

## 阿尔兹海默病的诊断与综合治疗进展

汤韞钰<sup>1,2)</sup> 刘如恩<sup>1,2)</sup>

1) 北京大学人民医院, 北京 100044 2) 创伤救治与神经再生教育部重点实验室(北京大学), 北京 100044

通信作者: 刘如恩

**【摘要】** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的最常见病因,目前其发病机制尚不明确。AD的诊断需要重点关注临床表现,通过量表评估、实验室检查、影像学检查等综合评价而得出结论。对于确诊AD的患者,应采取综合治疗策略,以最大程度地保护认知功能,延缓疾病的进展。

**【关键词】** 阿尔兹海默病;痴呆;影像学检查;药物治疗;非药物治疗

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 08-0996-05

**基金项目:** 神经精神疾病临床队列研究与整合平台建设(编号:Z181100001518005);北京大学人民医院人才引进科研启动基金(编号:2017-T-01)

### Progress in diagnosis and comprehensive treatment of Alzheimer's disease

TANG Yunyu<sup>1,2)</sup>, LIU Ruen<sup>1,2)</sup>

1) Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2) Key Laboratory of Trauma and Neural Regeneration (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100044, China

Corresponding author: LIU Ruen

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. At present, its pathogenesis is not clear. The diagnosis of AD focuses on clinical manifestations and draws conclusions through comprehensive evaluation, including scale evaluation, laboratory examination and imaging examination. For patients diagnosed with AD, comprehensive treatment strategies should be adopted to protect cognitive function to the greatest extent and delay the progression of the disease.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Dementia; Imaging examination; Pharmaceutical therapy; Non-pharmaceutical therapy

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的最常见病因,也是老龄化人群中致残和死亡的主要原因之一。自1907年报告第一例病例以来,对AD的理解有了很大进展,但对其发病机制、病理生理、临床进程和治疗手段等仍认识不清<sup>[1]</sup>。本文对AD在流行病学、病理学和发病机制、诊断及治疗手段等方面的最新研究成果作一综述。

### 1 流行病学

AD占痴呆症的病因的50%~75%。目前,全球约

有4 400万人患有痴呆症,而这一数字到2050年将增加3倍以上<sup>[2]</sup>。年龄是AD最突出的危险因素。此外,痴呆家族史、显性基因突变以及APOE e4等位基因等也是明确危险因素。淀粉样前体蛋白(APP)、PSEN1和PSEN2基因的突变可导致罕见的家族性AD(fAD)。获得性危险因素包括吸烟、高血压、血脂异常、脑血管疾病、葡萄糖代谢改变和脑部创伤等<sup>[2]</sup>。

### 2 病理学和发病机制

AD的主要病理特征是淀粉样斑块和神经原纤

DOI:10.12083/SYSJ.220722

本文引用信息:汤韞钰,刘如恩.阿尔兹海默病的诊断与综合治疗进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(8):996-1000. DOI:10.12083/SYSJ.220722

**Reference information:** TANG Yunyu, LIU Ruen. Progress in diagnosis and comprehensive treatment of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(8): 996-1000. DOI: 10.12083/SYSJ.220722

维缠结(NFT)。淀粉样斑块主要由异常折叠的含有 40 或 42 个氨基酸的 A $\beta$ (A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42)组成。NFT 主要由成对的过度磷酸化的 tau 构成的螺旋丝组成。AD 的临床严重程度与 NFT 有更强的相关性。这些病理改变常常与神经突营养不良、星形胶质细胞增生和小胶质细胞激活、脑淀粉样血管病等相混杂。最近有研究发现,由 TARDBP 编码的高磷酸化反式反应 DNA 结合蛋白 43(TDP-43)病变常与 AD 共存,并且病变扩展到杏仁核以外时与临床 AD 型痴呆的更高可能性相关<sup>[3]</sup>。

目前最广为接受的 AD 发病机制是淀粉样蛋白假说。A $\beta$ 的产生和清除失衡,造成病理性累积,从而导致 NFT 形成和神经元功能障碍以及神经退行性变。可溶性 A $\beta$ 寡聚体由斑块向外扩散,造成突触功能障碍、树突棘的损伤及神经元凋亡<sup>[4]</sup>,还可诱导 AD 相关表位处的 tau 蛋白过度磷酸化<sup>[5]</sup>,引起正常的肽的构象变化<sup>[6]</sup>。tau 突变本身不足以导致 AD<sup>[7]</sup>,健康老年人中的 tau 改变提示这可能是正常神经退行性变的表现<sup>[8]</sup>。AD 的发病还受到多种不同风险基因的影响<sup>[9]</sup>。

