建中医药大学）、张立苹（北京中医药大学东直门医院）、张玉莲（天津中医药大学第二附属医院）、张守宇（北京老年医院）、张兆旭（北京大学人民医院）、张青萍（广西中医药大学第一附属医院）、张虹（陕西省人民医院）、张楠（天津医科大学总医院）、张娜（首都医科大学

附属北京安贞医院)、张晓云(成都中医药大学附属医院)、张晓宏(中国医药卫生文化协会)、张淑青(浙江中医药大学附属第三医院)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院)、张颖(昆明医科大学第一附属医院)、杨楠(中山市中医院)、纪勇(首都医科大学附属北京天坛医院)、蔺瑶(景东县人民医院)、贾妮(陕西中医药大学附属医院)、贾运滨(上海市第六人民医院)、陈朝俊(广州市中西医结合医院)、陈霄(西安中医脑病医院)、陈炜(广西中医药大学第一附属医院)、韩辉(安徽中医药大学第一附属医院)、秦斌(北京医院)、顾平(河北医科大学第一医院)、樊东升(北京大学第三医院)、龚梅(北京诚和敬养老健康产业集团乐智坊)、康丰娟(中国人民解放军总医院)、魏明清(北京中医药大学东直门医院)

引言

随着人口老龄化，痴呆已成为老年人的常见病。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是最常见的痴呆病因，占有痴呆的 60%~80%。据估计，65 岁及以上老年人中 AD 痴呆患病率为 11.3%，且随年龄而增长，平均每增加 6.1 岁，其患病率增加 1 倍，81% 的患者年龄在 75 岁或以上。尽管中风和心血管病的总死亡率正在下降，但与 AD 相关的死亡比例在 17 年间增加了 145%，成为全球第 7 大死亡原因^[1]。与 AD 相关的医疗花费人均年支出 48977.00 美元（342839.00 元），是非 AD 或其他痴呆的 3.5 倍^[1]。

我国已进入深度老龄化社会，全国 65 岁及以上老年人已达 2 亿，占总人口的 14.2%，痴呆患病人数估计约 1769.9 万，占全球 1/4^[2,3]。然而，我国应对痴呆的能力不容乐观，三级综合医院门诊早期痴呆诊断率仅 0.1%，社区痴呆漏检率高达 93.2%，高于 75% 的全球平均水平^[4]。究其原因不外诊断标准本土化不充分、诊疗体系构建不完善、诊疗资源配置不均衡、常规药物缺乏长期疗效，给我国社会经济发展带来了严峻挑战。

AD 潜在的病理生理过程及其临床症状学是一个连续谱：患者从正常认知进展为轻度认知障碍（MCI），继而痴呆，最后虚脱。中医治疗 AD 无前人经验可借鉴，但与 AD 相似的描述散落在 2000 多年的古代医籍中，为 AD 防治奠定了基础。近年来，随着我国 AD 早期临床筛查和生物学定义阈值的本土化，一种覆盖 AD 全程的序贯疗法也相继报道，为制订中国式 AD 诊疗指南提供了有力证据^[5]。本指南从中医学视角，首次将 AD 的有症状阶段分为健忘期、痴呆期、虚脱期，并在临床问题引导下，采用循证医学研究方法，从原始研究中纳入符合标准的研究，通过系统综述和专家共识，形成了 33 条推荐意见，涵盖检查、诊断、治疗，供临床医生使用，以缩小技术进步与临床实践之间的距离。

本指南主要面向 4 个问题：（1）如何选择临床评估、影像扫描及生物标记物测量进行有效的病例筛查？（2）如何应用 AD 临床诊断标准、核心症状分期标准和证候分型标准进行准确的 AD 的诊断和分型？（3）哪些药物治疗（含中成药）和非药物治疗对 AD 的患者有益？（4）中西药联合应用是否比单用中药或西药在改善症状疗效更优？本指南本没有回顾 AD 健忘期（轻度认知障碍阶段）和虚脱期（身体衰弱阶段）的病理生理学研究进展，没有推荐治疗 AD 的非成品

药，包括原料药和中药饮片，也没有将 AD 诊断相关心理困扰、法律和照料等问题列入专家小组的审查范围。

本指南的推荐意见主要基于系统评价中的证据和强有力的相关证据，也遵循了既定的医学原则和推理。鉴于现有的治疗方法还不能改变 AD 疾病进展过程，治疗的主要目标仍然是改善症状。不同患者除了具有相似的认知损害症状外，精神行为症状引起的照料负担更加严重，不同患者的症状表现各异，治疗需求存在多样化的现状。化学药物治疗仅对部分患者有益，且有相当比率的患者不能耐受化学药物的心脏和胃肠道反应。因此，中西结合的治疗具有适应不同需求的优势。基于均衡治疗与获益平衡，单纯的中药治疗可以满足早期健忘期的治疗需求，中药与西药的联合应用可以满足中期痴呆患者的治疗需求，使症状改善最大化。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

本指南编写受国家中医药管理局指南项目资助。

所有作者和审阅专家均声明无利益冲突。

阿尔茨海默病中西医结合诊疗指南

1 范围

本指南提供了阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）（ICD-11, 8A20）的中西医结合诊断和治疗的建议。本指南的适用人员包括中医、中西医结合、神经内科、精神科以及老年医学相关科室为阿尔茨海默病患者提检测、诊断和治疗管理建议的医疗人员，作为中西医结合诊治方案制定时的参考。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则

ICD-11 国际疾病分类第十一次修订本

GB/T 15657-1995 中医病证分类与代码（2020 年）

GB/T 16751.1-1997 中医临床诊疗术语·疾病部分（2020 年）

GB/T 16751.2-1997 中医临床诊疗术语·证候部分（2020 年）

GB/T 16751.3-1997 中医临床诊疗术语·治法部分（2020 年）

GB/T 7714-2015 信息与文献—参考文献著录规则

3 术语和定义

ICD-11 界定的下列术语和定义适用于本文件。

3.1

阿尔茨海默病 Alzheimer's disease

阿尔茨海默病是一种进行性神经系统疾病，会导致大脑萎缩和脑细胞死亡。阿尔茨海默病是引起痴呆的最常见原因，患者脑部出现特征性的老年斑和神经纤维缠结，出现认知、行为和社交能力的持续下降，影响一个人独立生活能力。

[来源：ICD-11——2022.2.11]

3.2

阿尔茨海默病痴呆 Dementia due to Alzheimer's disease

阿尔茨海默病所致痴呆症是最常见的痴呆形式。起病隐匿，伴有记忆障碍，通常报告为首发主诉。特征病程是缓慢但稳定的下降，与先前的认知功能水平相比，随着疾病的进展而出现其他认知领域（如执行功能、注意力、语言、判断、精神运动速度、视觉空间能力）受损。

[来源：ICD-11——2022.2.11]

4 诊断

4.1 检查推荐

临床问题：如何选择临床评估、影像扫描及生物标记物测量进行有效的 AD 诊断？

4.1.1 临床评估

认知评估

基本原理：认知评估是 AD 临床诊断的首选方法。记忆问题是 AD 的首发症状和最常见认知亚型，极少数是非记忆损害。我国神经心理学测验共识包括注意力、记忆、语言、执行、视觉空间功能等七项测试，常用的评估工具包括简易精神状态检查(MMSE)、故事延迟回忆(DSR)、波士顿命名测试-30项(BNT-30)、画钟测试-复制图形(CDT-CG)、连线测试-B(TMT-B)等。由于认知评估的结果受语言、教育、年龄和环境等因素的影响，应在适当的场景中使用经过验证的本土化评估工具及其筛查阈值（表 1），以确保 AD 早期诊断的敏感度和准确性。

推荐意见 1：对于拟行 AD 诊断的患者，应在适当的场景中使用经过验证的本土化工具进行认知评估（B 级证据，强推荐）。

推荐意见 2：认知评估应正式评估综合认知和记忆、语言、视空间和执行等至少 4 个认知领域（B 级证据，强推荐）。

推荐意见 3: MMSE 和 DSR、BNT、CDT-CG 及 TMT-B 等评估量表异常分别支持认知障碍的诊断（B 级证据，强推荐）。

证据描述:

认知功能: 15 项研究（n=1 1098）的合并数据分析显示，MMSE \leq 24 分检测痴呆的敏感度和特异度较高（0.84 和 0.86），准确性高（AUC=0.94）。6 项研究（n=8 572）采用 MMSE 教育水平调整值（文盲 \leq 22 分、小学 \leq 23 分、中学 \leq 24 分、大学 \leq 26 分定义痴呆，敏感度和特异度分别为 0.96 和 0.84，准确性高（AUC=0.94）。46 项研究（n=17 749）采用 MMSE27~29 分检测轻度认知障碍（MCI），诊断性能中等（0.76 和 0.74），有可接受的准确性（AUC=0.76）^[6]。

6 项研究（n=14 081）的合并数据分析显示，MoCA \leq 25 分筛查痴呆的敏感度高（0.93），但特异度低（0.60），准确性较高（AUC=0.86）。24 项 MoCA 研究（n=4 095）采用相同阈值 \leq 25 分筛查 MCI，敏感度（0.81）和特异度（0.74）平衡，准确性较高（AUC=0.85），说明 MoCA 并无最佳阈值。经过标准化神经心理学成套量表校正后，MoCA 的痴呆阈值为 \leq 18 分，MCI \leq 25 分，分别与 MMSE 阈值相差 6 或 4 分，对 MCI 的敏感度（0.84）、特异度（0.79）和准确性（AUC=0.89）与 MMSE 相等（0.82、0.73 和 AUC=0.85）^[7]。

记忆功能: DSR \leq 10.5 分，比英文版低 2.4 分，检测 AD 痴呆的敏感度（0.98）和特异度（0.92），准确性高（AUC=0.98），分别提高 31%和 9.9%；DSR \leq 15.5 分，检测遗忘型 MCI（aMCI）的敏感度和特异度分别为 0.90 和 0.80，准确性高（AUC=0.91），优于所有即刻回忆和词语表延迟回忆测试^[8]。

语言功能: BNT-30 \leq 21.5 分，检测 AD 痴呆的敏感度和特异度分别为 0.86 和 0.74，对 MCI 的敏感度和特异度低（0.68 和 0.65）。单词流畅性评估如受控口头词语联想测试（COWAT） $<$ 26 分检测 AD 痴呆的准确性较高（AUC=0.89），对 MCI 的特异度不合格（1.00 和 0.29）^[9]。

视空间功能: CDT-CG \leq 3.5 分，检测 MCI 的敏感度和特异度较高（0.85 和 0.85），连线测试-A（TMT-A） \geq 98.5 秒，检测 AD 痴呆的敏感度和特异度（0.78 和 0.92）和准确性较高（AUC=0.89），但对 MCI 敏感度极低（0.48 和 0.78）^[10]。

