

· 述 评 ·

老年人认知功能障碍研究进展

拓西平

(第二军医大学附属长海医院老年病科, 上海 200433)

【摘要】随着社会老龄化的迅速进展, 认知功能障碍和痴呆患者日益增多, 如何进行早期诊断及干预是老年医学研究在新世纪面临的重要课题。近些年, 随着对老年人认知功能障碍及痴呆的定义和分类的规范, 采用针对性和实践性强的神经心理学测量量表, 使得大量回顾性及前瞻性流行病学研究具有了可比性, 对包括轻度认知功能障碍在内的老年认知功能障碍及痴呆的危险因素进行了系统的分析, 从而为临床药物及行为干预提供了靶点, 同时为基础研究及药物开发提供了方向。

【关键词】老年人; 认知功能障碍; 痴呆

【中图分类号】 R749; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00075

Cognitive dysfunction in the elderly in China: Research progress

TUO Xi-Ping

(Department of Geriatrics, Affiliated Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Along with the coming of aging society, there are more and more people suffering from cognitive dysfunction or dementia. How to make early diagnosis and intervention for these diseases is an important subject in geriatric study in the new century. In recent years, new and standardized definitions and classifications for the elderly cognitive dysfunction and dementia were achieved, and the specific and practical neuropsychological scales were applied. Many retrospective and prospective epidemiological studies were carried out and then analyzed comparably. Systematic analysis was performed on the risk factors for the elderly cognitive dysfunction and dementia, including mild cognitive impairment. The results provided therapeutic targets for clinical drugs and behavior intervention, and also for research direction on fundamental study and drug development.

【Key words】 elderly; cognitive dysfunction; dementia

Corresponding author: TUO Xi-Ping, E-mail: xptuo_01@126.com

随着人口老龄化在全球范围迅速进展, 以认知功能障碍为主要表现的老年性痴呆成为继肿瘤、心脑血管病、糖尿病之后, 严重影响老年人生活质量, 给家庭和社会带来沉重负担的重要疾病。国内早期的抽样调查研究显示, 严重认知功能障碍及轻度认知功能障碍的发病率分别为4.1%和14.4%^[1]。随着神经心理学测量量表的不断完善以及流行病学调查的广泛开展, 目前普遍认为国内老年人认知功能障碍的发病率远高于此, 痴呆和轻度认知功能障碍的发病率分别达5.2%~7.0%和15.7%~26.2%^[2-6]。2010年中国人口调查报告显示, 全国总人口13.39亿中≥60岁的人口占13.26%, 以此为基数计算, 保守估计老年痴呆及认知功能障碍的人数在>3000万。本期专栏苗振春等^[7]对上海地区400名军队离退休干部

认知功能障碍和血脂进行了流行病学调查, 发现在年龄≥60岁的军队离退休干部中, 患认知功能障碍的比例高达22.55%, 而在认知功能障碍的老年人中, 其心脑血管疾病、糖尿病的发生率也相对较高。所以老年人认知功能障碍相关性疾病, 已成为21世纪老龄化社会医疗工作的重要内容。

1 老年人认知功能障碍相关概念

正确认识老年人认知功能障碍相关的概念, 是启动老年人认知相关临床和基础研究的先决条件。认知是人脑对事物信息的接收、储存、分析、使用、执行、反馈、调整等的综合反映, 是感觉输入的变换、减少、解释、储存、恢复和使用等复杂过程。认知功能则包含了多个认知域, 例如

