**呆病（阿尔茨海默病）中西医诊疗方案**

---潍坊市中医院脑病科2020.09修订

西医病名诊断：阿尔茨海默病（ICD-10: G30.904）

中医病名诊断：呆病（TCD:BNX100）

阿尔茨海默病（Alzheimer′s disease，AD）是一种以记忆功能和认知功能进行性退化为特征的临床综合征，主要表现为认知功能障碍、记忆力减退和行为改变等症状，是继心脏病、肿瘤和中风之后的老年人第四大死亡原因，严重危害老年人身心健康，影响患者的日常生活和工作，给社会和家庭造成沉重负担。AD 在中医古书籍中并没有明确的病名，此病多被中医归类到“呆病”“痴呆”“善忘”等范畴，病位在脑，同时与心、肝、脾、肾等脏腑又不可完全割裂开来。近年来中西医有关AD的中西医研究层出不穷，但其发病机制阐述尚不全面，因此治疗研究在实践应用中仍然存在诸多挑战。综合目前关于AD相关研究，为进一步规范阿尔茨海默病的诊治，特制订该病的中西医诊疗方案。

**第一部分 西医诊疗方案**

**一、流行病学**

经调查显示，65岁以上的老年人 AD 患病率在发达国家约为4%-8%，我国约为3%-7%，女性要高于男性。根据推算，我国目前约有600万-800万的 AD 患者。而且随着年龄的增长，AD 的患病率逐渐上升，至85岁以后，每3-4位老年人中就有1名罹患 AD。AD 的危险因素有低教育程度、膳食因素、吸烟、女性雌激素水平的降低、高血糖、高胆固醇、高同型半胱氨酸、血管因素等。

**二、发病机制及病理**

关于 AD 的现代医学发病机制，不少学者提出了诸多假说[1]。目前有关AD研究最多的有 β-淀 粉样蛋白(Aβ)、免疫炎性反应、tau蛋白的过度磷酸化、胆碱能神经损伤以及细胞凋亡。近年来研究认为AD存在遗传因素和遗传易感性。随着研究的深入，越来越多的学者关注到AD与肠道内环境也存在关系密切性。

1.炎症机制：AD的一个重要病理机制是炎性反应，炎症介质与AD的发生与发展关系密切，甚至促进了 AD 的发生。AD患者大脑中存在着明显非特异性免疫炎性反应，研究发现在斑块形成的早期和中期这些炎性介质即起作用[2]，其主要炎性因子为白细胞介素-1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。这些炎性因子在老年痴呆症脑组织反应区上调。研究发现炎症是AD大鼠脑结构改变的特征之一[3]。胡玉萍等[4]研究证实炎性反应及炎症介质在AD发生发展过程中起着重要作用，并发现可以通过减少AD患者神经细胞中IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎性因子的分泌改善病情。基于以上研究，我们可以得出控制炎症，预防炎症，可以有效减少 AD 的发生。

2.中枢胆碱能：研究表明，90％的AD患者在神经冲动传输过程中缺乏胆碱[5]。乙酰胆碱（Ach）是一种重要的神经递质，参与神经信号的传导，与学习、记忆密切相关。有报道指出，应用促进 Ach 释放的药物，AD 模型小鼠的记忆功能得到改善[6]。

3.tau 蛋白的过度磷酸化：细胞内 tau 蛋白主要 功能是维持微管的稳定，协助神经元胞内物质的运输。在正常的情况下，tau 蛋白处于磷酸化与去磷酸化动态平衡状态，当发生老年痴呆时，这个平衡被打破，致使tau 蛋白发生异常修饰与磷酸化。Tau 蛋白过度磷酸化组成的双螺旋纤维（PHF），即神经原纤维缠结，是AD患者脑内一大标志性的病理特征。有研究者应用减少 tau 蛋白磷酸化的药物干预AD模型，从而改善了AD模型的记忆和行为功能[7]。Tau 蛋白发生磷酸化的位点主要是 Her 和 Thr 残基的磷酸化，而 Her 和 Thr 又有很多等位点，对这些等位点深入研究，了解其磷酸化机制，进而有效地控制有可能为 AD 的治疗提供新思路。

4.细胞凋亡机制：据报道，AD 患者的脑神经细胞凋亡率要比正常人的高40倍左右[8]，因此神经细胞凋亡可能是中枢神经系统衰退的主要原因之一。在细胞凋亡的途径中，Bcl-2 家族是目前研究最多的一类调控因子，其中 Bcl-2 与Bax 是其重要的组成成员，二者组成一个平衡体系 Bcl-2/Bax，当 Bcl-2 表达量过高时，细胞凋亡被抑制，当 Bax 过高 表达时，促进细胞的凋亡。Kudo 等[9]研究显示，Aβ能上调 Bax 的表达、下调 Bcl-2 的表达，继而促进了细胞色素C从线粒体释放，而细胞色素C与凋亡蛋白酶活化因子（Apaf-1）相结合，Apaf-1发生自身聚合，然后通过N端招募细胞质中的 caspase-9 酶原，形成凋亡复合体，caspase-9 酶原在凋亡复合体中发生自身裂解并活化，活化的 caspase-9 进一步激 caspase-3 酶原，形成级联放大反应，诱导细胞凋亡的发生。细胞凋亡的机制并非单一，因此通过抑制凋亡来改善并治疗老年痴呆，有待深入研究。

 5.β-淀粉样蛋白：β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein，Aβ)是由淀粉样前体蛋白（APP）及其羧基末端（C末端）组成。Aβ 是 AD 最重要的病理学标志物。Albertini 等[10]认为，Aβ 沉积对神经元有一定的毒性，在 AD 的发病机制中起关键性作用。Aβ相关神 经损伤的分子通路，为 AD 治疗靶点的选择提供理论依据。既往有研究通过降低 β-分泌酶的活性能最终下调 Aβ 的表达[11]，从而实现治疗 AD 的目的。

6.遗传因素和遗传易感性：AD 患者的一级亲属发生 AD 的风险明显高于非AD患者的一级亲属，这说明 AD 可能与遗传和家族聚集性相关[12]。双生子研究揭示AD的遗传度约为60％[13]。APOEε4 等位基因是 AD 的易感基因，其数量与 AD 发病风险呈剂量-效应关系，且APOEε4 等位基因对 AD 的风险效应随年龄增长而下降。目前了解到 APOEε4 等位基因只能部分解释 AD 的家族聚集性，这就说明还有其他未知的易感基因与 AD 有关。经过大量的研究学者们发现 SIGMAR12P 等位基因是除 ApoEε4 等位基因外的另一种重要的与 AD 进展相关基因[14]。是否还存在其他等位基因与AD的家族聚集性相关，还需要大量深入的研究。

7.肠道菌群失调：肠道菌群作为大量微生物共生于胃肠道生态系统，可通过微生物-肠道-大脑轴与宿主相互作用，影响机体行为，成为 AD 发生的不可忽视的病理机制。肠道菌群的失衡主要是通过提高机体炎症水平、生成大量的功能性淀粉样蛋白、增加代谢性疾病的发生率等，进而促使 AD 的发生与发展[15]。明确肠道菌群对 AD 的作用机制、病情进展和转归的影响，可为 AD 的预防和治疗提供新的策略和思路。但是全面阐明肠道菌群与 AD 的发病机制仍需要大量的基础与临床试验支持。