执行功能: TMT-B \geq 188.5 秒，检测 AD 痴呆的敏感度和特异度（0.83 和 0.92）和准确性较高（AUC=0.91），但对 MCI 敏感度极低（0.52 和 0.80）。画钟测试-

画制图形（CDT-DG） ≤ 3.5 分，检测MCI特异度极低（0.80和0.60）^[11]。

表 1. 常用认知评估在 AD 诊断中的价值

	轻度认知障碍			痴呆		
	阈值*	敏感度	特异度	阈值*	敏感度	特异度
•总体认知						
简易精神状态检查(MMSE),30分	≥ 27.0	0.69	0.91	≤ 24.0	0.81	0.89
大学 (>13年 [△])				≤ 26.0	0.94	0.90
中学(7-12年)				≤ 24.0	0.82	0.99
小学(1-6年)				≤ 23.0	0.82	0.99
文盲(0年)				≤ 22.0	0.82	0.99
• 记忆						
延迟故事回忆测试(DSR),56分	≤ 15.5	0.90	0.80	≤ 10.5	0.98	0.94
年龄 50-64	≤ 15.5	0.92	0.71	≤ 12.5	0.97	0.96
年龄 65-74	≤ 12.5	0.95	0.82	≤ 9.50	0.98	0.90
年龄 75-84	≤ 10.0	0.98	0.59	≤ 5.00	1.00	0.90
•语言						
波士顿命名测试 (BNT-30),30分	≤ 23.5	0.68	0.65	≤ 21.5	0.86	0.74
教育 ≤ 9 年	≤ 19.5	0.96	0.46	≤ 19.5	0.96	0.84
教育 >9 年	≤ 25.5	0.48	0.88	≤ 21.5	0.88	0.64
• 视空间						
画钟测试-复制图形(CDT-CG),4分	≤ 3.5	0.85	0.85	≤ 2.5	1.00	0.70
• 执行						
连线测试-B(TMT-B),300秒	≥ 135.5	0.52	0.80	≥ 188.5	0.83	0.92
年龄 50-64	≥ 101.5	0.47	0.79	≥ 150.5	0.91	0.94
年龄 65-74	≥ 154.5	0.56	0.87	≥ 165.5	0.82	0.89
年龄 ≥ 75	≥ 147.5	0.72	0.66	≥ 199.5	0.84	0.77

注：[△]指接受学校教育的年限；*受试者工作特征曲线（ROC）提示的最佳诊断性阈值。

行为评估

基本原理：行为是精神行为症状的统称。多见于AD中晚期，是照料者心理负担增加的主要因素，与早期就以精神行为症状为主的额颞叶痴呆(FTD)不同。行为评估不仅有助于了解患者的病情程度和照料者负担，还能发现潜在的认知损害和监测治疗的效果。常用的评估工具应包括12项神经精神指数（NPI）或神经精神指数问卷（NPI-Q），涉及妄想、幻觉、激越/攻击、抑郁、焦虑、淡漠、睡眠异常等，也可使用专门量表评估情绪和睡眠。

推荐意见4：NPI或NPI-Q等量表评估异常支持精神行为障碍的诊断（B级证

据，强推荐)。

证据描述：评估认知障碍引起的行为障碍或精神行为症状最常用的 NPI \geq 8.0 分或 NPI-Q \geq 10.0 分有相同的敏感度和特异度 (0.74 和 0.80)，在个体和总症状评分以及照料者痛苦评分方面显著相关，两个量表可替代使用。NPI 临床医生评估量表 (NPI-C) 在医生与照料者之间的总严重程度评分的一致性较高 ($r=0.77$)，且这种一致性的变异性与认知障碍相关 (MMSE, $p=0.02$)，说明 NPI-C 是 MCI 或痴呆患者精神行为症状的可靠测量值^[12]。

功能评估

基本原理：功能是指工作或日常生活能力。因认知或行为 (神经精神) 障碍导致工作或日常生活能力下降是诊断痴呆的支持条件，评估 AD 引起的功能障碍或日常生活活动 (ADL) 异常的量表包括 8 项工具性生活活动量表 (IADL) 和 6 项躯体自理量表 (PSMS)。

推荐意见5：ADL或IADL等量表评估异常支持功能障碍的诊断 (B级证据，强推荐)。

证据描述：ADL \geq 16 分或 IADL \geq 10 分，筛查 AD 痴呆的敏感度、特异度相当 (0.90 和 0.90 或 0.92 和 0.93)，准确性相同 (AUC=0.93)。当 MMSE 减少 3.5 分或 ADAS-cog 增加 7.4 分时，ADL 下降 10 分。IADL 也与 MMSE 负相关 ($r=-0.793, p<0.01$)，其中 4 项使用工具的能力 (服药、使用交通工具、处理财务和使用电话) 是 AD 痴呆非常灵敏的指标^[13]。

4.1.2 影像扫描

结构影像

基本原理：五种 AD 生物标记物在 10 年前就被充分验证，实现了活人 AD 诊断从综合征到生物结构的里程碑式跨越。其中 MRI 内侧颞叶萎缩 (MTA) 在 AD 痴呆的发生率为 100%，区分病理确认的 AD、路易体痴呆 (DLB)、FTD 的准确度为 86%~97%。基于 MRI 的内侧颞叶结构 (海马、杏仁核、海马旁回与海

马杏仁核复合体)视觉评分作为典型AD诊断的常规检测已获广泛共识,且与海马体积测量有很好的相关性。

然而,MTA-MRI视觉评分与认知水平和年龄相关。最早的欧洲MTA年龄校正值诊断AD痴呆的敏感度和特异度分别为81%和67%,且与记忆减退相关,但在75岁以上美国人中的漏诊率高达51.85%,在中国55~84岁人群的漏诊率也达40%^[14]。因此,与年龄相关的本土化MTA-MRI视觉评分标准对典型AD诊断至关重要,但分辨早发型AD与FTD或AD-MCI与正常对照(NC,下同)的准确性极低(表2)。

推荐意见6:对于拟行AD诊断的患者,在可行的情况下应首选MRI头颅冠状位内侧颞叶扫描或海马体积测量,并采用与年龄相关的本土化内侧颞叶萎缩视觉评分进行评估(B级证据,强推荐)。

推荐意见7:MRI内侧颞叶萎缩或海马体积缩小支持AD诊断,但对早发型AD或AD-MCI不敏感(B级证据,弱推荐)。

证据描述:12项研究(n=4547)的MTA-MRI视觉评分区分AD痴呆与认知正常(NC)的合并敏感度和特异度分别为0.77和0.77,准确性较高(AUC=0.85),但诊断阈值分别为1.0、1.5、2.0、2.5分不等,且各研究之间异质性较大(I²=73.1%)。采用与年龄相关的MTA-MRI视觉评分标准(≥1.5分,其中55~64岁≥1.0分,65~74岁≥1.5分,75~84岁≥2.0分),区分很可能AD痴呆与NC的敏感度和特异度分别为84.5%和79.1%,漏诊率为15.5%,准确性较高(AUC=0.87)。该年龄校正值比最早的欧洲年龄校正值(即<75岁者2分或以上,≥75岁者3分或以上)平均减少0.5分,漏诊率下降24.5%,但鉴别早发型AD与FTD的准确性极低(AUC=0.53~0.35)^[15]。

表2. MRI内侧颞叶视觉评分在AD诊断中的价值

来源	年龄组(岁)	分界值(分)	敏感度(%)	特异度(%)	漏诊率(%)	约登指数	PPV(%)	NPV(%)
中国	总体	1.5	84.5	79.1	15.5	0.636	56.1	94.2
	50~64	1.0	92.3	68.4	7.7	0.607	36.1	96.7
	65~74	1.5	90.4	85.2	9.6	0.756	49.8	96.7
	75~84	2.0	70.8	82.3	29.2	0.538	42.1	90.3
欧洲	总体	2.5	60.0	95.6	40.0	0.556	74.8	88.7
	≤75	2.0	70.7	95.5	29.3	0.662	63.4	91.5
	>75	3.0	40.7	74.6	59.3	0.153	25.1	80.5

注:PPV为阳性预测值;NPV为阴性预测值。

分子影像

基本原理：最近，美国 NIA-AA（2018）研究框架将 AD 定义为生物学实体（即 A β 斑块和 tau 神经纤维缠结的存在）而非临床综合征。因此，无论认知状态（即认知正常或 MCI 或痴呆）或神经变性程度如何，A β 生物标记物异常的个体都有“AD 病理改变”。实践证明，一种 AD 生物标记物异常可以增加 AD 临床诊断的确定性。

PET 显示兴趣区域（ROI）颞叶区（双侧内嗅、杏仁核、梭形、颞下和颞中皮质）¹¹C-PiB 或 ¹⁸F-AV-45 摄取增加在 AD-MCI 即达到峰值，在 AD 进展过程中无明显变化，其定义 AD 的敏感度高，但特异度很低，且健康老年人和非 AD 人群 A β 阳性的患病率为 20%至 40%，且年龄越大则比例越高。因此，A β -PET 阳性可能缺乏特异性或存在假阳性^[16]。

Tau-PET 能够更好地区分 AD 和其他神经变性病。PET 显示 ROI 颞叶区（同上）¹⁸F-AV-1451 摄取增加优于已确定的 AD 结构 MRI 标记物，对 AD 痴呆的诊断也比 A β 具有更高的特异性，从而降低非 AD 神经变性病的假阳性率。与 AD 早期明显的 A β 沉积不同，¹⁸F-AV-1451 对 AD 临床前或 MCI 阶段不敏感，阳性率仅 61.5%，诊断性能较低，其 AUC 值模式的特征是前内侧颞叶占优势，与 AD 痴呆期患者观察到的模式相比更为局限^[17]。此外，tau-PET 阳性也发生在正常的认知老化中，与内侧颞叶区域该示踪剂滞留增加有关。

FDG-PET 双侧颞顶叶低代谢是与 AD 相关的典型代谢异常，且随 AD 进展而持续恶化。对于双侧颞顶叶以外的低代谢模式患者，应怀疑 AD 以外的病因。FDG-PET 双侧颞顶叶低代谢对病理确认 AD 的敏感度高，但特异度低，对 aMCI 与非 aMCI 的辨别力和敏感度明显不如 A β -PET，表明在脑代谢紊乱之前已有 A β 沉积，可用于药物试验的效果监测。