记忆、计算、时空间定向、结构能力、执行能力、语言理解和表达及应用等方面,可以表现为感知觉、记忆力、语言、抽象思维、表达等功能,综合反映了大脑的功能状况。认知功能障碍泛指各种原因导致的程度不一的认知功能损害,可表现为学习和记忆障碍、失语、失认、失用及视空间障碍等,以及由此伴随的焦虑、抑郁、激越、冲动等情感障碍,程度从轻度认知功能损害到痴呆。轻度认知功能损害指有记忆障碍和(或)其他轻度认知功能障碍,但个体的社会职业或日常生活功能未受影响,亦不能由已知的医学或神经精神疾病解释,是介于正常老化与轻度痴呆之间的一种临床状态,临床上分为遗忘型和非遗忘型。痴呆指器质性疾病引起的一组严重认知功能缺陷或衰退的临床综合征,如进行性思维、记忆、行为和人格障碍等,可伴随精神和运动功能症状,损害达到影响职业、社会功能或日常生活能力的程度,临床上常分为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)型痴呆、血管源型痴呆(vascular dementia, VD)、混合型痴呆及其他类型^[8]。目前,无论采用世界卫生组织的《国际疾病分类》第10版(International Classification of Disease, ICD-10),还是美国精神病联合会的《精神障碍诊断和统计手册》第4版(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)中关于痴呆的诊断标准,均要求以下4点:(1)记忆力减退;(2)其他认知能力减退;(3)认知衰退足以影响社会功能;(4)排除意识障碍、谵妄等导致的上述症状^[9]。

2 认知功能障碍常用神经心理学测量量表

基于以上定义和分类,神经科医师和精神科医师不断完善并制定了用于不同环境、诊断不同类型及程度认知功能障碍的各种神经心理学测量量表,正确选择并合理选用这些量表,是进行流行病学调查和诊断疾病的重要依据。目前将认知功能障碍最常见的神经心理学表现分为3类:(1)单纯认知功能障碍;(2)合并精神行为症状;(3)伴随社会 and 日常能力减退^[10],各种量表也主要围绕这3方面而设定。

2.1 认知功能评估

认知功能评估包括总体认知功能、记忆力、执行、功能、语言、运用、视空间和结构能力等。目前总体认知评估推荐简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE),建议作为痴呆的筛查,应用最为广泛^[11,12]; Mattis痴呆评估

量表(Mattis Dementia Rating Scale, DRS)常常用于额叶、皮质下型痴呆的评定和随访^[13];阿尔茨海默病评估量表认知部分(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cog, ADAS-cog)主要用于AD型痴呆和血管源型痴呆药物的疗效评价^[14]。记忆力评估是痴呆诊断和鉴别诊断的重要环节,因此尽可能对所有患者进行记忆力评估;执行功能是鉴别皮质性痴呆和皮质下性痴呆的重要指标,因此尽可能对所有痴呆患者进行执行功能评估。语言障碍、失用、视空间结构功能障碍均是痴呆认知症状的主要表现之一,尽可能采用相应量表对所有患者进行相关功能的评估。

2.2 精神行为症状评估

痴呆患者经常出现的紊乱的知觉、思维内容、心境及行为等,称为痴呆行为心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)。常见的表现有焦虑、抑郁、淡漠、激越、妄想、幻觉、睡眠障碍、冲动攻击、怪异行为、饮食障碍、性行为异常等。按症状群可分为神经症性、情感性、精神病性、人格改变和谵妄症状等。评估心理行为症状有利于痴呆的鉴别诊断和疗效评价,推荐对所有的患者进行。其中AD行为病理评定量表(BEHAVE-AD)^[15],Cohen-Mansfield激越调查表(Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI)^[16]和神经精神病学调查表(Neuropsychiatric Inventory, NPI)^[17,18]等量表,通常需要依赖知情者提供的信息进行评定,同时应当考虑到伴随的躯体疾病或药物副作用可能是导致精神行为症状的原因。

2.3 日常生活能力评估

日常生活能力包括两个方面:基本日常生活能力(basic activities of daily living, BADL)和工具辅助性日常生活能力(instrumental activities of daily living, IADL),前者指独立生活所必须的基本功能,如穿衣、吃饭、如厕等,后者包括复杂的日常或社会活动能力,如出访、工作、家务能力等,需要更多认知功能的参与。日常能力减退是痴呆的核心症状之一,是诊断痴呆的必须条件,复杂日常能力的减退亦有助于轻度认知功能障碍的早期诊断。评价日常能力常用的量表包括阿尔茨海默病合作研究日常生活能力量表(Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL, ADCS-ADL)^[19]、Lawton工具辅助性日常生活能力量表(Instrumental ADL Scale of Lawton)^[20]、功能活动问卷(Functional Activities Questionnaire, FAQ)^[21]、进行性恶化评