近年来认为,炎症免疫反应可能与 AD 关系密切。慢性炎症会导致 tau 病理恶化并促进突触丢失<sup>[10]</sup>。此外,不稳定的肠道微生物群落可能通过产生多种神经递质和神经调节剂对大脑产生影响。AD 对脑的破坏可能是肠道微生物群失调、局部和全身炎症以及脑-肠轴失调的综合作用<sup>[11]</sup>。

### 3 临床特征

**3.1 临床表现** AD 最基本也常是最早出现的临床表现为选择性记忆障碍,尤其是顺行性长期情节遗忘。AD 的非记忆性表现包括语言、视觉空间和执行功能障碍<sup>[12]</sup>。其他症状如判断力受损、定向障碍、行为变化、睡眠障碍和神经精神症状可能难以识别,但即便是极轻度 AD 患者也可表现出显著的认知行为功能的变化。

**3.2 诊断与鉴别诊断** AD 是一种临床诊断而非病理学诊断。目前主要的诊断标准包括 2011 年修订的 NIA-AA 标准和《精神障碍诊断和统计手册》第 5 版(DSM-5)标准等。患者出现与 AD 相关的表现时,评估流程包括:(1)识别和分类整体认知受损水平;(2)定义认知行为症状;(3)使用多层次、结构化和个性化的测试方法确定可能的原因。

### 3.3 诊断策略

**3.3.1 一般实验室检查:**甲功、维生素 B<sub>12</sub>、同型半胱

氨酸、血常规、生化、红细胞沉降率、C-反应蛋白等实验室检查<sup>[13]</sup>价格低廉,应用广泛,并且可以高效地进行筛查。进阶检查适用于具有特定的临床和流行病学特征的患者,包括抗核抗体、糖化血红蛋白、叶酸、血铅水平、HIV、梅毒抗体、甲基丙二酸(MMA)等。

**3.3.2 生物标志物:**核心的 AD 脑脊液生物标志物,如 tau 蛋白总量(T-tau)、磷酸化 tau 蛋白(P-tau)和 A $\beta$ 42 以及 A $\beta$ 42/40 比率,对 AD 和前驱期 AD 的诊断具有较高准确性<sup>[14-15]</sup>。AD 患者中,脑脊液 T-tau 和 P-tau 增加而 A $\beta$ 42 减低,这一生物标志物模式被称为“阿尔茨海默症脑脊液谱”。此外,脑脊液 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比率降低比单独测定脑脊液 A $\beta$ 42 水平具有更高的诊断敏感性<sup>[16]</sup>。

新型生物标志物突触蛋白 neurogranin 除了对 AD 诊断的特异性外,其对预测认知能力下降的速度也有价值<sup>[17]</sup>。突触体相关蛋白 25(SNAP-25)、突触囊泡蛋白-1(SYT1)等是突触小泡胞吐和神经递质释放所必需的组分,在 AD 大脑皮质中,SNAP-25 和 SYT1 的水平均降低,而在 AD 和前驱 AD 的脑脊液中则显著升高<sup>[18]</sup>。此外,检测血浆中的生物标记物,如 A $\beta$ 42/40 或 APP669-711/A $\beta$ 42 比率和神经变性标志物(tau 和神经丝轻蛋白)等也有助于诊断。

**3.3.3 影像学检查:**MRI 是首选影像学检查,尤其是冠状位内侧颞叶扫描或海马体成像。AD 大脑中最早显示神经元缺失的区域位于内侧颞叶(MTL)。临床 AD 中,神经退行性变通常广泛出现在整个新皮质和皮质下区域,颞、顶叶和额叶皮质明显萎缩,但原发性枕叶和感觉运动区域相对较少受累。因此,MRI 或 CT 显示颞叶和顶叶区域的海马和皮质萎缩时支持 AD 相关神经退行性病变的诊断<sup>[13]</sup>。然而,影像学检查阴性不足以排除病理性 AD。基于任务的功能磁共振成像可显示楔前叶和后扣带回的功能活动中断,提示 AD。MRI 同时有助于鉴别脑白质疏松症、血管性痴呆或颅脑创伤、肿瘤等病变。