目前对确定 A β 或 tau 阳性的最佳方法尚无共识。由于视觉阅读指标（VR）仍需开发，分析基于 ROI 的定量 A β 或 tau PET 应用阈值（标准摄取值比，SUVR 和分布容积比，DVR）的二分类（阳性/阴性）。当病史和常规检查不能明确 AD 诊断时或无明确病因的 MCI 或早发型痴呆或非典型 AD 患者，PET 生物标记物检测应是最佳选择之一，从而影响未来的治疗（表 3）。

推荐意见 8：当病史和常规检查不能明确 AD 诊断时或无明确原因的 MCI

或早发型痴呆或非典型 AD 患者，应与患者或家属讨论使用 PET 生物标记物检测，在可行的情况下将患者转诊至相关研究中心或专科中心（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 9： A β -PET 摄取增加支持 AD 早期诊断（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 10： Tau-PET 摄取增加支持 AD 诊断，但对临床前或早期 AD 不敏感（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 11： 双侧颞顶区 FDG-PET 代谢降低支持 AD 诊断，但对早期 AD 的敏感度不及 A β -PET 且特异度低（B 级证据，弱推荐）。

证据描述：

A β -PET： 8 项研究（n=1261）采用 ¹¹C-PiB 或 ¹⁸F-florbetapir（¹⁸F-AV-45）阳性区分 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.82 和 0.77，准确性较高（AUC=0.90），但各研究采用的阳性阈值不一，异质性大（I²=85.7%），其中 4 项分别以标准摄取比率（SUVR）1.67、1.5、1.12、0.88 为阈值，3 项同时以分布容积比率（DVR）1.49、1.2、1.08 为阈值，另 1 项以脑淀粉样斑块负荷 1 为阴性，2~3 为阳性，1 项以 PiB 黏附力 0.4592 为阈值，另有 2 项阈值不详。A β -PET 阳性检出 AD 所致 MCI 的敏感度高（0.97），但特异度极低（0.42），准确性低（AUC=0.73）。在认知正常人、MCI 患者、AD 痴呆患者和非 AD 神经变性病患者中，A β -PET 阳性比例分别为 26.3%、65.9%、100%和 23.8%，提示 A β 摄取增加可能存在假阳性。在 50~90 岁认知正常人中，A β -PET 阳性率从 10%增至 44%，提示 A β 摄取增加不能排除年龄增长的影响^[16]。

Tau-PET： 3 项研究（n=630）采用 ¹⁸F-florataucipir（¹⁸F-AV-1451）阳性分辨 AD 与 NC，2 项对比 NIA-AA 临床标准，敏感度为 0.90 和 0.90，特异度为 0.67 和 0.91，1 项对比 NIA-AA 病理标准，敏感度为 0.87，特异度达 1.00，各研究使用的阳性阈值不一，SUVR 分别为 1.340、1.260、1.113。3 项（n=630）使用 SUVR>1.34 区分 AD 痴呆与非 AD 神经变性病的合并敏感度和特异度分别为 0.90 和 0.91，准确性高（AUC=0.95）；使用 SUVR>1.27 区分 AD 所致 MCI 与非 AD 的敏感度低（0.62），特异度高（0.91），准确性中等（AUC=0.75-0.84）^[17]。非 AD 患者 tau 阳性的最强预测因子是 A β 阳性，在所有非 AD 患者中都观察到，但在路易体痴呆组中尤为明显。根据神经病理学数据，大约 10%的 A β 阴性路易体痴呆患者为 tau 阳性，而超过一半的 A β 阳性患者也为 tau 阳性。

FDG-PET: 4项研究 (n=606) 采用 ^{18}F -FDG PET 阳性分辨 AD 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.85 和 0.73, 准确性较高 (AUC=0.90), 各研究使用的阳性阈值不一, 1项 SUVR 取值 1.31, 1项为 normSUV 以及 TTAC 曲线 2700, 1项为定性评价, 另有 1项不详, 异质性较大 ($I^2=65.7\%$)。3项研究 (n=113) 采用 FDG-PET 阳性分辨 AD 与 DLB 患者的合并敏感度和特异度分别为 0.78 和 0.76, 准确性较高 (AUC=0.86), 分辨阈值均不明确, 样本量小。此外, 4项研究 (n=509) 采用 FDG-PET 阳性分辨 AD 与 FTD 患者的相关系数检验存在阈值效应 ($r=1, p=0.000$) [16]。

表 3. PET 生物标记物在 AD 诊断中的价值

标记物(示踪剂)	临床阶段	定义阈值			敏感度 (%)	特异度 (%)
		SUVR	DVR	VR		
A β -PET(PiB) (ROI: 颞叶区)*	MCI	>1.40			96	42
	痴呆	>1.40	>1.20		94	56
				$\geq 1.20^a$	89	86
tau-PET(^{18}F -AV-1451) (ROI: 颞叶区)*	MCI	>1.34			62	91
	痴呆	>1.34			90	91
			>1.27 ^a			97
FDG-PET(^{18}F -FDG) (双侧颞顶叶皮层)	MCI	<0.99			87	52
	痴呆			G2~3 ^b	75	100
					>0.0 ^c	73

注: *ROI 指兴趣区域, 包括包括双侧内嗅、杏仁核、梭形、颞下和颞中皮质。PET 为正电子发射断层显像; A β 为 β -淀粉样蛋白; tau 为微管相关蛋白; MCI 为轻度认知障碍; SUVR 为标准摄取比; DVR 为分布容积比; VR 为视觉分级或视觉评分; a 与所有非 AD 神经变性病痴呆的鉴别阈值; b 指兴趣区域的视觉读取分级; c 指兴趣区域的视觉读取评分即 Z 差值。

4.1.3 实验室检查

脑脊液

基本原理: 美国于 2004 年启动了旨在解决 AD 生物标记物的 AD 神经成像行动计划 (ADNI), 对脑脊液 A β_{1-42} 、t-tau 和 p-tau 以及 p-tau181 测量技术及其诊断价值的研究, 在尸检确认和临床诊断对照条件下, 产生了 AD 脑脊液生物标记物定义阈值, 发现这些脑脊液生物标记物与 PET 来源之间高度相关, 是 AD 最有效的 AD 筛查工具。

脑脊液 $A\beta_{42}$ 浓度降低或 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 降低支持 AD 痴呆和鉴别非 AD 痴呆的性能都较高, t-tau 或 p-tau181 浓度升高定义 AD 痴呆和鉴别非 AD 痴呆的性能中等 (表 4)。遗憾的是, 我国与认知筛查阈值匹配的脑脊液生物标记物诊断阈值和检测分析过程的标准化操作规程共识尚未建立。此外, 脑脊液常规检测如 14-3-3、自身免疫抗体等对急性或快速进行型或非典型痴呆的鉴别诊断也是有必要的。

推荐意见 12: 当常规检查不能明确 AD 诊断或无明确原因的 MCI 或早发型痴呆或非典型 AD 患者, 应与患者或家属讨论使用脑脊液生物标记物检测, 在可行的情况下将患者转诊至相关研究中心或专科中心 (II 级证据, 弱推荐)。

推荐意见 13: 脑脊液 $A\beta_{42}$ 浓度或 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 降低, 或脑脊液 tau 或 p-tau181 浓度升高支持 AD 诊断 (B 级证据, 弱推荐)。

推荐意见 14: 脑脊液常规检测有助于对急性或快速进行型或非典型痴呆的鉴别诊断 (B 级证据, 弱推荐)。

证据描述:

$A\beta_{42}$: 27项研究 (n=3070) 的数据分析显示, $A\beta_{42}$ 浓度降低区分AD与NC的合并敏感度和特异度分别为0.86和0.81, 定义阈值分别为471 ng/L、536 ng/L、539 ng/L、642ng/L, 准确性高 (AUC=0.93)。鉴别临床诊断和病理确认的AD与非AD痴呆的合并敏感度和特异度分别为0.79和0.61, 定义阈值分别为500 ng/L、500.27 ng/L、540 ng/L、555 ng/L, 准确性较高 (AUC=0.82) [18]。 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值降低或 $A\beta_{42}/t$ -tau比值降低, 区分AD与NC以及与非AD痴呆的鉴别性能几乎相似。

t-tau: 25项研究 (n=3247) 的数据分析显示, t-tau浓度升高区分AD与NC的合并敏感度和特异度分别为0.77和0.86, 定义阈值分别为300 ng/L、308 ng/L、330 ng/L、461ng/L, 准确性高 (AUC=0.91)。区分AD与非AD痴呆的合并敏感度和特异度分别为0.74和0.73, 定义阈值分别为330 ng/L、355 ng/L、400 ng/L、472.5 ng/L, 准确性中等 (AUC=0.75, n=1416, 7项) [18]。

p-tau181: 16项研究 (n=2054) 的数据分析显示, p-tau181浓度升高区分AD与NC的合并敏感度和特异度分别为0.79和0.80, 定义阈值分别为56 ng/L、57 ng/L、67 ng/L、68 ng/L, 准确性较高 (AUC=0.88)。区分AD与非AD痴呆的合并敏感度和特异度分别为0.79和0.76, 定义阈值分别为50.4 ng/L、57 ng/L、62 ng/L、69 ng/L, 准确性较高 (AUC=0.86, n=1511, 9项) [18]。

表 4 脑脊液生物标记物在 AD 诊断中的价值

项目	AUC	阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度(%)	PPV(%)	NPV(%)
A β ₁₋₄₂	0.913	192 ^a	96.4	76.9	87.0	81.8	95.2
t-tau	0.831	93 ^a	69.6	92.3	80.6	90.7	73.8
p-tau181	0.753	23 ^a	67.9	73.1	70.4	73.1	67.9
tau/A β ₁₋₄₂	0.917	0.39	85.7	84.6	85.2	85.7	84.6
p-tau/A β ₁₋₄₂	0.856	0.10	91.1	71.2	81.5	77.3	88.1
LR _{TAA} Model	0.942	0.34	98.2	79.5	89.9	85.7	97.2

注：单位 pg/ml；A β 为 β 淀粉样蛋白；AUC 为曲线下面积；A β ₁₋₄₂ 为 A β ₁₋₄₂ 肽；LR_{TAA}model 为逻辑回归模型；NPV 为阴性预测值；PPV 为阳性预测值；p-tau181 为苏氨酸 181 位点的磷酸化 tau；t-tau 为总的 tau。

血液

基本原理：由于血脑屏障的存在，AD 患者血浆生物标记物浓度远低于脑脊液，但随着新的超敏检测技术的发展，血浆 AD 生物标记物可能成为一种简单、易行、可扩展的 AD 筛查工具。

血浆 p-tau181 和 tau-PET 在识别 A β 病理学方面表现同样好，虽然 tau-PET 能更好地监测疾病分期和临床进展，其中 p-tau181 是比 t-tau 更敏感和更特异，既可以作为 AD 病理生理学的生物标记物，也可作为脑 A β 升高的无创筛查工具。p-tau217 比 p-tau181 更能反映 A β -PET 阳性，且与 tau-PET 信号的相关性更强。神经丝轻链蛋白 (NfL) 与 tau 一样反映了神经变性的独特病理生理机制，但对 AD 诊断不具有足够的特异性，可用于监测疾病修饰药物试验的效果监测(表 5)。