**三、临床表现**

AD有三个临床表型，即典型AD、非典型AD和混合型AD ,其中典型AD是主要表型,占86%-94%[16,17],AD是一个从无症状、轻度认知（mild cognitive impairment,MCI）到痴呆的连续谱，经历早期、中期、晚期三个阶段，反映痴呆发生、发展、恶化的临床特征。早期平均持续时间大约6年，中期平均持续时间大约4年，晚期平均持续时间大约3年，常规治疗只能获得 9个月认知改善效益，不能延缓疾病进展[18,19]

1.早期 为轻度痴呆期。表现为记忆减退，对近事遗忘突出，学习新事物困难，忘性大，丢三落四，远记忆可轻度受损，常记不住熟人的名字；判断能力下降，病人对事件进行分析、思考、判断能力下降，难以处理复杂的问题；工作或家务劳动漫不经心，独立进行购物、处理经济事务、社交等变得困难；尽管仍能做些已熟悉的日常工作，但对新的事物却表现出茫然难解，情感淡漠，偶尔激惹，常有多疑；出现时间定向障碍，对所处的场所和人物能做出定向，对所处地理位置定向困难，复杂结构的视空间能力差；言语词汇少，命名困难，可以伴焦虑、抑郁等情绪。此期个人生活能够自理，但和以前比有明显的差距。

2.中期 为中度痴呆期。表现为远近记忆严重受损，简单结构的视空间能力下降，时间、地点定向障碍；在处理问题、辨别事物的相似点和差异点方面有严重损害；不能独 立进行室外活动；在穿衣、个人卫生以及保持个人仪表方面需要帮助；不能计算；出现各种神经症状，可见失语、失用和失认；情感由淡漠变为急躁不安，常走动不停，可见尿失禁，大部分患者可伴有精神病性症状，如被窃妄想、被害妄想、嫉妒妄想、幻听、幻视等。此期个人生活不能完全自理，需要别人给予一定的帮助。

3.晚期 为重度痴呆期。严重记忆力丧失，仅存片段的记忆；日常生活不能自理，大小便失禁，呈现缄默、肢体僵直，查体可见锥体束征阳性，有强握、摸索和吸吮等原始反射。最终昏迷，一般死于感染等并发症。此期患者的生活完全需要他人照护。

**四、诊断**

《中国痴呆与认知障碍诊治指南》 建议临床 AD 诊断可依据NIA-AA可能或很可能 AD 标准进行诊断[16]；进行科研工作，或在有外周标记物检测条件的单位可依据 NIA-AA“有 AD病理生理证据的 MCI/AD 标准”或 IWG-2 标准进行 AD 诊断 ；另外，应提高对不典型 AD 的诊断意识。

基于中华医学会 2010 年发布的痴呆诊断和治疗指南，以及 2011 年美国国立老化研究所（National Institute of Aging,NIA）和阿尔茨海默病协会（Alzheimer’s Asociation,AA）发布的 AD 诊断标准（NIA-AA 标准）指南/诊断标准，及AD核心临床标准（见表1），我们在此对 AD 的规范化诊断和治疗作一简要介绍[21,22]。在诊断参数上应参考ADC修订的AD操作性诊断标准（见表2）[23]。另外，对于有外周标记物检测条件的单位，简述 IWG-2 标准，作为诊断标准[24,25]。

1.NIA-AA 标准 AD 的诊断流程

1.1 明确痴呆的诊断

对于有严重认知障碍的患者，首先要建立痴呆的诊断。痴呆是一类综合征，当患者存在认知或精神症状，并符合以下特点时，可以考虑痴呆的诊断。

（1）患者的症状影响到日常工作和生活。

（2）较起病前的认知水平和功能下降。

（3）排除谵妄和其他精神疾病（如抑郁症等）。

（4）基于病史和客观的认知检查，判断患者存在认知损害。

（5）以下认知域和精神症状至少有 2 项损害：①学习和记忆新信息的能力；②执行功能；③视空间能力；④语言功能；⑤存在人格、行为异常等精神症状。

1.2 建立 AD 的诊断

明确痴呆的诊断后，需要根据病史、全身体格检查、神经系统检查、神经心理评估、实验室和影像学检查进一步确定引起痴呆的病因，特别要注意排除一些可治性疾病。

现病史应注意有哪些认知域受损，病情演变情况，对日常工作和生活的影响，相关的非认知障碍。由于痴呆患者存在认知障碍和缺乏自知力，病史应尽可能获得知情者的证实或补充。

体格检查对于痴呆的病因诊断具有重要的价值，应详细进行一般和神经系统体格检查，有助于将 AD 与血管性痴呆、路易体痴呆、进行性核上性麻痹等其他引起痴呆的疾病相鉴别。

神经心理评估可对患者有无认知损害、认知损害的特征及严重程度、伴有的精神行为症状进行客观评定， 是诊断痴呆的重要手段。

实验室检查（如血液、脑脊液）和影像学检查有助于明确痴呆的病因。近些年脑脊液化验（Aβ42、tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白）、结构脑磁共振成像（MRI）、氟脱氧葡萄糖原正电子发射计算机断层扫描（FDG-PET）、PET Aβ显像、单光子发射计算机断层扫描（SPECT）等实验室和影像学检查，提高了 AD 诊断的准确性。

NIA-AA 标准将 AD 痴呆的诊断分为很可能的 AD 痴呆、可能的 AD 痴呆、伴 AD 病理生理标志物的很可能或可能的 AD 痴呆。前两种适用于几乎所有的医疗机构，第三个适用于开展了 AD 相关生物标志物检查的医学中心，目前主要用于科研。另外，还提到了病理生理学证实的 AD 痴呆。

1.2.1 很可能的 AD 痴呆

符合下述核心临床标准可诊断为很可能的 AD 痴呆：（1） 符合上述痴呆的诊断标准；（2）起病隐袭，症状在数月至数年内逐渐出现；（3）患者主观报告或知情者观察得到明确的认知损害的病史；（4）病史和查体中，起始和最突出的认知域受损常为记忆障碍，此外还应有一个认知域受损；（5）当有脑血管病、路易体痴呆、额颞叶痴呆等其他疾病的证据时，不应诊断很可能的 AD 痴呆。

1.2.2 可能的 AD 痴呆

有以下情况之一时，即诊断为可能的 AD 痴呆：（1）病程不典型，符合上述核心临床标准中的（1）和（4）条，但认知障碍可呈突然发作、或病史不够详细、或客观认知下降的证据不充分；（2）病因不确定，满足上述 AD 核心临床标准的（1）-（4）条，但具有脑血管病、路易体痴呆等其他疾病的证据。

1.2.3 伴 AD 病理生理标志物的很可能或可能的 AD 痴呆

在上述临床诊断的基础上，引入了脑脊液和影像学标志物。

NIA-AA 标准将这些生物标志物分为两类：（1）脑Aβ沉积的标志物：脑脊液Aβ42 降低和 PET Aβ显像。（2）神经元损伤的生物标志物：脑脊液 tau 蛋白升高、FDG-PET 显示颞顶叶皮质葡萄糖代谢下降和结构MRI 显示颞叶基底部、内侧或外侧萎缩，顶叶内侧皮质萎缩。这些生物标志物的结果可以分为 3 类：明确阳性、明确阴性、不确定。 NIA-AA 标准推荐生物标志物的应用如表 3 所示。