分 (Progressive Deterioration Scale, PDS)^[22]和痴呆残疾评估 (Disability Assessment for Dementia, DAD)^[23]等。其中FAQ和IADL量表涉及复杂的社会功能和日常活动,适用于较轻患者的评价。重症痴呆患者应该另选相应的评定量表,如重症AOCS-ADL量表 (ADCS-ADL-severe)^[24]。应当对所有患者进行日常能力的评定,并定期复查(6个月),以了解病情的进展及评价干预效果。

一般而言,进行较大规模的流行病学调查研究,所采用的量表要求相对简单,可操作性强,具有相应的区分度即可;但针对某一项危险因素评估,或对某一特定环节进行详细判断和分析,则需要采用不同的量表,综合应用和分析。本期专栏收录的第二军医大学附属长海医院对老年认知功能相关性系列研究中,根据不同研究目的,对不同量表进行了灵活应用。例如苗振春等^[7]在对上海地区军队离退休干部老年高脂血症患者认知功能现况调查时,采用MMSE进行筛查,随后应用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)^[25]对认知功能的各个方面进行测量,分析和血脂间的关系;罗钢等^[26]在对胱抑素C基因 (cystatin C gene, CST3) 多态性与2型糖尿病患者轻度认知损害的相关性研究中,在采用MMSE、MoCA之后,进一步采用了日常生活能力量表 (Activity of Daily Living Scale, ADL) 和全面衰退量表 (Global Deterioration Scale, GDS) 进行评分,同时为了排除器质性疾病的影响,还采用流行病学调查用抑郁自评量表,即流行病学研究中心抑郁量表 (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, CES-D)、焦虑自评量表 (Self-rating Anxiety Scale, SAS)、帕金森病筛查量表 (Screening Scale for Parkinson's Disease, SSPD),对抑郁、焦虑、帕金森病等情况进行了分析。

3 认知功能障碍相关生物标志物

临床工作中建立认知功能障碍或痴呆诊断时,应注意鉴别病因^[27],神经影像学检查对于诊断和鉴别诊断很重要,应常规进行头颅MRI检查,其优于CT检查,有条件者可行SPECT、PET和功能性MRI检查。应常规检查血常规、肝肾功能、甲状腺功能,检测叶酸及维生素B₁₂水平。脑脊液中的tau蛋白和APP^[28,29]等有助于诊断,神经病理学检查和基因学检查可以提高诊断的准确性,尤其是体液或脑脊液中的生物标志物,可用于诊断认知功能障碍及痴呆。本期专栏中罗钢等^[26]将156例老年2型糖尿病患者,分为轻度认知功能障碍组和认知功能正常组,

对CST3多态性与其发生轻度认知损害的关系进行分析发现,CST3携带B等位基因是老年2型糖尿病患者发生轻度认知功能障碍的危险因素,检测CST3多态性将可能有利于老年2型糖尿病患者认知损害的早期诊断,为发现新的生物标志物用于诊断和评价提供了思路。