迄今为止，与本土化认知筛查阈值匹配的血液生物标记物诊断阈值和检测分析过程的标准化操作规程共识尚未建立。此外，血液的常规检查也是必要的，包括血清维生素 B₁₂、叶酸和同型半胱氨酸、促甲状腺素和游离甲状腺素 (T₄) 水平以及梅毒螺旋体和艾滋病血清学变化等，以便对潜在的可治疗的认知障碍危险因素进行医学评估。

推荐意见 15：当常规检查不能明确 AD 诊断或无明确原因的 MCI 或早发型痴呆或非典型 AD 患者，应与患者或家属讨论使用血液生物标记物检测，在可行的情况下将患者转诊至相关研究中心或专科中心 (B 级证据，弱推荐)。

推荐意见 16：血浆 A β ₄₂ 浓度或 A β ₄₂/A β ₄₀ 比值下降，或血浆 tau 浓度或血浆 p-tau181 或 p-tau217 浓度升高支持 AD 的诊断 (B 级证据，弱推荐)。

推荐意见 17: 做出 AD 临床诊断时，还应进行血液常规检查，以便对潜在的可治疗的认知障碍危险因素进行医学评估（B 级证据，强推荐）。

证据描述:

A β ₄₂: 4 项研究（n=361）的数据分析显示，A β ₄₂ 浓度降低区分 AD 和 MCI 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.88 和 0.90，定义阈值分别为 16.1 ng/L、16.33 ng/L 和 16.41 ng/L，准确性高（AUC=0.92），但分辨 A β -PET 阴性与阳性人群的合并敏感度和特异度分别为 0.79 和 0.70，准确性中等（AUC=0.78；n=473，3 项）。A β ₄₂/A β ₄₀ 比值降低区分 AD 和 MCI 与 NC 的合并敏感度和特异度分别达 0.85 和 0.97，诊断阈值分别为 0.15、0.27 和 0.37，准确性高（AUC=0.92；n=283，3 项），但分辨 A β -PET 阴性与阳性人群的合并敏感度和特异度分别仅 0.74 和 0.77，准确性中等（AUC=0.81；n=1368，7 项）^[6]。

tau: 3 项研究（n=301）的数据分析显示，Tau 浓度升高区分 AD 和 MCI 与 NC 的合并敏感度和特异度分别为 0.96 和 0.93，诊断阈值为 23.89 ng/L、25.2 ng/L 和 28.27 ng/L，准确性高（AUC=0.97）。区分 AD 与 MCI，合并的敏感度和特异度分别为 0.76 和 0.80，阈值为 37.93pg/ml 和 38.18pg/ml，准确性较高（AUC=0.85，n=122，2 项）^[6]。

p-tau181: 4 项研究（n=1131）的数据分析显示，p-tau181 浓度升高可有效区分 AD 痴呆与 A β -PET 阴性年轻人（AUC=99.40%）和认知未受损的老年人（AUC=90.21-98.24%）以及其他神经变性病，包括 FTD（AUC=82.76~100%）、血管性痴呆（AUC=92.13%）、进行性核上性麻痹或皮质基底综合征（AUC=88.47%），帕金森病或多系统萎缩（AUC=81.90%），但不能与 MCI 区分开来（AUC=55.00%）^[19]。

p-tau217: 2 项研究（n=593）的数据分析显示，相对于认知无损害的对照组，AD 患者的 p-tau217 浓度（AUC=0.98）和 p-tau181 浓度（AUC=0.97）显著升高，区分病理证实的 AD 患者与 FTD 的准确性高（p-tau217 的 AUC=0.96，p-tau181 的 AUC=0.91）。3 项队列研究（n=602）的数据显示，p-tau217 浓度升高区分 Tau-PET 阳性与阴性的合并敏感度和特异度分别 0.93 和 0.83，阈值为 16.8 ng/L，准确性高（AUC=0.93），与脑脊液 p-tau217 相当（AUC=0.96，*p*=0.22）^[20]。

NfL: NfL 浓度升高区分病理确认的 AD 与非 AD 痴呆的准确性极低 (AUC=0.50, $p=0.05$), 也低于血浆 p-tau217 (AUC=0.89)、p-tau181 (AUC=0.72, $p=0.04$)。但血浆 NfL 与 A β 42/A β 40 比值 (AUC=0.776)、p-tau 181 (AUC=0.773) 的联合诊断预测模型的预测值比单个因素增高 (AUC=0.902), 敏感性和特异性分别为 0.87 和 0.89^[21, 22]。

表 5 血浆生物标记物在 AD 诊断中的价值

项目	AUC	阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
A β ₁₋₄₂	0.800	9.00	80.0	70.0	75.0	72.7	77.7
t-tau	0.815	11.465	90.0	70.0	80.0	75.0	87.5
p-tau181	0.773	3.014	68.2	80.0	71.6	61.5	82.8
t-tau/A β ₁₋₄₂	0.955	2.565	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
p-tau/A β ₁₋₄₂	0.802	0.290	76.7	77.3	75.7	67.6	82.5
NfL	0.833	22.372	70.0	86.4	79.7	77.8	80.8

注: 单位 pg/ml; A β 为 β 淀粉样蛋白; AUC 为曲线下面积; A β ₁₋₄₂ 为 A β ₁₋₄₂ 肽; NPV 为阴性预测值; PPV 为阳性预测值; p-tau181 为苏氨酸 181 位点的磷酸化 tau; t-tau 为总的 tau。

4.2 标准推荐

临床问题: 如何选择 AD 临床诊断标准、核心症状分期标准和证候分型标准进行准确的 AD 诊断?

4.2.1 诊断标准

基本原理: AD 临床诊断标准 (NIA-AA, 2011) 是在共识标准 (NINCDS-ADRDA, 1984) 基础上更新而成, 以病史和检查证实的症状学特征为依据, 包括核心临床标准、痴呆诊断标准和 MCI 诊断标准。由于该标准不以遗忘症状为必备条件, 具有广泛的适用性和准确性。认知衰退的病史记录或携带一种致病性 AD 基因突变或一种 AD 生物标记物异常, 可以增加 AD 临床诊断的确定性。

由于我国语言文化环境与西方国家不同, 在 AD 核心临床标准 (NIA-AA, 2011) 框架下研制的本土化认知筛查阈值及其校正后的 AD 病理或生物标记物定义阈值, 对 AD 的诊断性能达到了国际标准的水平。其他诊断标准各有其最佳使

用情景，如 AD 所致神经认知障碍诊断标准（DSM-5，2013）要求符合神经认知障碍诊断标准，并存在下列任何一项（来自于家族史或 AD 致病基因突变的证据，神经心理测评的证据，排除其他病因），更适用于家族性和典型 AD 临床诊断，AD 诊断的研究标准（IWG-2，2014）采用“临床表型+AD 病理的体内证据”模式有助于提高 AD 临床诊断的确定性，更适用于早发型、健忘型或非典型 AD 临床研究。

推荐意见 18：有经验的临床医生应选择以病史和检查证实的症状学特征为依据的 AD 临床诊断标准及其相关的本土化阈值，进行 AD 的常规临床诊断（B 级证据，强推荐）。

推荐意见 19：当常规临床诊断不能明确 AD 时或对于早发型、健忘型或非典型 AD 患者，临床医生应选择以临床表型和 AD 病理的体内证据为依据的 AD 诊断的研究标准，进行 AD 的临床诊断（B 级证据，强推荐）。

证据描述：以 AD 病理学诊断标准为对照，NIA-AA 制定的 AD 痴呆临床诊断“核心标准”的准确性为 0.70~0.90。其中，“痴呆的核心标准”与 AD 病理学诊断标准的符合率高达 96.1%，诊断“很可能 AD”的敏感度和特异度分别为 0.66 和 0.95，诊断“可能的 AD”的敏感度和特异度分别为 0.80 和 0.94，准确性高（AUC=0.96），鉴别早发型 AD 与 FTD 的特异度高（0.92），但敏感度极低（0.50）。以 NINCDS-ADRDA 的 AD 临床诊断标准为对照，北京版 AD 诊断操作性标准的敏感度和特异度分别为 0.83 和 0.89，准确性高（AUC=0.96）^[23]。

4.2.2 分期标准

基本原理：AD 是一个症状连续谱，通常以三个阶段缓慢进展。每一阶段都表现出不同的认知、行为和功能症状，并伴有逐渐的身体虚弱，需要不同类型的医疗服务。

健忘期，指 AD 的痴呆前期（pre-dementia stage），是 AD 的 MCI 阶段或早期，以明显的健忘为核心症状，属于战国《灵枢·本神篇》之“喜忘”或唐代《千金要方·卷十四》之“健忘”范畴。痴呆期，指 AD 的痴呆期（dementia stage），是 AD 的典型阶段或中期，以失认、失语、失用为核心症状，如明末《景岳全书·杂证谏》所指“痴呆证，...但察其形体强壮，饮食不减，别无虚脱等证”。虚脱期，指

AD的痴呆后期（late stage of dementia），是AD认知下降影响到身体机能阶段或晚期，呈现一种极端疲惫和身体衰弱的状态，如明末《景岳全书·杂证谟》所指“虚脱”或清初《辨证录·呆病门》之“发厥”。

因此，将AD的有症状阶段命名为健忘期、痴呆期、虚脱期，是病情从轻度、到中度、再到重度的必然过程。AD核心症状分期标准不仅指示症状演变，还指导对症治疗。“核心症状”分期意味着没有包括AD生物学定义的无症状阶段的正常期和临床前期（NIA-AA，2018），因为其无症状可辨（表6）。AD-MCI不同于其他可逆原因（如代谢性、全身性或精神疾病）相关的轻度认知改变或帕金森病MCI或血管认知障碍，因为它们有不同的时空顺序和治疗范围。

推荐意见 20：对于首次就诊者或先前的纵向临床评估信息不可用或需要做出治疗选择时，有经验的临床医生应选择以病史和检查证实的症状学特征为依据的AD核心症状分期标准，进行AD的症状分期或程度判断（专家意见）。