1.2.4 病理生理学证实的 AD 痴呆

如果患者符合前述的 AD 痴呆的临床和认知标准，并用神经病理学检查证明了 AD 病理的存在，即可诊断为病理生理学证实的AD 痴呆。

1.2.5 AD分期

根据AD发生、发展、恶化不同阶段的临床特征，采用以临床症状为核心特征，参考临床痴呆评定（clinical dementia rating,CDR）、认知水平（minimental state

Examination,MMSE)和疾病持续时间（年）等信息，经专家共识小组会议讨论制订AD临床分期标准[JCG标准（2017）][26，27]见表4。

表 1 AD痴 呆 核 心 临 床 标 准[NIA-AA标准（2011）]

很可能 AD痴呆核心临床标准：符合痴呆的诊断标准，并且具备以下特征1

1.隐袭起病。 症状逐渐发生几个月或几年，而不是突然发生几小时或几天

2.报告或观察明确有认知恶化病史

3.病史和检查证实早期的和最显著的认知损害具以下分类之一

3.1遗忘症状：这是 AD 痴呆最常见的表现，包括学习和回忆最近所获信息的损害，还应具备至少一个其他认知领域的认知功能损害的证据。

3.2非遗忘症状：(1)语言障碍：最突出的损害是找词困难，也应该有其他认知领域损害。(2)视空间障碍：最突出的损害是空间认知损害，包括物体失认、面孔失认、视觉图像组合失认和失读，也应该有其他认知领域损害。(3)执行功能障碍:最突出的损害是推理、判断和解决问题的损害，也应该有其他认知领域损害

4.排除标准(不应诊断为很可能 AD 痴呆的情形)\*：(1)伴随实质性脑血管病,由与认知障碍的发生或恶化时间上相关的中风史确定.或存在多发性或广泛的梗塞或严重白质高信号;(2)除痴呆本身外的 DLB 核心特征;(3)bvFTD的突出特征;(4)svP-PA 或 nfvPPA/avPPA 的突出特征;(5)另一种并发的、活动性神经系统疾病或另一种并发的非神经系统合并症或使用可能对认知有重要影响的药物

二、增加很可能 AD 痴呆临床诊断的确定性水平

1、有认知衰退的病历记录2 ,在符合很可能 AD 痴呆核心临床标准的人中,存在认知衰退的病历记录,增加了具有进行性加重病理过程的确定性,但并不特指增加 AD 病理生理学的确定性

2、携带一种致病性 AD 基因突变,在符合很可能 AD 痴呆的核心临床标准的人中,一种致病性 AD 基因突变(APP、PSEN1或PSEN2)的证据增加AD病例引起该病症的确定性。携带 ApoEε4 等位基因不具有足够的特异性

三、可能的 AD 痴呆核心临床标准:以下任何一种情况下#都可以诊断可能的 AD 痴呆3

1、非典型病程

 符合 AD 痴呆认知损害性质的核心临床标准,但突然发病,或缺乏详细病史或客观认知测试证实的渐进性认知减退,或存在其他病因。

 2、符合AD痴呆的所有核心临床标准，但有（1）伴随的脑血管病证据，通过时间上与认知障碍发生或加重有关的卒中史或存在多发或广泛梗塞或严重白质高信号来定义；（2）AD痴呆以外的DLB特征；（3）另一种神经系统疾病或非神经系统合并症或可能对认知有实质性影响的药物使用证据。

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

参照中国阿尔茨海默病协会（ADC）制订的“阿尔茨海默病操作性诊断标准”（2017年版）

表2 阿尔茨海默病操作性诊断标准

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 诊断标准 | 评估领域和分界值 | 调整值 |
| 核心特征 | 1.早期显著的记忆减退，且逐渐进展病史 | • 病史：经询问、照料者报告或医生观察证实 | 6个月以上 |
|  | 2. 存在早期显著的情景记忆损害和至少1个其他认知领域损害的客观证据 | • 记忆：DSR ≤10.5/56分（年龄调整值）， | 年龄50~64≤12.5分年龄65~74≤9.5分年龄75~84≤5.0分 |
|  | 或HVLT≤15.5/36分（年龄调整值）； | 年龄50~64≤18.5分年龄65~74≤15.5分年龄75~84≤14.5分 |
|  | • 视空间：TMT-A≥98.5/150秒（年龄调整值）； | 年龄50~64≥80.5分年龄65~74≤90.5分年龄 ≥75 ≥101.5分 |
| • 执行：TMT-B≥188.5/300秒（年龄调整值）； | 年龄50~64≥150.5分年龄65~74≥165.5分年龄 ≥75 ≥199.5分 |
|  |  | • 语言：BNT-30≤21.5/30分（教育调整值）； | 教育≤9年≤19.5分教育>9年≤21.5分 |
|  | 3. 伴有或不伴有总体认知功能损害 | • 综合认知：MMSE≤26/30分（教育调整值）； | 大学≤26/30分中学≤24/30分小学≤23/30分文盲≤22/30分 |
|  | 4.工作或日常活动能力下降 | • 功能：ADL≥16/56分。 | 轻度≥16/56分中度≥25/56分重度≥30/56分 |
| 支持特征 | 5. 具备或不具备AD病理证据或其他生物标志之一 | • MRI内侧颞叶萎缩（MTA≥1.5分，年龄调整值），或海马体积缩小（HV-MRI≤1.98cm3，左右测定值） | 年龄50~64≥1.0分年龄65~74≥1.5分年龄75~84≥2.0分左侧HV≤2.28cm3右侧HV≤2.63cm3 |
|  |  | • PET示Aβ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 | 参考表4和5 |
|  |  | •CSF或Plas-Aβ42降低或tau增加或tau/Aβ1-42比值异常，或 |  |
|  |  | • AD常染色体显性突变（如APP/ PSEN1/ PSEN2） |  |
| 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 |  |

注：AD：阿尔茨海默病；ADL：日常生活活动量表；ApoE：载脂蛋白E；APP：淀粉样前体蛋白基因；BNT：波士顿命名测试；CDR：临床痴呆评定量表；CSF：欧脑脊液；DLB：路易体痴呆；DSR：延迟故事回忆；FDG-PET：使用[F-18F]-氟脱氧葡萄糖检测脑内葡萄糖代谢和血流量的变化；FTD：额颞叶痴呆；HV：海马体积；HVLT：霍普金斯词语学习测试；MMSE：简易精神状态检查；MRI：核磁共振成像，结构MRI检测灰质、白质和脑脊液中的组织变化。 这种技术对于由于神经元损失和萎缩引起的灰质体积变化特别敏感； MTA：内侧颞叶萎缩；Plasma：血浆；PPA：原发性进行性失语；PSEN：早老素基因；TMT：连线测试； VaD：血管性痴呆。

NIA-AA 标准推荐生物标志物

诊断分类 生物标志物对AD诊断的支持强度 Aβ沉积（PET或脑脊液） 神经元损伤（脑脊液tau蛋白、PET或结构MRI）

很可能的AD痴呆

基于临床标准 无信息 未检测或结果不确定 未检测或结果不确定

伴有AD病理生理标志 中度 未检测或结果不确定 阳性

物改变证据 中度 阳性 未检测或结果不确定

 高度 阳性 阳性

可能的AD痴呆

基于临床标准 无信息 未检测或结果不确定 未检测或结果不确定

伴有AD病理生理标志 高度，但不除外其他病因 阳性 阳性

物改变证据

非AD所致痴呆 最低 阴性 阴性

阿尔茨海默病临床分期标准[JCG方案（2017）]

