

2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (十一):非阿尔茨海默病痴呆的治疗

中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

通信作者:贾建平,首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科;北京市老年认知障碍疾病重点实验室;首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究
中心;教育部神经变性病重点实验室;国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100053;
Email:jjp@ccmu.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金(81530036、31627803);北京市医管局“使命”人才计划
(SML20150801);北京学者;北京市科学技术委员会资助课题(Z161100000216137)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20191223-02804

痴呆是获得性持续性智能损害综合征,除阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)外,其他常见原因和类型包括血管性痴呆(vascular dementia, VaD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD)、额颞叶变性(frontotemporal lobe degeneration, FTLD),以及其他中枢神经系统疾病或系统性、代谢性、中毒性疾病导致的痴呆。治疗包括针对病因、认知症状和精神行为症状的药物和非药物干预。针对精神行为的干预将专文介绍,本文主要论述针对认知功能的治疗。

血管性痴呆的治疗

一、胆碱酯酶抑制剂

3 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)观察了多奈哌齐对可能和很可能 VaD 的疗效(均为 I 级证据),两项显示主要结局指标(认知和总体功能)有显著性改善,日常生活能力在 1 项中显著改善,在另 1 项中有改善趋势。一项试验发现治疗组心血管不良反应显著高于安慰剂组^[1-3](I 级证据)。2 项大样本 RCT 显示加兰他敏能显著改善 VaD 患者的认知、总体功能、日常活动能力和行为^[4-6](均为 I 级证据)。荟萃分析提示加兰他敏对 VaD 有一定的认知和行为改善效果,但疗效不一致且恶心和呕吐不良反应发生率高^[7](I 级证据)。3 项 RCT 研究提示不同剂量卡巴拉汀对血管

性认知损害(vascular cognitive impairment, VCI)和 VaD 的认知功能有轻度疗效,对其他结局指标无明显改变,恶心和呕吐是常见的不良反应^[8]。对 92 例患者参加的 2 项 RCT 的系统分析显示,石杉碱甲可能改善 VaD 患者的认知功能^[9]。

二、兴奋性氨基酸受体拮抗剂

2 项 RCT 研究评估了美金刚对轻中度 VaD 的疗效和安全性^[10-11],荟萃分析提示美金刚能显著改善认知和行为症状,但日常功能及临床总体印象改善不明显,同时结果显示该药耐受性好^[12](I 级证据)。另 1 项对严重患者的 12 周治疗试验发现能改善患者的行为和临床总体印象^[13]。

由于 VCI 的发病机制和认知损害类型可能有别于 AD,而目前大量 RCT 的疗效评估方法均参考 AD 的治疗,可能导致疗效评估不敏感。对发表的 8 项系统分析及 RCT 的总结认为多奈哌齐(5 mg/d)是几种药物中有效[为了避免 1 例不良事件发生必须治疗的患者数(NNT)为 10]且耐受性最好[因治疗所致 1 例不良事件发生前需要治疗的患者数(NNH)为 50]者;加兰他敏(24 mg/d)有效(NNT 为 7)但耐受性差(NNH 为 7);卡巴拉汀因缺乏证据而无法推荐;美金刚的安全性和耐受性好,但认知及总体改善不显著^[14](I 级证据)。

系统回顾分析多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀和美金刚治疗血管性痴呆(治疗组 3 093 例,安慰剂组 2 090 例)的结果,患者的诊断标准和结局评价指标基本一致,治疗时间为 6 个月,所有治疗药物对

改善认知功能有效(ADAS-cog 评分改变 1.1~2.17 分),而仅多奈哌齐(5 mg/d)可改善临床医师的整体印象(*OR* 为 1.51),除多奈哌齐(10 mg/d)外其他药物对行为和功能改善均不显著,胆碱酯酶抑制剂治疗组不良反应发生率较安慰剂组高,美金刚治疗组则无差异^[15]。

三、其他治疗

1 项 RCT 观察尼莫地平对多发梗死性痴呆的疗效,未见对认知、功能或总体结局有显著性改善。另 1 项 RCT 观察尼莫地平对皮质下型 VaD 的疗效,未见对总体临床评估有显著性改善,但治疗组的认知功能衰退和心血管事件明显少于安慰剂组^[16](Ⅱ级证据)。阿司匹林、胞二磷胆碱、己酮可可碱、麦角碱类、益智剂、阿米三嗪、银杏叶制剂、维生素 E、抗氧化剂、血清素与组胺受体拮抗剂、血管活性剂、多种中成药、高压氧及针灸等治疗方法均被尝试用于治疗 VaD,但研究显示无效,或者试验设计存在不足而无法得到可靠的循证证据^[17-18]。

多项流行病学研究证明中年期高血压会导致老年期的认知功能下降。有关降压治疗的研究及其荟萃分析显示治疗高血压可使痴呆发生率下降^[19-20](Ⅰ级证据)。系统分析显示在观察性试验中,使用他汀可能对预防痴呆和 VCI 有益,但缺乏 RCT 的证据支持^[21]。脑白质疏松和功能障碍研究(leukoaraiosis and disability study, LADIS)显示积极的运动锻炼可明显降低伴有脑白质损害的老年人 VaD 的发生风险^[22]。