证据描述：

真实世界下，AD健忘期（CDR0.5）平均持续时间4.5年，AD痴呆期（CDR1.0~2.0）平均持续时间9.4年，AD虚脱期（CDR3.0）平均持续时间3.2年。但AD进展速度的个体差异很大，被确诊的AD痴呆患者的存活时间7~10年，平均9.3年，在75岁之前发病的AD患者比75岁之后发病的AD患者的预期寿命更长。AD症状个体在疾病连续谱中的年转移概率：65岁时，正常认知、轻度痴呆、中度痴呆、重度痴呆每年向更严重状态转变的概率分别为8%、22%~30.5%、16%，并且随着年龄的增长而增加。Aβ阳性病理个体在疾病连续谱中的年转移概率：无症状至AD-MCI阶段为40.8%，AD-MCI至AD痴呆阶段为21.8%~35.9%，AD痴呆至重度AD阶段为28.6%^[24]。

表 6. AD 核心症状分期标准

分期	健忘期	痴呆期	虚脱期
症状特征 (≥2 项)	记忆减退/找词困难/判断或决策障碍/行为障碍，并经客观测试证实	失认/失语/失用	烦躁/幻觉/妄想 躁动/激越/攻击
功能状况	日常生活活动 没有受损	日常生活活动 部分受损	日常生活活动 完全受损
临床评定	MMSE=27~29，或 CDR0.5	MMSE=26~11，或 CDR1.0~2.0	MMSE≤10，或 CDR3.0

注：CDR 总分 0 分表示正常，0.5 分表示可疑痴呆，1 分表示轻度痴呆，2 分表示中度痴呆，3 分表示重度

痴呆。

4.2.3 辨证标准

基本原理：AD 是一个证候级联过程，早期肾虚为主，中期痰迷、瘀血、火扰叠加递进，晚期毒盛正脱。这个证候演变的时间顺序可以解释逐渐出现的 AD 核心症状，如肾虚令忘，痰迷成呆、瘀血生幻、火扰致狂，毒盛正脱发厥，并映射出相应的治疗方法。因此，对于需要选择中医药治疗的患者，辨证是一个前提。

对于已有经验的临床医生，可以采取定性法，即以病史和症状学特征为依据进行辨证，但受医生经验的影响，一致性不高；对于尚无经验的临床医生，可以选择定量法，即借助既定的痴呆证候要素量表进行辨证，较少受医生经验的影响，一致性和准确性较好。医生根据患者的四诊信息在量表中选择相应的条目，再计算各证候要素对应的计分，总分大于 7 分代表该证型成立。

推荐意见 21：当需要选择中医药治疗时，应进行 AD 证候分型，有经验的临床医生可以选择证候定性标准，无经验的临床医生可以选择证候量化标准（专家意见）。

证据描述：一个简便的痴呆证候分型量表（PES-D/11）是一个以症状和体征为核心因子的证候量化评估工具，由 11 个最常见的证候要素构成，证候辨识的敏感度从 65.9%到 94.7%，特异度从 71.2%到 97.3%不等，准确性均大于 81%，辨识者之间的一致性为 83.2%。采用该量表调查发现，AD 早期肾虚占 73.7%，中期痰迷占 64.35%、瘀血占 46.8%、火盛占 78.7%，晚期毒盛正脱各占 57.9%和 56.5%^[25]。

5 治疗

临床问题：哪些药物治疗（含中成药）和非药物治疗对诊断为 AD 的患者有效？

5.1 健忘期（MMSE：27-29 分）

基本原理：胆碱酯酶抑制剂（ChEIs）对 AD 从 MCI 至痴呆的进展并没有任何益处或减少；除缺乏疗效外，ChEIs 副作用也很常见，包括胃肠道症状和心脏

问题。谷氨酸受体拮抗剂美金刚也缺乏对 AD-MCI 有效的证据。补肾疗法可改善 AD-MCI 患者的认知功能，并降低痴呆转化率。此外，坚持身体锻炼对 MCI 患者的认知能力可能有好处，认知干预也可能有助于改善 MCI 患者的认知功能。

推荐意见 22: 对于 AD 健忘期患者，临床医生可以选择不提供 ChEIs 治疗，也不推荐美金刚（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 23: 对于 AD 健忘期患者，如果临床医生选择提供 ChEI 治疗，必须先与患者讨论这是一种目前没有试验证据支持的处方（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 24: 对于 AD 健忘期患者，临床医生可以选择提供清宫寿桃丸治疗，必须先与患者讨论这是一种初步试验证据支持的中药处方（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 25: 对于 AD 健忘期患者，临床医生应推荐定期身体锻炼（每周 2 次）作为患者整体管理的一部分（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 26: 对于 AD 健忘期患者，临床医生可以推荐认知干预（专家意见）。

证据描述:

常规西药: 17 项研究的合并数据分析显示，使用多奈哌齐 3 年（1 项）、卡巴拉汀 2 年（1 项）、加兰他敏 1 年（2 项），对减少 MCI 进展为可能或很可能 AD 痴呆都无效，且存在许多安全问题，维生素 B（1 项）或维生素 E（1 项）或维生素 E+ChEI（1 项）也都无效^[26]。

补肾疗法: 一项 52 周试验显示，清宫寿桃丸治疗 AD 所致 MCI 患者（MMSE=27.60±1.41），认知改善优于 EGb761 片（ADAS-cog: -2.76 分比 2.43, $p<0.04$ ）和安慰剂（ADAS-cog: -2.76 分比 1.25, $p<0.001$ ），肾虚证改善率（67.2%）优于中剂量银杏叶提取物（EGb761）片 160mg/d（49.04%）和安慰剂（34.29%），一年痴呆转化率比安慰剂降低了 8.85%（ $p=0.002$ ）^[27]。

非药物疗法: 2 项研究显示，连续 6 个月每周 2 次运动训练可能会改善认知功能，虽然 5 项研究没有足够的证据支持或反对任何个体认知干预策略的使用，但当将各种认知干预视为一组时，认知干预可能会改善 MCI 患者认知功能的选择性测量^[26]。

5.2 痴呆期（MMSE：26-11 分）

基本原理：在 AD 痴呆期的治疗药物中，ChEIs 对轻中度 AD 痴呆的有效时间为 6~9 个月，不能延缓疾病进展。美金刚对中重度 AD 痴呆的有效时间为 3 个月，对轻度或中度 AD 痴呆缺乏有效证据。多奈哌齐和美金刚联合治疗中重度 AD 痴呆的有效时间为 5 个月，与多奈哌齐单用比有很小的协同效益^[28,29]。

AD 痴呆期常伴发幻觉或躁动等精神行为症状，使用任何一种非典型抗精神病药物 2 周以上，认知损害就会加重。到 36 周时，认知损害程度相当于 AD 一年的自然恶化，严重脑血管事件和锥体外系症状发生率及死亡率也明显增加。

AD 序贯疗法是一种随症状演变而转换治疗的模式，早期补肾为主并贯穿全程，中期化痰、活血、泻火，晚期固脱，覆盖从健忘到痴呆、幻觉、躁动再到厥脱全过程。序贯疗法联合常规西药治疗 AD 全程，有效时间延长至 12 个月，2 年有效率比单纯西药提高 25.6%^[30]。

推荐意见 27：对于轻中度 AD 痴呆期患者，临床医生在与患者或家属充分讨论可能的获益和风险后，应首先提供胆碱酯酶抑制剂治疗（A 级证据，强推荐）。

推荐意见 28：对于中重度 AD 痴呆期患者，当 ChEI 达到足够且稳定剂量而缺乏满意疗效时，临床医生在与患者的家属充分讨论可能的获益和风险后，应使用 ChEI 联合美金刚治疗（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 29：当 AD 痴呆期患者伴发精神行为症状足以给他人造成严重困扰或危险时，临床医生在与患者的家属充分讨论可能的获益和风险后，可以选择加用非典型抗精神病药物治疗，需监测认知变化（B 级证据，弱推荐）。

推荐意见 30：当 AD 痴呆期患者伴发精神行为症状不足以给他人造成严重困扰或危险时，临床医生在与患者或家属充分讨论可能的获益和风险后，可以选择加用高剂量银杏叶提取物或养血清脑颗粒或天智颗粒治疗（专家意见）。

推荐意见 31：对于 AD 痴呆期患者，临床医生在与患者或家属充分讨论可能的获益和风险后，可以选择使用常规西药联合中药辨证施治或序贯治疗（专家意见）。

证据描述：

多奈哌齐：改善 AD 痴呆患者的认知、功能、行为及总体印象，10 mg/d 获益略高于 5 mg/d。（1）10 mg/d 治疗轻中度 AD 痴呆患者 24 周，与安慰剂比，

认知明显改善(ADAS-Cog: MD=-2.67, $P<0.00001$; MMSE: MD=1.28, $p<0.00001$; n=904, 4 项), 功能(ADCS-ADL: MD=0.35, $p=0.005$; n=614, 2 项)和总体也轻度改善(CIBIC-Plus: MD=-0.44, $p<0.00001$; n=1590, 2 项), 对行为症状的效应与安慰剂相当(NPI: MD=-3.84, $p=0.10$; n=312, 2 项)。(2) 23 mg/d 治疗 AD 痴呆患者 26 周, 认知获益并不大于 10 mg/d, 而 10 mg/d 获益略高于 5 mg/d (n=8 257, 30 项) [5]。

卡巴拉汀: 贴剂和胶囊在改善 AD 痴呆患者的认知和总体上获益相当, 贴剂安全性优于胶囊。(1) 12 mg/d 胶囊治疗轻中度 AD 痴呆患者 24 周, 与安慰剂比, 认知(ADAS-cog: MD=-1.65, $p<0.00001$)、功能(ADCS-ADL: MD=1.93, $p<0.00001$)和总体(ADCS-CGIC: MD=-0.29, $p=0.0002$; n=1034, 2 项)均获益。(2) 9.5 mg/d 贴剂治疗轻中度 AD 痴呆患者 24 周, 认知和总体获益与 12 mg/d 胶囊相当(ADAS-cog: MD=0.07, $p=0.56$; n=1495, 3 项; ADCS-CGIC: MD=0.00, $p=1.00$; n=1029, 2 项), 但功能改善优于胶囊(ADCS-ADL: MD=0.33, $p=0.006$; n=1495, 3 项), 不良反应发生率也低约 2/3 (RR=0.80, $p=0.0001$; n=1083, 2 项)。17.4 mg/d 贴剂的认知和功能效益稍大于 12 mg/d 胶囊, 但功能和总体与 9.5 mg/24h 贴剂相当, 皮肤过敏、体重下降、恶心呕吐等不良反应发生率相应增加。