病期 序号 项目

早期（初始期） 1 具备记忆减退和（或）其他认知领域症状之一：忘失前后/混淆时空；不识熟人/难辨常物；欲言无词/指物难名；迟疑退缩/性格改变

 2 临床痴呆评定为轻度（CDR0.5-1.0）

 3 认知功能轻度损害（MMSE 21-26）

 4 病程大约6年

中期（进展期） 1 具备情绪、精神、行为症状之一：急躁易怒/抑郁淡漠；妄闻妄见/妄思离奇；多梦早醒/无欲无语；迷路走失/言辞不清

 2 临床痴呆评定为中度（CDR 2.0）

 3 认知功能中度损害（MMSE 11-20）

 4 病程大约4年

晚期（恶化期） 1 具备较重的精神、行为和生理机能症状之一：神惫如寐（迷蒙昏睡/寤寐颠倒）；形神失控（激越攻击/躁扰不宁）；知动失司（便溺失禁/肢体失用）；虚极风动（躯体蜷缩/肢颤痫痉）

 2 临床痴呆评定为重度（CDR3.0）

 3 认知功能重度损害（MMSE≤10）

 4 病程大约 3年

注：在任何阶段，1+2 或,3或 4, 即可判定

2. IWG-2 标准 AD 的诊断标准

2.1 典型 AD 诊断标准

2.1.1 AD 特异临床表型（特异临床表现+ AD病理改变的证据）：

特异临床表现：存在早期及显著情景记忆障碍（孤立或与暗示痴呆综合症或者轻度认知障碍相关的其他认知、行为改变）：

患者或者知情者诉有超过6个月的逐步进展的记忆力下降；通过线索回忆测试等（ AD 特异检测方法）发现海马类型遗忘综合症，即情景记忆力明显下降。

AD 病理改变的证据（三具一）：

脑脊液中 Aβ1-42 表达量下降及 T-tau/P-tau 蛋白表达量增加；淀粉样 PET成像，失踪剂滞留增加；AD 常染色体显性突变的存在（常携带 PSEN1、PSEN2、APP突变）。

2.2 非典型 AD 诊断标准（特异临床表现+ AD病理改变的证据）

特异临床表现（四具一）：早期或者进展性视理解功能或者视觉辨认能力异常、肢体失认或者忽视；早期或者进展性词语表达或者句子重复能力受损；早期或者进展性行为改变，包括行为失控及执行能力受损；唐氏综合征患者出现的早期行为改变及执行能力障碍等痴呆特征。

AD 病理改变的证据（三具一）：

脑脊液中 Aβ1-42 表达量下降及 T-tau/P-tau 蛋白表达量增加；淀粉样PET成像，失踪剂滞留增加； AD 常染色体显性突变的存在（常携带 PSEN1、PSEN2、APP突变）。

2.3 典型 AD 及非典型 AD 排除标准（补充检查：如血检、脑 MRI 以排除其他导致认知紊乱或痴呆的疾病，或者伴发病）

突发起病，早期出现步态障碍、癫痫、行为改变，临床上出现局灶性神经功能缺损、早期锥体外系体征、早期出现幻觉、认知波动，或者其他足以出现记忆及相关症状的严重疾病：重度抑郁、脑血管病、中毒炎症代谢异常等。

2.4 混合型 AD 诊断标准

海马型遗忘综合征，伴有脑脊液中 Aβ1-42表达量下降及 T-tau/P-tau 蛋白表达量增加；淀粉样 PET成像，失踪剂滞留增加。

卒中或者局灶神经学特征的证据，伴有MRI证实的相应血管病变。

锥体外系症状，早期幻觉或者认知波动，伴有PET扫描显示多巴胺转运体异常。

2.5 AD 临床前阶段诊断标准分为：无症状高位 AD 和症状前 AD

 无症状高危 AD ：无任何临床表型，但有脑脊液中 Aβ1-42表达量下降及T-tau/P-tau 蛋白表达量增加；淀粉样PET成像，失踪剂滞留增加。

症状前 AD ：无任何临床表型，但经证实存在 PSEN1、PSEN2、APP或者其他AD 常染色体突变。

**五、治疗指南**

1.认知障碍的治疗

1.1 胆碱酯酶抑制剂

胆碱酯酶抑制剂为治疗轻、中度 AD 的一线药物。目前临床应用的主要为多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏。另外，有部分研究证实，多奈哌齐和卡巴拉汀对中、重度 AD 也有一定治疗效果。

胆碱酯酶抑制剂除可改善 AD 患者认知功能和全面功能外，对 AD 的精神行为异常（特别是淡漠）也有一定效果，其对易激惹疗效相对较差。

不良反应主要为胃肠道不适，如恶心、呕吐、腹泻， 另外还可降低血压、减慢心率，因此，应用时应监测患者心率、血压情况。多数不良反应，如恶心等，多在用药 2-4 天后逐渐减轻，通常不影响治疗。

1.2 兴奋性氨基酸受体拮抗剂

兴奋性氨基酸受体拮抗剂主要为美金刚，对中、重度 AD 疗效确切，可有效改善患者的认知功能、全面能力，还对妄想、激越等精神症状效果明显。有报告其对轻、中度 AD 也有一定效果。美金刚耐受性较好，偶有幻觉、意识模糊、头晕、头痛、疲倦等不良反应。

2.精神行为症状的处理

首先积极寻找精神症状的诱因或加重因素，在此基础上优先采用一些非药物/药物手段去除诱因。对症治疗方面，改善 AD 痴呆认知功能的药物均有一定改善精神症状的作用。如果非药物治疗和改善认知的药物治疗后患者仍有较严重的精神症状，可考虑以下药物治疗。

2.1 抗精神病药

抗精神病药主要为非典型抗精神病药，对幻觉、妄想等症状有效。但可能增加心脑血管事件、肺部感染等不良事件。因此应小剂量应用，症状控制后尽早减量或停用。

2.2 抗抑郁药

抗抑郁药主要为选择性 5原羟色胺再摄取抑制剂，较传统的三环类抗抑郁药的不良反应少。

2.3 苯二氮卓类药物

苯二氮卓类药物用于治疗 AD 患者焦虑、激惹和睡眠障碍。药品的选择一般根据患者除睡眠障碍和焦虑激越外是否还存在其他症状而定。如患者同时有严重的精神病性疾病，可在睡前予抗精神病药物；如抑郁和睡眠障碍并存，可选择镇静作用较强的抗抑郁药如米氮平；如果为较单纯的睡眠障碍和焦虑、激越，可使用苯二氮卓类药物。