4 认知功能障碍相关危险因素

大量流行病学调查研究显示,导致认知功能障碍的主要危险因素包括:人口学因素(年龄、性别、家族史等)、遗传学因素(载脂蛋白E4、早老素1、早老素2、tau蛋白、β淀粉样肽前体及Notch3基因等)、生活方式(吸烟、不合理饮食、缺乏锻炼及社会退缩等)及个人史(教育水平低下、头部创伤、精神疾病)等。其中年龄是影响认知功能障碍发病率的最主要因素,随着年龄增加,人体功能如感觉、知觉、视觉等下降,导致认知功能障碍的发病率迅速上升^[30]。本期专栏中白洁等^[31]对上海地区90名离退休干部的听力下降情况和认知功能进行了调查,发现认知功能在听力障碍未治疗组患者中明显下降,听力障碍是老年认知功能障碍的重要危险因素之一,助听器辅助治疗可能对认知功能有改善作用。前瞻性研究也发现,听力下降是导致老年人进行性痴呆的独立危险因素^[32,33]。近年来的调查研究显示,各种血管性危险因素不仅是血管源性痴呆的独立危险因素,而且也是AD和轻度认知功能障碍的独立危险因素^[34]。苗振春等^[7]调查了上海地区军队离退休干部中高脂血症患者与认知功能障碍的关系,发现军队离休干部高脂血症组认知功能改变的患病率为29.00%,高于正常血脂组认知功能改变的患病率(16.11%, $P < 0.001$)。高脂血症组MMSE量表分数、MoCA量表分数均较正常血脂组低($P < 0.001$)。认知功能分项指标提示,高脂血症组老年人的地点定向力、延迟回忆能力、注意力和计算力均较正常血脂组下降($P < 0.05$)。随访发现,轻度认知功能障碍的患者,转化为痴呆的危险性远远大于认知正常的人群^[35],因此对轻度认知功能障碍的防治,将作为以后工作的重点。

5 认知功能障碍的防治

由于认知功能障碍的根本病因尚不明确,因此治疗方法尚缺乏针对性。

5.1 药物治疗

5.1.1 指南推荐药物 目前推荐明确诊断为轻-中度阿尔茨海默病患者可以选用胆碱酯酶抑制剂[多奈哌

齐 (donepezil)、重酒石酸卡巴拉汀 (rivastigmine)、加兰他敏 (galantamine)] 治疗, 其中多奈哌齐还可用于治疗确诊的中-重度阿尔茨海默病, 血管型痴呆患者可以选用美金刚 (memantine) 或美金刚与多奈哌齐、卡巴拉汀联合治疗。当应用某一胆碱酯酶抑制剂治疗无效或因不良反应不能耐受时, 可根据患者病情及出现不良反应程度, 选择停药或调换其他胆碱酯酶抑制剂进行治疗。轻-中度阿尔茨海默病患者还可以选用尼麦角林 (nicergoline)、尼莫地平 (nimodipine)、吡拉西坦 (piracetam) 或奥拉西坦 (oxiracetam)、维生素E等作为胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂的协同治疗药物^[36]。

5.1.2 相关药物研究 近年来有大量针对老年认知功能障碍的相关药物研究, 但多止步于临床药物试验, 有的是因为靶点选择错误, 有的是因为药物不良反应, 而有专家认为, 还可能与试验人群所处的疾病阶段有关。近年有以胰岛素鼻腔喷雾和皮下注射生长激素释放激素为代表的老药新用, 证实对AD或轻度认知功能障碍患者认知功能有改善。采用免疫球蛋白治疗AD的被动免疫研究及采用腺相关病毒介导的神经生长因子移植治疗AD的临床研究均令人期待。而干细胞移植, 似乎是未来的方向^[37]。本期收录的一些研究, 提供了阿司匹林缓解认知功能障碍的动物学证据及机制研究, 表明其通过调节脑组织中白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子的表达, 影响AD模型大鼠学习记忆能力^[38]。中国传统中药因可作用于多环节、多途径、多系统, 且具有成本低廉, 毒副作用小的优点, 在国内有较多研究。银杏叶制剂或鼠尾草提取物可能治疗AD有效, 尚待进一步验证。笔者前期系列研究表明, 具有抗氧化作用的中成药物, 例如五味子, 对AD样大鼠的学习和记忆能力有一定程度的改善, 主要通过抑制小胶质细胞的炎症反应以及氧化应激对神经元的损伤^[39,40]。