其他神经影像学检查中,FDG-PET 或单光子发射 CT(SPECT)不能直接提示 AD 相关的病理学改变,但可以提示神经退行性变。双侧顶叶和颞叶低代谢对于认知行为功能障碍患者的 AD 和额颞部退行性变诊断有较大意义<sup>[19]</sup>。18F-FDG PET 提示的内侧颞叶和顶叶区域低代谢与向 MCI 的进展有关<sup>[20]</sup>,结合脑脊液中 p-tau 水平对于诊断有更好的提示意义<sup>[21]</sup>。新一代 PET 示踪剂可特异性结合 A $\beta$  斑块,其中,11C-PiB 最为常见,但由于其成本高昂、半衰期较短,目前多数仅用于研究<sup>[22]</sup>。与 NFT 高亲和力的实验性

示踪剂中,18F-氟尿嘧啶(T807和AV-1451)<sup>[23]</sup>已用于科研。

3.3.4 基因检测:APP、PSEN1和PSEN2基因突变占家族性常染色体显性AD病例超六成。其他罕见变异包括SORL1、TREM2及与内溶酶体通路相关的其他突变等。对于存在痴呆家族史的患者应进行确定性AD突变的检测<sup>[24]</sup>。

## 4 治疗

4.1 支持治疗 AD的治疗应遵循药物和非药物干预结合的原则<sup>[25]</sup>。单独药物治疗难以使患者获益<sup>[26]</sup>,因此,非药物干预和行为策略应作为改善神经精神症状和问题行为的一线选择<sup>[27]</sup>。早期和持续的行为和心理筛查、根本原因分析、干预、监测等是AD综合治疗的重要组成部分。

4.2 药物治疗 AD药物治疗目标是抑制症状进展,将认知和功能下降以及行为心理症状的致残影响降至最低。常见药物包括胆碱酯酶抑制剂(ChEIs)多奈哌齐、加兰他明和利凡斯汀,以及N-甲基-d-天冬氨酸(NMDA)拮抗剂美金刚。ChEIs和美金刚有潜在的加性效应<sup>[28]</sup>。系统综述和荟萃分析对这两类药物组合使用的疗效、有效性和安全性提供了支持<sup>[29]</sup>。常见的做法是ChEIs的疗效和剂量稳定时加用美金刚<sup>[30]</sup>。无论何种程度的AD,开始药物治疗前需停用具有潜在认知损害风险的药物<sup>[31]</sup>。ChEIs通过抑制突触间隙的乙酰胆碱酯酶功能促进中枢胆碱能活动<sup>[29]</sup>。荟萃分析和前瞻性研究证明,ChEIs对认知衰退和行为心理症状长期益处确切<sup>[13]</sup>。美金刚可影响谷氨酸能神经递质的传递,治疗获益包括认知、功能和整体状况的改善或稳定,且对任何病情进展阶段的AD均有益处<sup>[32]</sup>。

Aducanumab是针对A $\beta$ 低聚物和原纤维的人类IgG1抗A $\beta$ 单克隆抗体。作为2003年来的首个AD新药,aducanumab广受关注。多项临床试验结果显示其可显著降低脑淀粉样蛋白水平。EMERG研究显示,相比安慰剂组,大剂量aducanumab治疗组相对于基线的功能减退更小。其他量表也显示了较小但统计学显著的获益。然而,另一项研究(ENGAGE)则显示患者组间的评分没有差异<sup>[33]</sup>。考虑到AD造成的医疗及社会负担和缺乏新药的现状,美国食品和药物管理局(FDA)已通过加速审批途径批准使用aducanumab治疗AD。

中医药在我国有一定地位。中医治疗多采取药物、针灸等方法结合,其中灵芝多糖肽、绞股蓝皂苷

等新型中药具有相当前景<sup>[34]</sup>。

## 4.3 其他治疗

4.3.1 干细胞治疗:临床前研究取得了成功的结果。移植干细胞被诱导分化为神经细胞和胶质细胞,分泌神经营养剂、神经保护剂并刺激内源性修复机制<sup>[35]</sup>。自体间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)相对易获取、移植方便,一般不导致免疫反应和伦理争议。目前临床研究未有定论,一项将同种异体MSCs经颅立体定向注射到AD患者双侧海马中的研究未观察到A $\beta$ 负荷降低或认知改善<sup>[36]</sup>。