3.非药物治疗

3.1 无创大脑刺激技术

无创大脑刺激技术主要包括经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation，TMS) 和经颅直流电刺激技术(transcranial direct current stimulation，tDCS)。TMS 是一种无痛、无创的绿色治疗方法，磁信号可以无衰减地透过颅骨而刺激到大脑神经，能增强或抑制靶向皮质区皮质兴奋性，目前已广泛应用于精神、神经系统疾病的治疗，近年来关于经颅磁刺激对于认知功能改善的效果研究增多。tDCS 原理是向头皮提供弱电流，以调节神经元跨膜电位向超极化或去极化，从而改变所刺激脑区的可塑性，根据应用阳极或阴极刺激，该技术可以增加或较少皮层兴奋性从而影响认知功能，可明显改善记忆力及增大海马体积，缓解海马萎缩[26]。

3.2 认知训练

是目前非药物治疗的主要手段之一，目前认为神经系统有自我调节功能且大脑功能有可塑性，可以通过集中注意力刺激认知、感觉和精神运动来驱动大脑的可塑性[27]。常用的认知训练方法有记忆训练、认知能力训练、补偿认知训练、动机访谈、无误学习，以及认知训练设备辅助训练等方式。目前新兴的训练方式之一是神经生物反馈 ( neurofeedback，NFB ) ，是指将脑电转为容易被理解的形式，如声音、动画等，受试者通过训练，主动选择性地增强或抑制某一频段的脑电信号，进而达到改变脑电信号，调节脑功能的目的。研究表明，NFB 可使痴呆患者的认知功能有明显改善[28]。研究表明认知训练对轻中度 AD 患者认知功能的改善有明确的积极作用，该类治疗方法较其他非药物治疗安全性及趣味性高，患者依从性尚可，但需要长期坚持。认知训练仍属于一个新兴治疗手段，仍需要大量实验来明确其有效性、持久性及规范性。

3.3 光疗

研究表明，睡眠障碍和认知功能减退直接相关，其中 AD 患者睡眠障碍尤其突出，多表现为睡眠倒错、睡眠时间缩短等，而目前认为光是调节睡眠的直接因素，故可以通过调节 AD 患者生活环境的光线强度、照射时间来改善其睡眠情况，从而提高其认知能力。

3.4 音乐疗法

音乐可以改善心情、认知能力、思想和记忆，通过脑、耳和乐器之间的联系而使个人受益，另外唱歌作为音乐的一个方面，结合了语言、音乐和人类本能的行为来增强神经系统的刺激，且操作方便，费用低，因此近年来开展了较多关于音乐对 AD 患者认知功能作用的研究。研究表明，听音乐及唱歌可改善 AD 患者记忆及联想能力，同时对其照料者的情绪及精神状态的改善有明显的积极作用。另外研究证实，熟悉的音乐对 AD 患者认知功能改善的作用要优于不熟悉的音乐[29]。

3.5 其他方法

其他非药物治疗包括针灸治疗、食疗、运动疗法等。饮食疗法包括改善饮食结构，采用生酮饮食等。生酮饮食可以减少大脑代谢有关的氧化损伤，近年来有研究表明生酮饮食可通过改善脑代谢、减少氧化损伤来改善认知功能[30,31]。目前有关运动疗法的研究较少，有学者提出有氧运动可能会更有利于 AD 患者认知功能的恢复，健康锻炼、运动疗法对痴呆患者认知功能的恢复有重要作用[32]。

**六、预防和调护**

阿尔茨海默病的防治应该坚持：早发现、早诊断、早干预的原则。（1）首先要树立积极乐观的生活态度积极乐观的生活态度是一切预防的基础。（2）积极参加社会活动、多与亲朋邻里交流。培养业余爱好。（3）养成积极健康生活方式，积极参加体育锻炼，不吸烟，不酗酒，听音乐，坚持每日进行体育锻炼，最好户外体育锻炼，要有一定强度。多读书写字，主动做一些计算。（4）饮食注意营养平衡 平时要注意维生素D、B族维生素和微量元素的补充，能降低患老年痴呆风险。（5）严格控制基础疾病：如高血压、糖尿病、心脑血管疾病等慢性病。（6）家庭预防 心理健康是影响老年人精神文化生活的重要问题。随着年龄增长，老年人心理逐渐发生老化，出现失落、孤独、焦虑等情绪，长期孤独可能大大增加痴呆风险

 **第二部分 中医诊疗方案**

**一、诊断标准**

1. 中医诊断标准，参照国家“十三五”规划教材《中医内科学》痴呆诊断标准（2017年版）[1,2]：

（1）主诉智能缺损。

（2）存在一项或以上明显的智能缺损，如善忘（短期记忆或长期记忆减退）、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、系错钮扣）、执行不能（如反应迟钝、或完成任务困难等）等。

（3）日常生活能力下降，部分受累甚至完全丧失。

（4）除外引起智能缺损的其他原因，如郁证、癫狂、谵妄等。

2. 证候诊断：采用阿尔茨海默病中医诊疗共识联合小组（JCG）制订的“阿尔茨海默病辨证规范”（2017年版）进行辨证（每个证候名目下具备一个或以上症状组合，参考舌脉，即可做出判断）[3]。

2.1 早期（启动期）：

髓海渐空：动作缓慢，多忘不精；脑转耳鸣，胫酸眩冒；两目昏花，齿枯发焦；舌瘦淡红、脉沉细。

脾肾两虚：食少便溏，好忘多虑；腰膝酸软，夜尿频多；疑惑惊恐，畏寒肢冷；舌胖齿痕，脉缓尺弱。

气血不足：神疲倦怠，少气懒言；淡漠退缩，多梦易惊；善愁健忘，心悸汗出；舌淡苔白，脉细无力。

2.2 中期（进展期）：

痰浊蒙窍：痰多体胖，迷惑善忘；夜寐早醒，睡眠倒错；言辞颠倒，举动不经；苔粘腻浊，脉弦而滑。

瘀阻脑络：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。

心肝火旺：急躁易怒，烦躁不安；妄闻妄见，喊叫异动；噩梦难寐，便干尿赤；舌红或绛，脉弦而数。

2.3 晚期（恶化期）：

虚极毒盛：迷蒙昏睡，无欲无语；便溺失禁，心身失用；激越攻击，谵语妄言；躯体蜷缩，肢颤痫痉；舌绛，脉数或沉。

肾阳衰败：精神萎靡，神情呆钝，恍白无华，畏寒蜷卧，夜尿频多，四肢厥冷，偱衣摸床，手足浮肿，舌暗，脉沉细或迟。

**二、治疗指南**

1. 分期辨证论治

参考阿尔茨海默病中医诊疗共识联合小组（JCG）制订的“阿尔茨海默病的序贯治疗方案”（2017年版）进行分期辨证论治[3]。

1.1 早期（启动期）：

（1）髓海渐空

治法：滋补肝肾、填精益髓

推荐方药：七福饮加味（《景岳全书•卷五十一》）。或具有同类功效的中成药。

本方由熟地黄、当归、酸枣仁、人参、白术、远志、炙甘草组成，常加鹿角胶、龟板胶、阿胶、山萸肉、肉苁蓉、知母等，以增加七福饮滋补肝肾、填精益髓之力。若心烦、溲赤、舌红少苔、脉细而弦数，可合用六味地黄丸或左归丸。若头晕、耳鸣、目眩或视物不清，可以应用益气聪明汤，出自《东垣试效方》卷五，可以原方加天麻、钩藤、珍珠母、煅牡蛎、菊花、生地黄、枸杞。