加兰他敏: 改善 AD 痴呆患者的认知、功能、总体及行为。(1) 24 mg/d 治疗轻中度 AD 痴呆 21-26 周, 认知获益优于安慰剂(ADAS-cog: MD=-2.23, $p=0.0005$; n=1 944 例, 4 项), 功能(ADCS-ADL: MD=2.13, $p<0.00001$; n=1462, 3 项)和总体(CIBIC-Plus: OR=1.63, $p<0.00001$; n=1 908, 4 项)以及行为症状也轻微缓解(NPI: MD=-1.75, $p<0.00001$; n=1 015, 2 项), 不良反应发生率高于安慰剂(RR=1.10, $p<0.0001$; n=2 643, 5 项)。32 mg/d 治疗轻中度 AD 痴呆 6 个月, 认知和总体获益与 24 mg/d 相当, 不良反应发生率多于 24 mg/d。

(2) 多奈哌齐对 ADAS-cog 的改善优于加兰他敏、卡巴拉汀, 不良反应发生率最低, 加兰他敏对 CIBIC-Plus 的改善最明显。当接受一种胆碱酯酶抑制剂(ChEI)初始药物治疗而“获益不足”或“反应丧失”时, 换用另一种 ChEI 可以获得与初始药物相似的效果^[31]。

美金刚: 中重度 AD 痴呆患者的临床获益很小, 轻度或中度 AD 痴呆的获益缺乏证据。20 mg/d 治疗中重度 AD 痴呆 24-28 周, 与安慰剂比, 认知和总体轻

微获益 (ADAS-cog: MD=-1.33, $p=0.003$; CIBIC-plus: MD=-0.16, $p=0.001$; $n=1\ 642$, 6 项), 不良反应发生率相当 (RR=1.02, $p=0.56$; $n=1\ 006$, 3 项)。与安慰剂相比, 美金刚对轻度 AD 痴呆患者 (MMSE: 20-23, $n=431$, 3 项) 24 周的认知 (ADAS-cog)、功能 (ADCS-ADL) 和行为 (NPI) 疗效缺乏证据, 对中度 AD 痴呆患者 (MMSE: 10-19, $n=697$, 3 项) 24 周的认知 (ADAS cog: MD=-1.33) 和总体 (CIBIC-plus: MD=-0.16) 的疗效也缺乏证据。美金刚 20 mg/d 联合 ChEI 治疗中重度 AD 痴呆 24-28 周, 与 ChEI 单用比, 认知 (ADAS-Cog: SMD=-0.27, $p=0.00001$; $n=1\ 435$, 4 项)、总体 (CIBIC-Plus: SMD=-0.20, $p=0.004$; $n=1315$, 3 项)、行为 (NPI: SMD=-0.19, $p=0.002$; $n=1408$, 4 项) 有很小的协同效益, 但对轻度 AD 患者也无益处^[28]。

非典型抗精神病药: 与安慰剂比, 奥氮平治疗 AD 痴呆患者精神行为症状, 6 个月 NPI 总分下降 45.6%, 9 个月攻击和激越症状减轻; 利培酮治疗 6 个月 NPI 总分下降 43.5%, 9 个月激越、攻击和幻觉、妄想症状减轻; 喹硫平治疗 6 个月 NPI 总分下降 33.3%, 6 周或 26 周对焦虑无效^[32]; 阿立哌唑治疗 AD 痴呆 10 周, 与安慰剂相当 (NPI-NH: MD=-4.54, $p=0.08$, $n=496$, 2 项)。此外, AD 痴呆患者接受任何一种非典型抗精神病药 2 周以上, 都会加重认知损害。36 周认知得分 (MMSE) 比安慰剂减少 2.46 分 ($p=0.004$), 相当于 AD 一年的自然恶化, 严重脑血管事件和锥体外系症状发生率及死亡率也明显增加^[33]。16 项研究 ($n=5\ 110$) 的合并数据分析表明, 奥氮平 (5 项)、利培酮 (5 项)、喹硫平 (3 项) 和阿立哌唑 (3 项) 与安慰剂在 6 周至 26 周之间的认知 (MMSE) 加权平均差异为 0.73 ($p<0.0001$)。因此, 使用时应遵循单药、小剂量滴定、短期原则, 并监测认知变化^[34]。

化痰疗法: 补肾化痰颗粒治疗轻中度 AD 痴呆患者 12~24 周, 与安慰剂比, 认知 (MMSE: SMD=0.55, $p=0.00001$) 和功能 (ADL: SMD=-0.55, $p=0.00001$; $n=557$, 5 项) 明显改善。补肾化痰联合多奈哌齐片治疗 AD 痴呆患者, 改善认知 (MMSE) 的作用显著优于多奈哌齐单用 (SMD=0.55, 95%CI: 0.32~0.78, $I^2=44%$, $p=0.00001$, $n=457$, 4 项)。益肾化痰颗粒治疗轻度 AD 痴呆患者 ($n=144$) 24 周, 与多奈哌齐片 (5mg/天) 比, 认知 (ADAS cog, $p=0.006$ 和 MMSE, $p=0.098$) 明显改善, 但功能 (ADL) 和行为 (NPI) 无明显优势^[35]。

活血疗法：高剂量 EGb761 (240mg/d) 治疗轻中度 AD 痴呆患者 22~24 周，认知 (SKT: SMD=-1.69, $P<0.00001$; n=723, 5 项)、行为 (NPI: SMD=-1.67, $p=0.00001$; n=547, 2 项)、功能 (ADL: SMD=-1.34, $p<0.0001$; n=547, 2 项) 和总体 (CGIC: SMD=-1.63, $p<0.0006$; n=542, 3 项) 均优于安慰剂，但各研究之间的异质性大 ($I^2=88\%~91\%$)，120mg/d 无效益优势。240 mg/d 治疗 AD 患者 22~52 周，不良反应发生率与安慰剂相当 (RR=1.00, $p=0.97$; n=1 789, 5 项)，各研究之间的异质性大 ($I^2=78\%$)。养血清脑颗粒 (4g/d) 联合多奈哌齐 (10mg/d) 治疗 AD 痴呆患者 (n=18) 12 周，与多奈哌齐单用 (n=18) 比较，行为改善有轻微优势 (NPI: 12.67 ± 6.35 vs. 15.11 ± 7.42 , $p<0.05$)，但认知 (17.32 ± 4.18 vs. 18.78 ± 4.96 , $p>0.05$) 和不良反应发生率相当^[36]。

泻火疗法：天智颗粒治疗轻中度 VaD 患者 1 个月和 6 个月，认知改善显著优于安慰剂 (MMSE: SMD=2.61, $p<0.00001$, n=580, 5 项) 对功能无明显优势 (ADL: SMD= -0.52; $p=0.07$, n=404, 2 项)，各研究之间异质性较大 ($I^2=59\%$)，但对血管性痴呆患者精神行为症状的缓解效应优于安慰剂 (NPI: -3.03, $p=0.019$; n=542) ^[37]，可以借鉴。

5.3 虚脱期 (MMSE: ≤ 10 分)

基本原理：AD 晚期运动和身体机能衰弱尚无批准的治疗药物，亦无针对意识混沌、手足逆冷、无欲不食以及大小便失禁等症状的药物。

推荐意见 32：对于 AD 虚脱期患者出现意识混沌，临床医生在与患者或家属充分讨论可能的获益和风险后，可以提供安宫牛黄丸治疗 (专家意见)。

推荐意见 33：对于 AD 虚脱期患者出现手足逆冷、无欲不食、大小便失禁，临床医生在与患者的家属充分讨论可能的获益和风险后，可以提供当归四逆汤、启心救胃汤、菟丝子散、真人养脏汤予以治疗 (专家意见)。

证据描述：

多奈哌齐：10 mg/d 治疗重度 AD 痴呆患者 24 周，与安慰剂比，认知仍可获益 (SIB: MD=5.23, $p<0.00001$; MMSE: MD=1.05, $p=0.003$; n=400, 2 项)，功能也轻微改善 (ADCS-ADL-sev: MD=1.20, $p=0.003$; n=410, 2 项)。

卡巴拉汀：卡巴拉汀胶囊 (12mg/d) 治疗重度 AD 痴呆患者 (MMSE: 8.8,

n=218) 26 周, 与安慰剂比, 认知 (SIB: -1.37 ± 15 vs -5.9 ± 15 , $p < 0.05$) 及总体印象 (OR: 0.37, $p = 0.012$) 得到改善, 不良反应发生率高于安慰剂 (95.05% vs 70.75%, $p < 0.05$)。卡巴拉汀贴剂 (13.3mg/d) 治疗重度 AD 痴呆患者 (MMSE: 8.8 ± 2.9 , n=716) 24 周, 在认知和功能均优于 4.6mg/d (SIB: $p < 0.0001$, ADCS-CGIC: $p = 0.025$), 不良反应及严重不良事件发生率相似^[38]。

解毒固脱法: 黄连解毒汤治疗痴呆患者 (n=979, AD 占 68.6%, VaD 占 22.7%, 其他占 8.7%, 9 项) 的临床改善率高于对照组, 总体 OR 值为 3.52 (95%CI: 1.91~6.47, $p < 0.0001$, 9 项), 其中 5 项采用 MMSE 标化认知得分高于对照组 0.77 ($p < 0.00001$), 2 项采用 ADAS-cog 标化平均得分少于对照组 -2.00 ($p < 0.00001$), 均支持黄连解毒汤对 AD 患者认知有益。3 项采用 ADL 标化得分少于对照组 -0.42 ($p = 0.0001$), 支持黄连解毒汤对 AD 患者功能有益。

目前尚未检索到固脱疗法治疗 AD 患者虚脱症状的临床研究报告, 但古典医籍中均有记载, 值得借鉴, 如《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》当归四逆汤治疗手足逆冷, 《辨证录·呆病门》启心救胃汤治疗饮食不下和无欲不食, 《太平圣惠方·卷五十八》菟丝子散治疗小便多或不禁, 《太平惠民和剂局方·卷六》真人养脏汤治疗大便失禁。

附录

附录 A 编制说明

本指南的起草遵循 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》，疾病名称符合《国际疾病分类》第 11 次修订本的证诊术语。指南按照 PICO 原则制定临床问题并进行文献检索。本指南是在《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020 年版）》基础上修改而成，推荐意见主要基于系统评价中的证据和强有力的相关证据，也遵循了既定的医学原则和推理。每项推荐意见均根据遵循推荐的风险获益比、结局重要性、患者偏好、可行性/可及性等进行调整。每项推荐意见均有基本原理和证据描述，以便于临床医理解相关推荐意见和推荐级别。证据质量和推荐意见遵循了《推荐分级的评估、制定和评价标准》（GRADE）定义的相关原则，证据质量分为高（A 级）、中（B 级）、低（C 级）和极低（D 级），推荐分为强推荐和弱推荐，并经专家讨论确认最终推荐意见。本指南涉及疾病诊断所用标准的文字描述，详细的认知领域损害判断工具和分界值标准和指南使用中涉及中医证候分型量表见附件 C。