4.3.2 深部脑刺激:深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)除调控局部和广泛的神经网络外,也可能具有神经保护作用<sup>[37]</sup>。DBS系统包括电极引线、电线和脉冲发生器,大脑中植入的电极与植入锁骨下方的脉冲发生器通过皮下走行的电线连接,其安全性和耐受性已被较好地证实。

Meynert基底核(NBM)是前脑的一组胆碱能核团,早期AD中,NBM后部即出现体积缩小<sup>[38]</sup>。胆碱能神经元萎缩被认为是导致AD认知障碍的原因<sup>[39]</sup>。NBM刺激可能改善AD患者的认知功能<sup>[40]</sup>。穹窿在与记忆功能密切相关的Papez回路中起着至关重要的作用<sup>[41-42]</sup>,而AD记忆障碍与穹窿的轴突变性和功能障碍有关<sup>[43]</sup>。1984年,TURNBULL等<sup>[44]</sup>以NBM为目标脑区进行了DBS治疗AD的第一次试验。2010年,一项以穹窿/下丘脑为DBS目标脑区的I期试验显示,治疗12个月后,患者表现出记忆改善、认知能力下降减少、糖代谢逆转和海马体积的增加<sup>[45]</sup>。基于这一结果的II期临床试验结果提示穹窿DBS耐受性良好,然而组间认知功能评分没有显著差异<sup>[46]</sup>。试验结论与临床疗效的不匹配或许是由于认知神经结构的复杂性和交错性。此外,目前的DBS系统只能提供持续的强直刺激,可能阻碍认知神经网络的最佳功能发挥。未来可能需要开发更为智能的刺激模式,以按需有效地激活记忆回路<sup>[37]</sup>。

4.3.3 迷走神经刺激:迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)通过刺激迷走神经调节脑网络活动。有创VNS(iVNS)系统中,脉冲发生器通过连接到左侧迷走神经的电极发出电刺激。10例AD患者接受iVNS治疗3个月后,认知量表提示的治疗应答率为70%~90%。治疗6个月后应答率保持相似<sup>[47]</sup>。

4.3.4 非侵入性脑刺激:包括经颅磁刺激(TMS)、经颅直流电刺激(tDCS)、经颅交流刺激(tACS)、电休克治疗(ECT)、磁惊厥治疗(MST)、颅电刺激(CES)和无创迷走神经刺激。一些手段展现出良好的应用前

景,如重复经颅磁刺激(rTMS),可能有益于认知功能维持,且可在一段时间内维持较好的疗效<sup>[48]</sup>。小规模试验表明 tDCS、tACS 也可增强某些特定认知功能。CES 通过耳夹电极向大脑施加脉冲式、低振幅的电流。小规模试验表明,这一手段可增强 AD 患者的特定认知功能<sup>[49]</sup>。

4.3.5 最新进展:促炎和抗炎作用的平衡可能是开发潜在治疗策略的关键。生酮饮食在多种疾病治疗领域应用广泛,研究表明这一非药物疗法有助于减少氧化应激和炎症反应,改善 AD 患者症状<sup>[50]</sup>。益生菌调节微生物群可以改善认知功能,将肠道微生物组恢复到健康组成,利用肠道微生物群调节提高药物疗效,或可降低炎症反应和/或淀粉样变性水平,延缓疾病进展<sup>[51]</sup>。

## 5 前景展望

AD 对社会经济、医疗资源等造成持续的挑战。诊断上,AD 生物学标志物在实验室检查、影像学检查中的应用已显示出其优势;在原有药物治疗选择的基础上,慢性炎症和脑-肠轴学说提供了治疗的新思路,同时,DBS、VNS 等外科手术手段也显示出其治疗潜力。此外,AD 可能不仅是局限于大脑的病变,同时还是全身性疾病的一种表现,从系统性、全身性的出发点开发治疗策略将为 AD 的预防和治疗提供新的可能。