中成药：养阴熄风胶囊、银杏叶片或银杏叶胶囊、华佗再造丸、六味地黄丸、延龄固本丹等。

（2）脾肾两虚

治法：温补脾肾、养元安神

推荐方药：还少丹加减（《洪氏集验方•卷一》）。或具有同类功效的中成药。

本方由熟地黄、山茱萸、枸杞、怀牛膝、杜仲、楮实子、肉苁蓉、巴戟天、茴香、茯苓、山药、大枣、石菖蒲、远志、五味子组成。若呃逆不食，口涎外溢，加炒白术、生黄芪、清半夏、炒麦芽；若夜尿频多，加菟丝子、蛇床子；若二便失禁，加益智仁、桑螵蛸。

中成药：益气熄风胶囊、人参归脾丸、安神补脑液等，也可静滴益气复脉针、参麦注射液等。

（3）气血不足

治法：益气健脾、养血安神

推荐方药：归脾汤加减（《正体类要•卷下方》）。或具有同类功效的中成药。

本方由人参、炙黄芪、麸炒白术、茯神、炙甘草、龙眼肉、酸枣仁、当归、大枣、远志、木香、生姜组成。若脾虚日重，加茯苓、山药；若入睡困难或夜间行为异常，加柏子仁、首乌藤、珍珠粉、煅牡蛎、莲子心。烦躁明显，减炙黄芪。

中成药：益气熄风胶囊、人参归脾丸、补中益气丸、十全大补丸等，也可静滴益气复脉针等中成药。

 1.2 中期（进展期）：

（1）痰浊蒙窍

治法：化痰开窍、通阳扶正

推荐方药：洗心汤加减（《辨证录•卷四》）。或具有同类功效的中成药。

本方由半夏、陈皮、茯神、甘草、人参、附子、石菖蒲、酸枣仁、神曲组成，常加郁金、制远志以增加化痰益智之力。有热象，则减附子；若舌红苔黄腻，可加清心滚痰丸；若言语颠倒，歌笑不休，甚至反喜污秽，或喜食炭，可改用转呆丹。

中成药：牛黄熄风胶囊、复方苁蓉益智胶囊、牛黄清心丸等。

（2）瘀阻脑络

治法：活血化瘀、通窍醒神

推荐方药：通窍活血汤加减（《医林改错•卷上》）。或具有同类功效的中成药。

本方由桃仁、红花、赤芍、川芎、麝香、葱白、生姜、大枣、黄酒组成。通血络非虫蚁所不能，常加全蝎、蜈蚣之类以助通络化瘀之力；化络瘀非天麻三七所不能，可加天麻、三七以助化瘀通络之力；病久气血不足，加当归、生地黄、党参、黄芪；久病血瘀化热，加钩藤、菊花、夏枯草、竹茹。酒精过敏者，减黄酒。

中成药：脑心通胶囊、水蛭胶囊、芪龙胶囊、复方苁蓉益智胶囊、银杏叶片或银杏叶胶囊、华佗再造丸等。

（3）心肝火旺

治法：清肝泻火、安神定志

推荐方药：天麻钩藤饮加减（《中医内科杂病证治新义•神精系统证治类》）。或具有同类功效的中成药。

本方由天麻、钩藤、石决明、栀子、黄芩、杜仲、桑寄生、川牛膝、益母草、首乌藤、茯神组成。若失眠多梦，减杜仲、桑寄生，加莲子心、丹参、酸枣仁、合欢皮；若妄闻妄见、妄思妄行，减杜仲、桑寄生，加生地黄、山茱萸、牡丹皮、珍珠粉；若苔黄黏腻，加天竺黄、郁金、胆南星；若便秘，加酒大黄、枳实、厚朴；若烦躁不安，加黄连解毒汤或口服安宫牛黄丸。

中成药：平肝熄风胶囊、牛黄清心丸、全天麻胶囊、正天丸等。

1.3 晚期（恶化期）：

（1）毒盛虚极

治法：解毒通络、补肾固元

推荐方药：黄连解毒汤加遗忘双痊丹（《外台秘要方•卷一》和《石室秘录•卷一》）。或具有同类功效的中成药。

本方由黄连，黄芩，黄柏，栀子，人参，莲须，芡实，山药，麦冬，五味子，生酸枣仁，远志，菖蒲，当归，柏子仁，熟地黄，山茱萸组成。若痰迷热闭，神惫如寐，加菖蒲、郁金、天竺黄，或合用至宝丹；若脾肾虚极，知动失司，合用还少丹；若火毒内盛，形神失控，合用安宫牛黄丸；若阴虚内热，虚极生风，合紫雪丹或生地黄、天麻、地龙、全蝎、蜈蚣等。

中成药：病情波动、加重时可静脉输注醒脑静注射液、清开灵注射液、天麻素注射液、苦碟子注射液等中成药，也可口服牛黄熄风胶囊、平肝熄风胶囊、牛黄清心丸、安脑丸、安宫牛黄丸、复方苁蓉益智胶囊等。

（2）肾阳衰败

治法：温阳补肾、回阳救逆

推荐方药：四神丸合金匮肾气丸（）。或具有同类功效的中成药。

本方由肉豆蔻、五味子、吴茱萸、补骨脂、桂枝、附子、地黄、山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻、茯苓、车前子、牛膝组成。若小便清长量多，加用菟丝子、补骨脂以温固下元；若肾虚肝旺、头昏头胀，加用鳖甲、牡蛎、杜仲、桑寄生、夏枯草；若小便短少、浮肿加剧，酌加越婢汤加减，加党参、菟丝子补气温阳之药。

中成药：金匮肾气丸、附子理中丸、苏和香丸、右归丸等

补肾是阿尔茨海默病最基本的治疗原则，应贯穿于疾病的全程。由于证候演变具有一定的规律性，治疗的一般原则是分期辨证施治。分期辨证施治意指随证候演变而变化治法的序贯疗法，早期病情初始，常以补肾为主；中期痰瘀火并现，应化痰、祛瘀、泻火交替或并行；晚期因痰、瘀、火而化生毒浊，毒浊内盛而元气极虚，常在清热解毒基础上，补肾固元，以增加协同效应。

2. 其他中医特色疗法

2.1 针刺治疗

（1）髓海渐空

取穴：百会、四神聪、风池、内关、肝俞、肾俞、太冲、三阴交、太溪、足三里、大椎。

刺法：手法以补法为主。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

（2）脾肾两虚

取穴：百会、四神聪、脾俞、肾俞、三阳交、三阴交、太溪、足三里。

刺法：手法以补法为主。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

（3）气血不足：

取穴：百会、四神聪、风池、合谷、血海、四关、三阴交、膈俞。

刺法：手法补泻兼施。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

（4）痰浊蒙窍

取穴：百会、神庭、本神、神门、内关、水沟、三阴交、尺泽、委中。

刺法：手法以补泻兼施。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

（5）瘀阻脑络：

取穴：百会、神庭、本神、神门、列缺、照海、三阴交、足三里、风池、风府、大椎、合谷、曲池、丰隆。

刺法：先刺风池、风府、大椎，得气后行捻转泻法，不留针，其他穴位以补泻兼施。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