[推荐]

胆碱酯酶抑制剂可用于治疗 VaD 和 AD 伴脑血管病。(B 级推荐)

中重度 VaD 可选用美金刚治疗。(B 级推荐)

VaD 治疗中需有效控制各种血管性危险因素。(A 级推荐)

帕金森病痴呆和路易体痴呆的治疗

一、胆碱酯酶抑制剂

多个 RCT 研究表明重酒石酸卡巴拉汀可改善 PDD 患者的记忆、语言及执行功能,且安全性较好^[23-26](3 个Ⅰ级证据,1 个Ⅱ级证据)。1 项为期 24 周的 RCT 研究显示多奈哌齐(5 mg/d、10 mg/d)可改善 PDD 患者的认知、执行功能和总体印象(10 mg/d 组)^[27](Ⅰ级证据)。对胆碱酯酶抑制剂治疗 PDD 的系统评价显示多奈哌齐和重酒石酸卡巴拉

汀均可使 PDD 患者获益,认知和精神行为症状评分改善,对幻觉、跌倒亦有改善作用。英国精神药理学学会第二版专家共识推荐胆碱酯酶抑制剂可用于 PDD 的治疗,尤其是 PDD 出现精神症状的治疗^[28]。

研究发现 DLB 患者脑内胆碱能的缺乏较 AD 重,临床上胆碱酯酶抑制剂对 DLB 治疗效果优于相同病情程度的 AD。4 项研究提示多奈哌齐可显著改善 DLB 患者的认知和整体功能,且 10 mg/d 对改善患者精神行为和照料者负担方面有更多优势^[29-30](Ⅰ级证据)。一项大样本 RCT 证实重酒石酸卡巴拉汀可有效改善 DLB 的认知功能和精神行为症状,其中淡漠、焦虑、错觉、幻觉较对照组改善明显,同时治疗组认知功能和反应速度优于安慰剂组,尤其是注意力方面改善更为突出^[31](Ⅰ级证据)。

对胆碱酯酶抑制剂治疗路易体相关疾病(包括帕金森病、PDD、DLB)的荟萃分析发现,路易体相关疾病可通过胆碱酯酶抑制剂治疗获益,同时对运动功能影响不明显^[32](Ⅰ级证据)。但谨慎起见,在胆碱酯酶抑制剂治疗 PDD 和 DLB 过程中,应加强对锥体外系症状的观察,并遵循小量开始,缓慢滴定的给药原则。

二、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂

2010 年 1 项 RCT 研究显示美金刚对轻中度 PDD 无认知改善作用^[33](Ⅱ级证据)。但同年 1 项开放性试验中,PDD 患者接受 20 mg/d 美金刚治疗后认知评分有显著改善,美金刚组患者脱抑制、易激惹、焦虑、幻觉也在 52 周时较对照组有显著改善^[34](Ⅲ级证据)。2015 年 1 项 RCT 研究中,美金刚可改善轻中度 PDD 患者的选择反应时间、即刻和延迟单词回忆^[35](Ⅱ级证据)。

美金刚对 DLB 治疗尚缺少大样本 RCT 临床试验。2009 年报道的 1 项小样本 RCT 发现美金刚对 DLB 患者无效^[36](Ⅱ级证据),但 2010 年对 75 例 DLB 患者进行的 RCT 试验支持美金刚治疗 DLB 的认知功能障碍^[33](Ⅱ级证据)。最新的一项小样本、多中心双盲 RCT 研究证实美金刚 20 mg/d 可显著改善 PDD、DLB 的注意力和即刻、延迟单词回忆^[35](Ⅱ级证据)。

三、其他治疗

在对经颅电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)治疗 DLB 的初步临床研究发现经过 0.08 mA/cm²的 tDCS 治疗后,DLB 患者的注意力得到改善,但视空间能力没有明显提高^[37](Ⅳ级证

据),还需大规模对照研究以确定其是否是治疗 DLB 注意力缺陷的有效手段。深部脑刺激手术对帕金森病患者的认知功能无明显改善作用^[38]。

[推荐]

推荐胆碱酯酶抑制剂治疗 PDD 和 DLB 的认知功能和部分精神症状。(A 级推荐)

美金刚可用于治疗 PDD 和 DLB 的认知功能和部分精神症状。(B 级推荐)

不推荐使用深部脑刺激术治疗 PDD、DLB 的认知症状。(B 级推荐)

额颞叶变性及其他痴呆

一、额颞叶变性

FTLD 是一组以进行性精神行为异常、执行功能障碍和语言损害为主要特征的痴呆症候群,其病理特征为选择性的额叶和(或)颞叶进行性萎缩。根据临床表现,可将 FTLD 分为行为变异型额颞叶痴呆 (behavioral variant of frontotemporal dementia, bvFTD)、语义性痴呆 (semantic dementia, SD) 和进行性非流利性失语 (progressive non-fluent aphasia, PNFA)。