## 6 参考文献

- [1] ALZHEIMER A, STELZMANN R A, SCHNITZLEIN H N, et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde"[J]. *Clin Anat*, 1995, 8(6):429-431. DOI:10.1002/ca.980080612.
- [2] LIVINGSTON G, SOMMERLAD A, ORGETA V, et al. Dementia prevention, intervention, and care [J]. *Lancet*, 2017, 390(10113):2673-2734. DOI:10.1016/s0140-6736(17)31363-6.
- [3] JAMES B D, WILSON R S, BOYLE P A, et al. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia [J]. *Brain*, 2016, 139(11):2983-2993. DOI:10.1093/brain/aww224.
- [4] FORLONI G, ARTUSO V, LA VITOLA P, et al. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6):771-81. DOI:10.1002/mds.26624.
- [5] JIN M, SHEPARDSON N, YANG T, et al. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(14):5819-5824. DOI:10.1073/pnas.1017033108.
- [6] JUCKER M, WALKER L C. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases [J]. *Nature*, 2013, 501(7465):45-51. DOI:10.1038/nature12481.
- [7] LASHLEY T, ROHRER J D, MEAD S, et al. Review: an update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015, 41(7):858-881. DOI:10.1111/nan.12250.
- [8] NELSON P T, TROJANOWSKI J Q, ABNER E L, et al. "New Old Pathologies": AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS) [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2016, 75(6):482-498. DOI:10.1093/jnen/nlw033.
- [9] CASTELLANO J M, KIM J, STEWART F R, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- $\beta$  peptide clearance [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(89):89ra57. DOI:10.1126/scitranslmed.3002156.
- [10] NEWCOMBE E A, CAMATS-PERNA J, SILVA M L, et al. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):276. DOI:10.1186/s12974-018-1313-3.
- [11] SOCHOCKA M, DONSKOW-ŁYSONIEWSKA K, DINIZ B S, et al. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3):1841-1851. DOI:10.1007/s12035-018-1188-4.
- [12] MCKHANN G M, KNOPMAN D S, 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 Dementia*, 2011, 7(3):263-269. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [13] ATRI A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2):263-93. DOI:10.1016/j.mcna.2018.10.009.
- [14] 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.
- [15] 燕燕, 李艾帆. 阿尔茨海默病患者脑脊液 p-Tau 及  $\alpha$ -突触核蛋白的表达及意义 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(20):1780-1785. DOI:10.12083/SYSJ.2020.20.009.
- [16] WILTFANG J, ESSELMANN H, BIBL M, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load [J]. *J Neurochem*, 2007, 101(4):1053-1059. DOI:10.1111/j.1471-4159.2006.04404.x.
- [17] PORTELIUS E, ZETTERBERG H, SKILLBÄCK T, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 11):3373-3385. DOI:10.1093/brain/awv267.
- [18] ÖHRFELT A, BRINKMÅLM A, DUMURGIER J, et al. The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1):41. DOI:10.1186/s13195-016-0208-8.
- [19] RISACHER S L, SAYKIN A J. Chapter 12-Neuroimaging in aging and neurologic diseases [M]//DEKOSKY S T, ASTHANA S. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2019:191-227.
- [20] EWERS M, BRENDEN M, RIZK-JACKSON A, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4:45-52. DOI:10.1016/j.nicl.2013.10.018.
- [21] PASCOAL T A, MATHOTAARACHCHI S, MOHADES S, et al. Amyloid- $\beta$  and hyperphosphorylated tau synergy drives metabolic decline in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(2):306-311. DOI:10.1038/mp.2016.37.
- [22] CURTIS C, GAMEZ J E, SINGH U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3):287-294. DOI:10.1001/jamaneurol.2014.4144.
- [23] CHIEN D T, BAHRI S, SZARDENINGS A K, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [ $^{18}\text{F}$ ]-T807 [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(2):457-468. DOI:10.3233/jad-122059.