（6）心肝火旺

取穴：百会、四神聪、神庭、神门、照海、肝俞、大敦、三阴交、太溪、足三里。

刺法：手法以泻法为主。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

（7）毒盛虚极

取穴：百会、四神聪、神庭、肾俞、肝俞、照海、商丘、丘墟。

刺法：手法补泻兼施。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

（8）肾阳衰败

取穴：百会、四神聪、气海、三阴交、足三里、肾俞。

刺法：手法以补法为主。每日1次，每次留针30分钟，每10分钟行针1次。

2.2 灸法：基础取穴：百会、神庭、大椎3穴，百会位居巅顶，为三阳五会，大椎为诸阳之会，神庭为督脉经气会聚之处，可醒脑调神，共奏化瘀血、通脑络、填髓海、醒神智之功。亦可行隔药（物）灸，根据证型选择药物种类。

髓海渐空：肾俞、肝俞、三阴交、足三里；

脾肾两虚：脾俞、肾俞、三阴交、三阳交；

气血不足：血海、三阴交、关元、神阙；

痰浊蒙窍：丰隆、内关、水沟、尺泽；

痰阻脑络：丰隆、照海、足三里、风池；

心肝火旺：心俞、肝俞、神门、大敦；

毒盛虚极：肾俞、照海、商丘、丘墟；

肾阳衰败：肾俞、照海、三阴交、关元；

灸法：每日1次，艾灸条灸5-10分钟

2.3 穴位按摩：基础取穴：风池穴、内关穴、百会穴、神庭穴、太阳穴、四神聪穴和阳陵泉穴等，这些穴位大多位于脑部能够刺激脑神经、加速血液循环，增加大脑供氧，同时可直接刺激脑部皮下神经组织，激发并改善脑部特定功能区的功能，达到改善认知功能的目的。

手法主要为按法、揉法及滚法，少部分佐以点、捏、推、摩、掐、括。穴位按摩的时间一般为每穴2-10分钟不等，频次多为1-3次/天，疗程最短为7天，最长为6个月。

2.4中医音乐疗法：《黄帝内经》两千多年前提出了“五音疗疾”的理论，音乐有归经、升降浮沉、寒热温凉，具有中草药的各种特性。根据痴呆患者辨证分型，脏腑定位，五音调五脏，分为“宫、商、角、徵、羽”五音，心的音阶为徵音，相当于简谱中“5”，最佳曲目《紫竹调》。肝为角音，相当于简谱的“3”，有木之特性，最佳曲目《胡笳十八拍》。脾的音阶是宫音，相当于简谱“1”，可入脾，最佳曲目《十面埋伏》。肾为五脏中的作强之官，属羽音，相当于简谱中的“6”，可入肾，最佳曲目《梅花三弄》。肺为商音，相当于简谱中的“2”，具有金之特性，最佳曲目《阳春白雪》。

2.5 刺血拔罐：对于瘀阻脑络、痰浊蒙窍、心肝火旺等兼实证者可予辨证取穴、刺血拔罐以疏通经络、祛除瘀滞、行气活血、拔毒泻热，调整人体的阴阳平衡，从而达到扶正祛邪。

2.6 推拿疗法：有神经损害局灶体征的患者，可选用不同推拿手法，同时让患者进行各种改善运动功能的锻炼。

2.7 足浴：对于髓海渐空、气血不足、脾肾两虚、肾阳衰败等虚证者可予中药足浴以益肝肾、补气血、通经络。

**3. 护理调摄要点**

3.1 根据现有研究证据，鼓励和帮助患者做到每天“五个一”，有益于患者的认知、情绪和整体状态改善。

（1）每日1次阳光下快步行走（不少于3000m或5000步）或其他适宜运动如太极拳或八段锦（时间不少于30min）。

（2）每日1餐地中海饮食（以蔬菜、水果、豆类、全谷类、坚果、红酒、鱼类和不饱和脂肪酸以及橄榄油为主的饮食结构）。

（3）每日1次亲友互动（家庭活动）和社交活动（每周不少于一次，如旅游、参加聚会、参观、访友、承担工作或担任志愿者等）。

（4）每日1次智力活动（如打牌、下棋、弹琴、书法、绘画、吟诗、诵文、记事或写日记等）。

（5）每日1杯绿茶（多次频饮，1000ml左右）。

3.2 根据现有护理照料调摄经验，坚持并注意以下几点护理调摄措施，有益于缓解症状和防止发生意外。

（1）经络梳头，缓解头颈局部和心理精神紧张。（2）佩戴信息牌或手环，谨防走失。（3）多走平地，以防跌倒。（4）定时进食，维持基本营养摄入。（5）随时陪伴，减少独处。（6）定时问询和提醒大便小便，防止失禁或秘结。（7）提前摆好一天用药，防止漏服或误服药物。（8）鼓励和帮助下地活动和定时多次翻身，减少身体压伤或褥疮发生。

3.3 食疗方：

（1）核桃芝麻莲子粥 核桃仁30g，黑芝麻30g，莲子15g，大米适量，加水煮粥食，适用于髓海不足者。

（2）小麦大枣粥 小麦100g，大枣10枚，加水适量，共煮粥食。用于气血虚弱者。

（3）山药核桃粥 山药100g，核桃30g，大米适量，加水煮粥服食。用于脾肾不足者。

（4）女贞子煎 女贞子15g，黑芝麻、草决明、枸杞子各10g，水煎服，每日1剂，用于肝肾阴虚者。

（5）增智益肾糕 核桃仁30g，莲子肉20g，黑芝麻、枸杞子各10g，玉米、山药粉各200g，加红糖适量做糕。用于脾肾俱虚者。

**4. 疗效评价**

参照《中药新药用于痴呆的临床试验技术指导原则》（2017年版）和《阿尔茨海默病证候变化与认知结局的关联性》（2017年版）[4]，拟订典型阿尔茨海默病临床疗效评价标准（按6个月疗程计算，可根据需要选择以下疗效评价指标1加第2项或第3项）。

4.1 认知疗效标准：

显效： MMSE得分 ≥1.37分（终点得分较基线增加≥1.37分）；

有效： MMSE得分≥0.0分 （终点得分不变或增加）；

恶化： MMSE得分 ≥-1.37分（终点得分较基线减少≥1.37分）。

4.2 痴呆证候疗效标准：

显效：证候变化总体印象量表（CGIC-S）=1分（终点得分）；

有效：证候变化总体印象量表（CGIC-S）≤3分（终点得分）；

恶化：证候变化总体印象量表（CGIC-S）≥5分（终点得分）。

4.3 总体印象疗效标准：

显效：总体印象变化量表（CIBIC-plus）=1分（终点得分）；

有效：总体印象变化量表（CIBIC-plus）≤3分（终点得分）；

恶化：总体印象变化量表（CIBIC-plus）≥5分（终点得分）。

**参考文献**

1. 张伯礼, 吴勉华.国家十三五规划教材《中医内科学》[M].北京:中国中医药出版社,2017:122-128.
2. 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等.中国痴呆诊疗指南（2017年版）[M].北京:人民卫生出版社,2018:20-23.
3. 阿尔茨海默病中医诊疗共识联合小组.阿尔茨海默病的中医诊疗共识[J].中国中西医结合杂志，2018，5:1-7.
4. 时晶,倪敬年,魏明清,等.阿尔茨海默病证候变化与认知结局的关联性[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(4):339-343.