详细编制说明见 <https://rs.yiigle.com/CN112225202103/1315341.htm>。

附录 B 证据综合报告

	结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见
				安慰剂	清宫寿桃丸	
健忘期 (MMSE:27-29)	ADAS-cog	350 例 (1 项研究), 52 周	中⊕⊕⊕⊖	1.25	-2.76	弱推荐
	痴呆转化	350 例 (1 项研究), 52 周	中⊕⊕⊕⊖	10%	1.15%	
	肾虚证改善率	350 例 (1 项研究), 52 周	中⊕⊕⊕⊖	34.29%	67.2%	
	结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见
				对照组	每周 2 次以上的锻炼	
	痴呆转化	1966 例(3 项研究), 12-24 月	中⊕⊕⊕⊖	6.1%	3.7%	弱推荐
	认知下降	247 例 (2 项研究), 12-24 个月	中⊕⊕⊕⊖	14.5%	15.4%	
	结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见
				认知训练与对照组差异	95%CI	
	总体认知	407 例 (5 项研究), 3 月至 2 年	低⊕⊕⊖⊖	-0.53	-1.06~-0.01	专家意见
情景记忆	223 例 (5 项研究), 3 月至 2 年	低⊕⊕⊖⊖	-0.79	-1.54~-0.04		
工作记忆	72 例 (3 项研究), 3 月至 9 月	低⊕⊕⊖⊖	-0.88	-1.73~-0.03		
执行功能	150 例 (3 项研究), 3 月至 2 年	低⊕⊕⊖⊖	-0.31	-0.9~-0.28		
语言流畅性	150 例 (3 项研究), 3 月至 18 月	低⊕⊕⊖⊖	-0.16	-0.76~-0.44		
痴呆期 (MMSE:11-26)	结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见
				多奈哌齐 vs 安慰剂 (MD/OR)	95%CI	
轻中度	ADAS-cog	1130 例(5 项研究), 26 周	中⊕⊕⊕⊖	-2.67	-3.31~-2.02	强推荐
	MMSE	1757 例 (7 项研究), 26 周	中⊕⊕⊕⊖	1.05	0.73~1.37	

ADCS-ADL	733 例 (3 项研究), 26 周	中⊕⊕⊕⊖	1.03	0.21~1.85	
NPI	1035 例 (4 项研究), 26 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.62	-3.43~0.19	
CIBIC-plus	1674 例 (6 项研究), 24-26 周	中⊕⊕⊕⊖	1.92	1.54-2.39	
结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见
			卡巴拉汀 12mg vs 安慰剂	P 值	
ADAS-cog	1034 例 (2 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.65	<0.00001	强推荐
ADCS-ADL	1034 例 (2 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	1.93	<0.00001	
ADCS-CGIC	1034 例 (2 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	-0.29	0.0002	
			卡巴拉汀 9.5mg 贴剂 vs 12mg 胶囊	P 值	推荐意见
ADAS-cog	1495 例 (3 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	0.07	0.56	强推荐
ADCS-ADL	1495 例 (3 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	0.33	0.006	
ADCS-CGIC	1029 例 (2 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	0.00	1.00	
结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见
			加兰他敏 24mg vs 安慰剂	P 值	
ADAS-cog	1944 例 (4 项研究), 21-26 周	中⊕⊕⊕⊖	-2.23	0.0005	强推荐
ADCS-ADL	1462 例 (3 项研究), 21-26 周	中⊕⊕⊕⊖	2.13	<0.00001	
CIBIC-plus	1908 例 (4 项研究), 21-26 周	中⊕⊕⊕⊖	1.63	<0.00001	
NPI	1015 例 (2 项研究), 21-26 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.75	<0.00001	
			补肾化痰 vs 安慰剂	P 值	推荐意见
MMSE	557 例 (5 项研究), 12-24 周	中⊕⊕⊕⊖	0.55	0.00001	专家意见
ADL	557 例 (5 项研究), 12-24 周	中⊕⊕⊕⊖	-0.55	0.00001	
			补肾化痰+多奈哌剂 vs 多奈哌齐		推荐意见
MMSE	457 例 (4 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	0.55	0.00001	专家意见
			EGB761 vs 安慰剂	P 值	推荐意见

中重度	SKT	723 例 (5 项研究), 22-24 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.69	<0.00001	专家意见	
	NPI	547 例 (2 项研究), 22-24 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.67	0.00001		
	ADL	547 例 (2 项研究), 22-24 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.34	0.0001		
	CGIC	542 例 (3 项研究), 22-24 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.63	<0.0006		
				天智颗粒 vs 安慰剂			推荐意见
	MMSE	580 例 (5 项研究), 1-6 月	中⊕⊕⊕⊖	2.61	<0.00001	专家意见	
	ADL	404 例 (2 项研究), 1-6 月	中⊕⊕⊕⊖	-0.52	0.07		
	NPI	542 例 (4 项研究), 1-6 月	中⊕⊕⊕⊖	-3.03	0.019		
	结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见	
				美金刚 vs 安慰剂(MD/OR)	P 值		
	ADAS-cog	1642 例 (6 项研究), 24-28 周	中⊕⊕⊕⊖	-1.33	0.003	弱推荐	
	CIBIC-plus	1642 例 (6 项研究), 24-28 周	中⊕⊕⊕⊖	-0.16	0.001		
				美金刚+ChEIs vs ChEIs	P 值	推荐意见	
	ADAS-cog	1435 例 (4 项研究), 24-28 周	中⊕⊕⊕⊖	-0.27	0.00001	弱推荐	
	CIBIC-plus	1315 例 (3 项研究), 24-28 周	中⊕⊕⊕⊖	-0.20	0.004		
NPI	1408 例 (4 项研究), 24-28 周	中⊕⊕⊕⊖	-0.19	0.002			
结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见		
			非典型抗精神病药 vs 安慰剂	P 值			
NPI-NH	496 例 (2 项研究), 10 周	中⊕⊕⊕⊖	-4.54	0.08	弱推荐		
MMSE	5110 例 (16 项研究), 6-26 周	中⊕⊕⊕⊖	0.73	<0.00001			
虚脱期 (MMSE: ≤10)	结局	样本数(研究)和随访	证据质量	期望效应		推荐意见	
				多奈哌齐 10mg/d vs 安慰剂	P 值		
	SIB	400 例 (2 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	5.23	<0.00001	弱推荐	
	MMSE	400 例 (2 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	1.05	0.003		
ADCS-ADL-sev	410 例 (2 项研究), 24 周	中⊕⊕⊕⊖	1.20	0.03			

			卡巴拉汀 12mg/d	P 值	推荐意见
SIB	218 例 (1 项研究), 26 周	中 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	4.53	<0.05	弱推荐
CGIC	218 例 (1 项研究), 26 周	中 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	0.37	0.012	
			黄连解毒汤	P 值	推荐意见
临床改善	979 例 (9 项研究)	低 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	3.52	<0.0001	专家意见
MMSE	5 项研究	低 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	0.77	<0.00001	
ADAS-cog	2 项研究	低 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	-2.00	<0.00001	
ADL	3 项研究	低 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	0.42	0.0001	

附录 C 引用的相关标准

1 AD 核心临床标准（很可能的阿尔茨海默病痴呆）

很可能的阿尔茨海默病痴呆应符合痴呆的诊断标准，并且具备以下特征：

- A. 隐袭起病。症状在几个月或几年内渐进发展，而不是在几小时或几天内突然发生；
- B. 经报告或观察有明确的认知功能恶化病史；
- C. 病史和检查证实存在下列早期突出的认知损害之一：

a. 遗忘症状：阿尔茨海默病痴呆最常见表现，包括学习能力及最近所学知识的回忆能力受损，还应至少具备一项其他认知领域的功能损害。

b. 非遗忘症状

语言障碍：最明显的是找词困难，也可能出现其他认知内容损害；

视觉障碍：最明显的是空间认知障碍，包括物体失认、面孔失认、视觉图像组合失认和失读症，也可能出现其他认知内容损害；

执行功能障碍：最明显的是推理、判断和问题解决能力受损，也可能出现其他认知内容损害。

D. 具有下列情形不应诊断为很可能的阿尔茨海默病痴呆

- a. 存在时间上与认知损害发生或加重相关的卒中史，或存在多发梗死或严重白质高信号；
- b. 具有路易体痴呆的核心特征；
- c. 具有行为变异型额颞叶痴呆的突出特征；
- d. 具有原发性进行性失语的语义变异型或非流利型/语法缺失变异型的突出特征；
- e. 同时存在其他可明显影响认知功能的证据，如神经系统疾病、非神经系统疾病或药物使用史。

2 AD 诊断的研究标准及诊断参数

	诊断标准	评估领域和分界值	调整值
核心特征	1. 隐袭起病，有明确的认知逐渐恶化史	病史：经问诊、照料者报告或医生观察证实	6 个月以上
		记忆：DSR \leq 10.5/56 分 或 HVL \leq 15.5/36 分	年龄 50-64 \leq 12.5 分 年龄 65-74 \leq 9.5 分 年龄 75-84 \leq 5.0 分 年龄 50-64 \leq 18.5 分 年龄 65-74 \leq 15.5 分 年龄 75-84 \leq 14.5 分
	2. 早期的和显著的认知损害证据分类之一（遗忘症状和非遗忘症状）	视空间：TMT-A \geq 98.5/150 秒 执行：TMT-B \geq 188.5/300 秒 语言：BNT-30 \leq 21.5/30 分	年龄 50-64 \geq 80.5 分 年龄 65-74 \geq 90.5 分 年龄 \geq 75 \geq 101.5 分 年龄 50-64 \geq 150.5 分 年龄 65-74 \geq 165.5 分 年龄 \geq 75 \geq 199.5 分 教育 \leq 9 年 \leq 19.5 分 教育 $>$ 9 年 \leq 21.5 分
3. 伴有或不伴有总体认知功能损害	综合认知：MMSE \leq 26/30 分	大学 \leq 26 中学 \leq 24 小学 \leq 23	

支持特征	4.工作或日常生活能力下降	功能: ADL \geq 16/56 分	文盲 \leq 22 轻度 \geq 16 中度 \geq 25 重度 \geq 30
	5. 具备 AD 病理生理变化证据或生物标志物之一	MRI 示内侧颞叶萎缩 (MTA \geq 1.5 分) 或海马体积缩小 (HV \leq 1.96cm ³) PET 示 A β 沉积, 额、颞、顶叶和纹状体最突出, 或 PET 示 FDG 代谢, 颞顶叶联合区域最突出, 或 PET 示 tau 沉积, 广泛的新皮质 (顶叶、额叶) 最突出, 或 CSF 或 Plas-A β ₄₂ 降低或 tau 增加或 tau/A β ₁₋₄₂ 比值异常, 或 AD 常染色体显性突变 (如 APP/ PSEN1/ PSEN2)。	年龄 50-64 \geq 1.0 分 年龄 65-74 \geq 1.5 分 年龄 75-84 \geq 2.0 分 左侧 HV \leq 1.926cm ³ 右侧 HV \leq 2.012cm ³
排除标准	6. 痴呆的其他病因或伴随病变 (血管病变)	其他病因: VaD 或 DLB 或 FTD/PPA, 其他精神障碍或重度情感障碍 可逆原因: 代谢、激素、感染、中毒及药物滥用	