5.2 非药物干预

对于轻度认知功能障碍, 近期的荟萃分析发现目前常用的药物似乎效果还不十分明确^[41], 而非药物治疗的干预手段反而凸显其重要作用^[42]。所以, 对于轻度认知功能障碍患者, 目前更加强调有效地控制各种血管性危险因素, 包括高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、高同型半胱氨酸血症、肥胖、代谢综合征、吸烟及大量饮酒^[43]。目前已知的保护性因素包括常喝绿茶, 适度运动, 休闲活动、保护性饮食 (富含维生素B₁₂、叶酸)、多咀嚼等,

但以上尚缺乏统一量化标准。有研究对受试者进行短期 (5~6周) 认知训练及随后加强训练, 发现可使认知功能略有改善, 5年后年龄相关认知减退程度减轻, 工具性日常生活活动能力略改善, 是目前值得研究推广的方向。

总之, 认知功能障碍的发展是个长期的过程, 可能在临床前数十年即已开始。在疾病进展的后期, 特别是发生痴呆后再开始治疗, 虽仍可能延缓认知功能衰退的进程, 但已有的损害多不能逆转。因此早期干预具有重要意义, 轻度认知功能障碍是早期发现和早期干预的切入点, 具体干预措施仍在探索之中。虽然对各种痴呆已有了一定的治疗手段, 但仍然存在疗效不突出和费用昂贵等问题。预防应成为最重要的措施, 在各种危险因素中, 血管性危险因素是可以被发现和控制的, 因此要特别重视对高危人群的筛查和干预。凡有高血压病、脑动脉粥样硬化、脑血管病、糖尿病及冠心病的患者, 均应进行记忆及智能的测查, 以便早期发现、早期治疗。

【参考文献】

- [1] Yu ES, Liu WT, Levy P, *et al.* Cognitive impairment among elderly adults in Shanghai, China[J]. *J Gerontol*, 1989, 44(3): S97-106.
- [2] Wang LN, Tan JP, Xie HG, *et al.* A cross-sectional study of neurological disease in the veterans of military communities in Beijing[J]. *Chin J Intern Med*, 2010, 49(6): 463-468. [王鲁宁, 谭纪萍, 解恒革, 等. 驻京部队离退休干部神经系统疾病现况调查[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(6): 463-468.]
- [3] Lu J, Li D, Li F, *et al.* Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(4): 184-190.
- [4] Jia J, Zhou A, Wei C, *et al.* The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10. pii: S1552-5260(13)02843-4. doi: 10.1016/j.jalz.2013.09.008. [Epub ahead of print]
- [5] Li X, Ma C, Zhang J, *et al.* Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(12): 2111-2119.
- [6] Ding D, Zhao Q, Guo Q, *et al.* Prevalence of mild cognitive impairment in an urban community in China: a cross-sectional analysis of the Shanghai Aging Study[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, pii: S1552-5260(13) 02913-0. doi: 10.1016/j.jalz.2013.11.002. [Epub ahead of print]
- [7] Miao ZC, Tuo XP. Cognitive function of hyperlipidemia