简易精神状态检查（MMSE）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 项目 | 记录 | 评分 |
| Ⅰ 定向力（10分） |
| 今天是几号？ |  | 0 1 |
| 今年是哪一年？ |  | 0 1 |
| 现在是几月份？ |  | 0 1 |
| 今天是星期几？ |  | 0 1 |
| 现在是什么季节？ |  | 0 1 |
| 您能告诉我这家医院的名字吗？ |  | 0 1 |
| 我们在第几层？ |  | 0 1 |
| 我们在哪个城市？ |  | 0 1 |
| 我们在哪个区？ |  | 0 1 |
| 我们在哪个国家？ |  | 0 1 |
| II 即刻回忆（3分）请您重复一遍下列单词，每个单词允许有1秒钟思考，可测试6次 |
| 皮球 |  | 0 1 |
| 国旗 |  | 0 1 |
| 树木 |  | 0 1 |
| 测试次数（） |
| Ⅲ 注意力和计算力（5分）请您计算从100依次减7，并将每减一个7后的答案告诉我，直到我说“停”为止共5次，对一系列减7评分 |
| 100-7 |  | 0 1 |
|  -7 |  | 0 1 |
|  -7 |  | 0 1 |
|  -7 |  | 0 1 |
|  -7 |  | 0 1 |
| Ⅳ延迟回忆（3分）你能回忆起我刚才说的单词吗？ |
| 皮球 |  | 0 1 |
| 国旗 |  | 0 1 |
| 树木 |  | 0 1 |
| Ⅴ 语言能力（9分） |
| （出示手表）这是什么？ | 手表 | 0 1 |
| （出示铅笔）这是什么？  | 铅笔 | 0 1 |
| 请跟我说“不，如果，而且，或者，但是” | 复述 | 0 1 |
| “请用您的右手拿起纸， | 右手 | 0 1 |
| 将它对折， | 对折 | 0 1 |
| 放在您的膝盖上。” | 纸在膝盖上 | 0 1 |
| “闭上您的眼睛” | 闭眼睛 | 0 1 |
| 请写一个完整的句子。 | 写出句子 | 0 1 |
| （出示五角形图案）请照这个样子画图。 | 画出五角形 | 0 1 |
| 总分：30分（每项1分） |

附件2：

|  |
| --- |
| **阿尔茨海默病证候疗效量表（CGIC-S）** |
| 下表由医生与患者、长期照料者交谈后填写。根据过去4周的情况，圈选最符合的选项。基线评估时，1-7分为症状严重程度评分，随访评估时，1-7分为与基线比较的症状改变，0=无症状，1=极大改善，2=中度改善，3=轻度改善，4=无变化，5=轻度恶化，6=中度恶化，7=重度恶化。以《肾虚证候量表》为例，其他参考文献5。 |
| **1. 肾虚证（基线）** |
| 根据患者提供信息评估： | 严重程度（1=无，7=最重） |
|  | 二便失禁 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 小便失禁 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 夜尿频多 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 腰膝酸软 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 性欲减退 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 耳鸣耳聋 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 根据照料者提供信息评估： |  |
|  | 二便失禁 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 小便失禁 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 夜尿频多 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 腰膝酸软 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 性欲减退 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 耳鸣耳聋 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 医生评估： |  |
|  | 尺脉沉 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| **总体印象** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** |
| **肾虚证（随访）** |
| 根据患者提供信息评估： | 病情改变（1=极大改善，4=无变化，7=重度恶化） |
|  | 二便失禁 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 小便失禁 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 夜尿频多 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 腰膝酸软 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 性欲减退 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 耳鸣耳聋 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 根据照料者提供信息评估： |  |
|  | 二便失禁 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 小便失禁 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 夜尿频多 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 腰膝酸软 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 性欲减退 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 耳鸣耳聋 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 医生评估： |  |
|  | 尺脉沉 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| **总体印象改变** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** |

附件3：

**基于临床医生面试的总体印象量表（CIBIC-plus）**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. **测试领域**
 | **访谈内容** | **记录** |
| **一般情况** |
| **相关病史** | 近期相关的临床事件，患者的疾病，照料者或其它家庭成员，重大的社会或个人事件。临床状态中主要的波动 | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **观察/评估** | 外观-总体的清洁程度和卫生状况，穿着（正确选择与季节相应的服装、整洁、颜色/式样协调、系好扣子） | **受试者：** |
| **照料者：** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. **测试领域**
 | **访谈内容** | **记录** |
| **心理/认知状态——如果使用，则为指定的结构性测试** |
| **觉醒/机警/注意力** | 意识模糊/意识清晰兴奋性/反应性意识状态注意力分散 | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **定向力** | 时间（日期，年份）地点（城市，国家，诊所）人物是否知道与照料者之间的关系？ | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **记忆力** | 记录个人信息回忆长期/远期/过去的事情 | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **语言/言语** | 流畅性/表达性语言理解力/可接受语言命名复述遵循指令（1步指令，2步指令） | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **运用能力** | 结构性能力（如五边形，圆圈）观念性运用观念运动/模仿可描述的/观察到的步态失调 | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **判断/解决问题/洞察力** | 在一定的情形下受试者所需要的判断力（如在家里电功率的损失，被反锁在房子外面，等）自我感知（如犯错误，不恰当的行为，较差的判断力）试图纠正错误的行为（如关于判断力的，错误） | **受试者：** |
| **照料者：** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. **测试领域**
 | **访谈内容** | **记录** |
| **行为** |
| **思维内容** | 恰当的组织性与当前形势相关 | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **幻觉/妄想/错觉** | 听觉的/视觉的知觉错误系统性的/形象的感知异常 | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **行为/情绪** | 情绪化/情绪不稳定；罕见的/极不协调的不能控制；刺激/精力旺盛/淡漠/攻击性；敌意抑郁焦虑恰当性 协同性 | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **睡眠/食欲** | 睡眠障碍失眠（类型？）夜间活动睡眠增多，睡眠减少食欲/体重改变偏食受试者是否意识到这些问题？ | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **神经/精神运动** | 整体运动活动姿势/步态运动障碍罕见的运动行为/步距日常活动模式漫无目的的活动 | **受试者：** |
| **照料者：** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. **测试领域**
 | **访谈内容** | **记录** |
| **日常生活能力** |
| **基本的和复杂的功能活动（工具性）** | 行走能力（步行，在房间内和/或房间外到处走动）保持卫生/整理内务大便/小便控制穿衣/选择衣服自我进食，准备食物做家务个人兴趣爱好（如绘画，看电视）打电话受试者是否意识到这些问题？ | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **社会功能** | 参加：人际关系家庭活动（如家庭聚会）户外活动（如拜访朋友，参加宴会）社区活动（如宗教，日间中心）观赏活动（如运动会，电影）独立性无助受试者是否意识到这些活动？ | **受试者：** |
| **照料者：** |
| **记录，注释，总结陈述：** |
| **其它来源的信息：** |

|  |
| --- |
| **疾病的严重程度** |
| 鉴于您的临床经验，这个受试者目前的总体状况如何？ |
| 0=未评价1=正常2=临界3=轻度 | 4=中度5=中重度6=重度7=极重度 | **得分：** |

**（与基线比较）总体印象量表疗效判断标准：**

1分=显著改善 2分=中度改善 3分=轻度改善 4分=无变化

5分=轻度恶化 6分=中度恶化 7分=显著恶化