3 痴呆证候分型量表

证候	舌脉症	分值	证候	舌脉症	分值
A. 肾虚	二便失禁	5	G. 髓减	肢胫酸楚	5
	小便失禁	4		齿枯发焦	4
	夜尿频多	4		行动笨拙	4
	腰膝酸软	4		倦怠嗜卧	4
	性欲减退	3		眩晕不止	3
	耳鸣耳聋	2		舌体瘦小	2
	尺脉沉	1		脉沉细	1
B. 脾虚	大便溏薄	5	H. 火扰	急躁易怒	5
	食少纳呆	4		妄闻妄见	4
	食后腹胀	4		烦躁不安	4
	口涎外溢	3		头晕目眩	3
	肢体倦怠	3		颞顶头痛	3
	舌淡齿痕	3		耳鸣如潮	3
	脉缓	1		脉弦	1
C. 气虚	少气懒言	5	I. 毒盛	狂躁不宁	5
	自汗动甚	4		谵语妄言	4
	神疲乏力	4		举动不经	4
	面色晄白	3		神识不清	4
	易惊胆怯	3		口臭便结	3
	舌淡	2		面红目赤	2
	脉弱	2		舌红绛	1
D. 血虚	唇睑苍白	5	J. 痰浊	口吐痰涎	5
	面色不华	4		表情淡漠	4
	头晕眼花	4		苔粘腻浊	4
	心悸怔忡	4		体肥身重	3
	失眠多梦	3		纳呆呕恶	3

	手足麻木	2		懒动多寐	2	
	脉细	1		脉滑	2	
E. 阴虚	舌红少津	5	K. 血瘀	舌暗瘀斑	5	
	两目干涩	4		疼痛夜甚	4	
	形体消瘦	4		痛处不移	4	
	大便干燥	3		面色黎黑	4	
	盗汗	3		唇甲青紫	3	
	苔少或无	3		妄思离奇	2	
	脉细数	1		脉涩或无	1	
F. 阳虚	四肢不温	5	结果			
	下利清谷	5	A:	B:	C:	D:
	畏寒蜷缩	3	E:	F:	G:	H:
	尿少浮肿	3	I:	J:	K:	
	小便清长	3	根据患者的四诊信息在右侧分值栏勾选相应得分，各证候所属项目得分相加即为证候得分，总分≥7分即认为该证候诊断成立。			
	舌淡苔滑	3				
	脉沉弱	1				

附录 D 缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
AD	Alzheimer's disease	阿尔茨海默病
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale	阿尔茨海默病评定量表-认知部分
ADCS-ADL	Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily Living	阿尔茨海默病合作研究日常生活量表
ADCS-CGIC	Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impressions of change	阿尔茨海默病合作研究临床总体印象变化
ADL	activity of daily living	日常生活活动
AD-MCI	mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease	阿尔茨海默病所致轻度认知损害
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	AD 神经成像行动计划
aMCI	amnesic mild cognitive impairment	遗忘型轻度认知损害
AUC	area under curve	曲线下面积
A β	amyloid beta	β -淀粉样蛋白
BNT	Boston naming test	波士顿命名测试
CDR	clinical dementia rating	临床痴呆评定量表
CDT	clock drawing test	画钟测试
ChEIs	cholinesterase inhibitors	胆碱酯酶抑制剂
CI	confidence interval	置信区间
CIBIC-Plus	clinician's interview-based impression of change plus caregiver input	基于临床医生面试和照料者补充的总体变化印象量表
COWAT	controlled oral word association test	受控口头词语联想测试
DSM-5	the fifth revision of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	美国精神障碍诊断与统计手册
DSR	delayed story recall	故事延迟回忆
FDG	fluorodeoxyglucose	氟代脱氧葡萄糖
FTD	frontotemporal dementia	额颞叶痴呆
IADL	instrumental activities of daily living	工具性生活活动量表
ICD-11	the 11th revision of the International Classification of Disease	国际疾病分类第十一次修订本
IWG	international work group	国际工作组
MCI	mild cognitive impairment	轻度认知损害
MD	mean difference	均值差
MMSE	mini-mental state examination	简易精神状态检查
MoCA	Montreal cognitive assessment	蒙特利尔认知评估量表
MTA	medial temporal lobe atrophy	内侧颞叶萎缩
NC	normal cognition	认知正常
NfL	neurofilament light protein	神经丝轻链蛋白
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association	美国衰老研究所和阿尔茨海默病协会
NPI	neuropsychiatric inventory	神经精神指数
NPV	negative predictive value	阴性预测值
OR	odds ratio	优势比
PPV	positive predictive value	阳性预测值
PSMS	physical self-maintenance scale	躯体自理量表
ROC	receiver operating characteristic	受试者工作特征曲线

RR	risk ratio	风险比
SIB	severe impairment battery	严重障碍量表
SMD	standardized mean difference	标准化均值差
Tau	tau protein	微管相关蛋白
TMT	trail making test	连线测试
VaD	vascular dementia	血管性痴呆

参考文献

- [1] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease facts & Figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3):321-387.
- [2] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019 [EB/OL]. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2019>. [2022-11-16]
- [3] 田金洲,解恒革,秦斌,等.适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架[J].*中华内科杂志*,2019,58(2):91-101.
- [4] Jia J, Zuo XM, Jia XF, et al. Diagnosis and treatment of dementia in neurology outpatient departments of general hospitals in China[J]. *Alzheimers Dement*,2016,12(4):446-453.
- Liu J, Wang LN, Tian J. Recognition of dementia in ancient China[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 2948.e1112.
- [5] 田金洲.中国痴呆诊疗指南（2017年版）[M]. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [6] [1]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.
- [7] Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, et al. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(5): 529-537.
- [8] 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.
- [9] Guo QH. Boston naming test in Chinese elderly, patient with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia[J]. *Chin J Ment Health*, 2006, 20 (2): 81-84.
- [10] Wei M, Shi J, Li T, et al. Diagnostic Accuracy of the Chinese version of the trail-making test for screening cognitive Impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018,66(1):92-99.
- [11] Wiechmann AR, Hall JR. The Four-point Scoring System for the Clock Drawing Test does not Differentiate between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia[J]. *Psycholog Reports*, 2010,106(3):941-948.
- [12] Wong A, Cheng ST, Lo ES, et al. Validity and reliability of the neuropsychiatric inventory questionnaire version in patients with stroke or transient ischemic attack having cognitive impairment[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014,27(4):247-252.
- [13] Ni J, Shi J, Wei M, et al. Screening mild cognitive impairment by delayed story recall and instrumental activities of daily living[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015,30(8):888-890.
- [14] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992,55(10):967-972.
- [15] Wei MQ, Shi J, Li T, et al. A new age-related cutoff of medial temporal atrophy scale on MRI improving the diagnostic accuracy of neurodegeneration due to Alzheimer's disease in a Chinese

- population[J]. *BMC Geriatrics*, 2019,19:59-68.
- [16] Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis [J]. *JAMA*,2015,313(19):1924-1938.
- [17] Ossenkuppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [¹⁸F] flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. *JAMA*, 2018,320(11):1151-1162.
- [18] Mo Y, Stromswold J, Wilson K, et al. A multinational study distinguishing Alzheimer's and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/A β 42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017,6: 201-209.
- [19] Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts[J]. *Lancet Neurol*, 2020,19(5):422-433.
- [20] Palmqvist S, Janelize S, Quiroz Y, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. *JAMA*, 2020, 324(8):772-781.
- [21] Sun Q, Ni J, Wei M, et al. Plasma β -amyloid, tau, neurodegeneration biomarkers and inflammatory factors of probable Alzheimer's disease dementia in Chinese individuals. *Front Aging Neurosci*,2022,14:963845.
- [22] Kim K, Kim MJ, Kim DW, et al. Clinically accurate diagnosis of Alzheimer's disease via multiplexed sensing of core biomarkers in human plasma[J]. *Nat Commun*. 2020, 11(1):119.
- [23] Tian J, Shi J, Wei MQ. Diagnostic accuracy of the operational criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease (Beijing version) [EB/OL]. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2014.05.1343> [2022-11-15]
- [24] Davis M, O'Connell T, Johnson S. Estimating Alzheimer's disease progression rates from normal cognition through mild cognitive impairment and stages of dementia[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(8):777-788.
- [25] 时晶, 滕羽鸥, 魏明清,等. 基于认知分级的阿尔茨海默病证候演变规律[J]. *北京中医药大学学报*,2019, 42(12): 1038-1042.
- [26] Petersen RC, Lopez O, Armstrong M, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment[J]. *Neurology*,2018,90(3):1-10.
- [27] Tian J, Shi J, Wei M, et al. Chinese herbal medicine Qinggongshoutao for the treatment of amnesic mild cognitive impairment: A 52-week randomized controlled trial[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019,5:441-449.
- [28] McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019,3(3):CD003154.
- [29] 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.
- [30] Shi J, Ni J, Lu T, et al. Adding Chinese herbal medicine to conventional therapy brings cognitive benefits to patients with Alzheimer's disease: a retrospective analysis[J]. *BMC*

Complement Altern Med, 2017,17(1):533.

[31] Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia[J]. Int Psychogeriatr,2011,23(3):372-378.

[32] 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.

[33] Maglione M, Maher AR, Hu J, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: An update [EB/OL]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100372/> [2022-11-15]

[34] 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,2017,5(5):335-339.

[35] Zhang Y, Lin C, Zhang L, et al. Cognitive improvement during treatment for mild alzheimer's disease with a chinese herbal formula: a randomized controlled trial. Plos one, 2018, 13(6): e0199895.

[36] 程新旺,臧大维.养血清脑颗粒联合多奈哌齐对AD患者认知功能及精神行为学异常的影响[J].山东医药,2013,53(8):56-57.

[37] Shi J, Wei M, Ni J, et al. Tianzhi granule improves cognition and BPSD of vascular dementia: a randomized controlled trial[J]. J Transl Med, 2020,18(1):76.

[38] Isaacson R S, Ferris S, Velting D M, et al. Cognitive efficacy (SIB) of 13.3 versus 4.6 mg/24 h rivastigmine patch in severe Alzheimer's disease[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2016, 31(3): 270-277.