- [24] RYMAN D C, ACOSTA-BAENA N, AISEN P S, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2014, 83(3):253-60. DOI:10.1212/wnl.0000000000000596.
- [25] 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.
- [26] BALLARD C, CORBETT A, HOWARD R. Prescription of antipsychotics in people with dementia[J]. *Br J Psychiatry*, 2014, 205(1):4-5. DOI:10.1192/bjp.bp.113.128710.
- [27] OKURA T, PLASSMAN B L, STEFFENS D C, et al. Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(3):473-81. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03314.x.
- [28] ATRI A, MOLINUEVO J L, LEMMING O, et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(1):6. DOI:10.1186/alzrt160.
- [29] TRICCO A C, ASHOOR H M, SOOBIAN C, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(1):170-178. DOI:10.1111/jgs.15069.
- [30] ROUNTREE S D, ATRI A, LOPEZ O L, et al. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(3):338-345. DOI:10.1016/j.jalz.2012.01.002.
- [31] American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4):616-631. DOI:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
- [32] GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, NOURHASHEMI F, et al. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(6):579-592. DOI:10.1016/j.jalz.2011.02.009.
- [33] ALEXANDER G C, EMERSON S, KESSELHEIM A S. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility[J]. *JAMA*, 2021, 325(17):1717-1718. DOI:10.1001/jama.2021.3854.
- [34] 刘娟, 杨立, 张洪. 中医药治疗阿尔兹海默病的研究进展[J]. *世界中医药*, 2016, (5):932-935. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.048.
- [35] DUNCAN T, VALENZUELA M. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):111. DOI:10.1186/s13287-017-0567-5.
- [36] KIM H J, SEO S W, CHANG J W, et al. Stereotactic brain injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: A phase I clinical trial[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2015, 1(2):95-102. DOI:10.1016/j.trci.2015.06.007.
- [37] JAKOBS M, LEE D J, LOZANO A M. Modifying the progression of Alzheimer's and Parkinson's disease with deep brain stimulation[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 171:107860. DOI:10.1016/j.neuropharm.2019.107860.
- [38] GROTHE M, HEINSEN H, TEIPEL S J. Atrophy of the cholinergic Basal forebrain over the adult age range and in early stages of Alzheimer's disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(9):805-813. DOI:10.1016/j.biopsych.2011.06.019.
- [39] SCHLIEBS R, ARENDT T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221(2):555-563. DOI:10.1016/j.bbr.2010.11.058.
- [40] GRATWICKE J, KAHAN J, ZRINZO L, et al. The nucleus basalis of Meynert: a new target for deep brain stimulation in dementia? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10 Pt 2):2676-2688. DOI:10.1016/j.neubiorev.2013.09.003.
- [41] NOWRANGI M A, ROSENBERG P B. The fornix in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:1. DOI:10.3389/fnagi.2015.00001.
- [42] BROWNING P G, GAFFAN D, CROXSON P L, et al. Severe scene learning impairment, but intact recognition memory, after cholinergic depletion of inferotemporal cortex followed by fornix transection[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(2):282-293. DOI:10.1093/cercor/bhp097.
- [43] MIELKE M M, OKONKWO O C, OISHI K, et al. Fornix integrity and hippocampal volume predict memory decline and progression to Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(2):105-113. DOI:10.1016/j.jalz.2011.05.2416.
- [44] TURNBULL I M, MCGEER P L, BEATTIE L, et al. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. A preliminary report[J]. *Appl Neurophysiol*, 1985, 48(1/6):216-221.
- [45] SANKAR T, CHAKRAVARTY M M, BESCOS A, et al. Deep Brain Stimulation Influences Brain Structure in Alzheimer's Disease[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3):645-654. DOI:10.1016/j.brs.2014.11.020.
- [46] LOZANO A M, FOSDICK L, CHAKRAVARTY M M, et al. A Phase II Study of Fornix Deep Brain Stimulation in Mild Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(2):777-787. DOI:10.3233/jad-160017.
- [47] SJÖGREN M J, HELLSTRÖM P T, JONSSON M A, et al. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(11):972-980. DOI:10.4088/jcp.v63n1103.
- [48] COTELLI M, CALABRIA M, MANENTI R, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(7):794-7. DOI:10.1136/jnnp.2009.197848.
- [49] CHANG C H, LANE H Y, LIN C H. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9:201. DOI:10.3389/fpsyt.2018.00201.
- [50] 张营丽, 周艳华, 李卓, 等. 生酮饮食对阿尔茨海默病患者神经损伤及焦虑抑郁情绪的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(1):5. DOI:10.12083/SYSJ.2020.24.007.
- [51] ZHAO Y, LUKIW W J. Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD)[J]. *J Nat Sci*, 2015, 1(7):e138.