- veteran cadres in Shanghai city: a cross-Sectional investigation[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(5): 332-335. [苗振春, 拓西平. 上海地区军队离退休干部老年高脂血症患者认知功能现况调查[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(5): 332-335.]
- [8] Zhang MY. Guidelines for Prevention and Diagnosis of Dementia in the Elderly[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2007: 2-3. [张明园. 老年期痴呆防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 2-3.]
- [9] Jia JP, Wang YH, Li YS, *et al.* Chinese Guidelines for Diagnosis and Management of Cognitive Impairment and Dementia(II): Dementia Subtypes and Their Criteria[J]. Natl Med J China, 2011, 3, 91(10): 651-655. [贾建平, 王荫华, 李焰生, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 痴呆分型及诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(10): 651-656.]
- [10] Jia JP, Wang YH, Zhang ZX, *et al.* Chinese Guidelines for Diagnosis and Management of Cognitive Impairment and Dementia(III): Psychometric Selection[J]. Natl Med J China, 2011, 91(11): 735-741. [贾建平, 王荫华, 张振馨, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三): 神经心理评估的量表选择[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(11): 735-741.]
- [11] Castro-Costa E, Dewey ME, Uchôa E, *et al.* Construct validity of the mini mental state examination across time in a sample with low-education levels: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Ageing[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014, doi: 10.1002/gps.4113. [Epub ahead of print]
- [12] Kim SY, Lim TS, Lee HY, *et al.* Clustering mild cognitive impairment by mini-mental state examination[J]. Neurol Sci, 2014. [Epub ahead of print]
- [13] Pirogovsky E, Schiehser DM, Litvan I, *et al.* The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, pii: S1353-8020(14)00094-7. [Epub ahead of print]
- [14] Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, *et al.* Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease[J]. Eur J Neurol, 2003, 10(6): 633-640.
- [15] Reisberg B, Monteiro I, Torossian C, *et al.* The BEHAVE-AD assessment system: a perspective, a commentary on new findings, and a historical review[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2014, 38(1-2): 89-146.
- [16] Zuidema SU, Buursema AL, Gerritsen MG, *et al.* Assessing neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia: reliability and reliable change index of the neuropsychiatric inventory and the Cohen-Mansfield Agitation Inventory[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26(2): 127-134.
- [17] Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, *et al.* Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study[J]. Am J Psychiatry, 2014, doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13060821. [Epub ahead of print]
- [18] Zaidi S, Kat MG, de Jonghe JF. Clinician and caregiver agreement on neuropsychiatric symptom severity: a study using the Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C)[J]. Int Psychogeriatr, 2014: 1-7. [Epub ahead of print]
- [19] Doody RS, Raman R, Farlow M, *et al.* A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2013, 369(4): 341-350.
- [20] Koskas P, Henry-Feugeas MC, Feugeas JP, *et al.* The Lawton Instrumental Activities Daily Living/Activities Daily Living Scales: a sensitive test to Alzheimer disease in community-dwelling elderly people[J]? J Geriatr Psychiatry Neurol, 2014. [Epub ahead of print]
- [21] Schmitter-Edgecombe M, Parsey CM. Cognitive correlates of functional abilities in individuals with mild cognitive impairment: comparison of questionnaire, direct observation, and performance-based measures[J]. Clin Neuropsychol, 2014: 1-21. [Epub ahead of print]
- [22] Hobbelen JS, Tan FE, Verhey FR, *et al.* Prevalence, incidence and risk factors of paratonia in patients with dementia: a one-year follow-up study[J]. Int Psychogeriatr, 2011, 23(7): 1051-1060.
- [23] Tozlu M, Cankurtaran M, Yavuz BB, *et al.* Functional disability in Alzheimer disease: a validation study of the Turkish version of the disability assessment for dementia scale[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2014. [Epub ahead of print]
- [24] Jelic V, Haglund A, Kowalski J, *et al.* Donepezil treatment of severe Alzheimer's disease in nursing home settings. A responder analysis[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, 26(5): 458-466.
- [25] Sivakumar L, Kate M, Jeerakathil T, *et al.* Serial Montreal cognitive assessments demonstrate reversible cognitive impairment in patients with acute transient ischemic attack and minor stroke[J]. Stroke, 2014. [Epub ahead of print]
- [26] Luo L, Sun C, Tuo XP. Relationship of polymorphism in cystatin C gene with risk for mild cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(5): 327-331. [罗 镧, 孙 诚, 拓西平. 胱抑素C基因多态性与2型糖尿病患者轻度认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(5): 327-331.]
- [27] Jia JP, Wang YH, Wei CB, *et al.* Chinese Guidelines for Diagnosis and Management of Cognitive Impairment and Dementia(IV): Auxiliary Examination and Selection[J]. Natl Med J China, 2011, 91(13): 867-875. [贾建平, 王荫华,

- 魏翠柏, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(四): 辅助检查及其选择[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(13): 867-875.]
- [28] Hertze J, Nägga K, Minthon L, *et al.* Changes in cerebrospinal fluid and blood plasma levels of IGF-II and its binding proteins in Alzheimer's disease: an observational study[J]. BMC Neurol, 2014, 14(1): 64.
- [29] Darusman HS, Pandelaki J, Mulyadi R, *et al.* Poor memory performance in aged cynomolgus monkeys with hippocampal atrophy, depletion of amyloid beta 1-42 and accumulation of tau proteins in cerebrospinal fluid[J]. In Vivo, 2014, 28(2): 173-184.
- [30] Behrman S, Chouliaras L, Ebmeier KP. Considering the senses in the diagnosis and management of dementia[J]. Maturitas, 2014, 77(4): 305-310.
- [31] Bai J, Tuo XP. Relationship of hearing function with cognitive function in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(5):336-339. [白洁, 拓西平. 老年人听力与认知功能关系的探讨[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(5):336-339.]
- [32] Gurgel RK, Ward PD, Schwartz S, *et al.* Relationship of hearing loss and dementia: a prospective, population-based study[J]. Otol Neurotol, 2014. [Epub ahead of print]
- [33] Obasi CN, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, *et al.* Association of biomarkers for inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress with cognitive impairment. The Epidemiology of Hearing Loss Study (EHLS)[J]. Oxid Antioxid Med Sci, 2012, 1(3): 169-173.
- [34] Ciobica A, Padurariu M, Bild W. Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Psychiatr Danub, 2011, 23(4): 340-346.
- [35] Kaduszkiewicz H, Eisele M, Wiese B, *et al.* Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German Age Co-De study[J]. Ann Fam Med, 2014, 12(2): 158-165.
- [36] Jia JP, Wang YH, Wei CB, *et al.* Chinese Guidelines for Diagnosis and Management of Cognitive Impairment and Dementia (V): Dementia Therapy[J]. Natl Med J China, 2011, 91(14): 940-945. [贾建平, 王荫华, 魏翠柏, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 痴呆治疗[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(14): 940-945.]
- [37] Choi SS, Lee SR, Kim SU, *et al.* Alzheimer's disease and stem cell therapy[J]. Exp Neurobiol, 2014, 23(1): 45-52.
- [38] Hu YH, Tuo XP, Luo L. Effect of aspirin on learning and memory abilities and brain expression of IL-6, IL-1 β and TNF α in Alzheimer model rats[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(5): 344-348. [胡毓洪, 拓西平, 罗镭. 阿司匹林对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力的保护作用及其对炎症因子IL-6、IL-1 β 和TNF α 表达的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(5): 344-348.]
- [39] Yu F, Tuo XP, Lyu JY, *et al.* Schisandrone improves learning and memory abilities of Alzheimer-like rats and influences expression of NF- κ B and iNOS in rat hippocampus[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(12): 1351-1355. [于方, 拓西平, 吕建勇, 等. 华中五味子酮对阿尔茨海默病样大鼠学习记忆功能及海马区核因子kappa-B、诱导型一氧化氮合酶表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(12): 1351-1355.]
- [40] Zhu JQ, Tuo XP, Chen HS, *et al.* Protective effect of schisandrone on β -amyloid protein-induced stress injury of hippocampal neurons[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 9, 28(9): 1015-1016. [朱嘉琦, 拓西平, 陈海生, 等. 五味子酮对 β 淀粉样蛋白所致神经元应激损伤的保护作用[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(9): 1015-1016.]
- [41] Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, *et al.* Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. CMAJ, 2013, 185(16): 1393-1401.
- [42] Alves J, Magalhães R, Machado A, *et al.* Non-pharmacological cognitive intervention for aging and dementia: current perspectives[J]. World J Clin Cases, 2013, 1(8): 233-241.
- [43] Richard E, Moll van Charante EP, van Gool WA. Vascular risk factors as treatment target to prevent cognitive decline[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 32(3): 733-740.

(编辑: 王雪萍)