1 项多中心 RCT 研究显示,FTLD 患者接受美金刚治疗一般具有良好的药物耐受性,但治疗未能获益,同时与安慰剂组相比,美金刚组患者认知不良事件的发生更频繁^[39] (Ⅲ级证据)。但多项小样本研究显示美金刚可改善 FTLD 患者的精神症状,服药后额叶行为量表、神经精神症状量表评分改善,以淡漠、激越和焦虑 3 个亚项的改善尤为明显^[40-41] (Ⅲ级证据)。临床中三项使用胆碱酯酶抑制剂和两项使用美金刚的开放式研究均未发现对 FTLD 患者的认知和语言障碍有治疗效果,而且显示胆碱酯酶抑制剂可能导致精神症状恶化,尤其是去抑制和强迫行为^[42-43]。

多项开放性研究和临床证据表明 5-羟色胺再摄取抑制剂可能改善 FTLD 患者的行为症状,可减少去抑制、冲动、重复行为和饮食障碍等,但是对 FTLD 患者的认知障碍无明显有效证据^[44-45]。小剂量的非典型抗精神病药物 (如利培酮、阿立哌唑和奥氮平) 可改善 FTLD 的精神行为症状,如破坏性或攻击性行为,但会引起嗜睡、体质量增加及锥体外系症状等不良反应。年龄较大的患者使用这类药物会增加继发于心脏病与感染的病死率^[45],因此需谨慎小量使用。

二、亨廷顿病 (Huntington disease, HD)

HD 是一种以不自主运动、精神异常和进行性

痴呆为主要特点的显性遗传性神经系统变性病。22 项多中心 RCT 研究未发现对认知损害有效的治疗药物,抗氧化剂治疗 (如维生素 E、艾地苯醌、拉莫三嗪等) 对 HD 的症状改善亦无明显效果^[46]。

三、正常压力性脑积水 (normal-pressure hydrocephalus, NPH)

NPH 典型临床三联征为步态障碍、尿失禁和痴呆。采用微创脑脊液分流术可使痴呆症状得到明显改善,但从 2005 年起到 2008 年的系统病例分析的结果显示分流手术干预不能有效改善 NPH 患者的预后^[47]。判断患者是否从脑脊液分流术中得到改善存在一定难度。

四、自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis)

自身免疫性脑炎是一类由自身免疫机制介导的针对中枢神经系统抗原产生免疫反应所导致的脑炎,临床主要表现为精神行为异常、认知功能障碍和急性或亚急性发作的癫痫等。治疗方案包括抗肿瘤治疗和免疫治疗。目前发表的关于抗 NMDA 受体脑炎治疗和结局的最大规模的研究为 1 项回顾性研究,研究中 94% 的抗 NMDA 受体脑炎患者接受了肿瘤切除和一线免疫治疗 (糖皮质激素、IVIg 或血浆置换),一线治疗 4 周内没有改善的患者中有一部分患者 (57%) 接受了二线治疗 (利妥昔单抗、环磷酰胺或两者连用),结果显示大部分患者对免疫治疗有效,在一线药物无效时,服用二线药物的患者更容易获得良好结局^[48] (Ⅲ级证据)。

其他类型痴呆还包括皮质基底节综合征、进行性核上性麻痹和克-雅病性痴呆等,尚无有效治疗方法,临床主要是对症治疗。

因感染病毒、细菌后引发的痴呆,如梅毒麻痹性痴呆、人类免疫缺陷病毒病性痴呆等应给予针对病原体的治疗。

系统性疾病导致的痴呆所占比例很小,其中部分病因可以干预,如甲状腺功能低下、桥本脑病等,以及缺乏维生素 B1、烟酸、维生素 B12、叶酸的代谢性疾病并发痴呆。这些类型疾病中针对原发病治疗是治疗痴呆的基础,积极寻找导致痴呆的病因具有重要的临床意义。

[推荐]

FTLD、HD、皮质基底节综合征、克-雅病性痴呆尚无有效的药物推荐治疗,主要是针对行为、认知和运动障碍等的对症治疗。(专家共识)。

正常颅压脑积水可行脑脊液分流术治疗,但风险收益比需要做个体化评估。(C 级推荐)

自身免疫性脑炎的治疗主要包括抗肿瘤治疗和免疫治疗,免疫治疗的一线药物的糖皮质激素及免疫抑制剂适用于多数患者,利妥昔单抗作为二线免疫治疗的主要选择,合并肿瘤患者应进行抗肿瘤治疗。(A 级推荐)

其他代谢、中毒、感染类疾病导致的痴呆主要是原发病的治疗。(A 级推荐)

执笔: 章军建(武汉大学中南医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科)

统稿: 周爱红、杨坚炜、李妍、龚敏(均为首都医科大学宣武医院神经内科)

专家委员会成员:(按照姓氏笔画为序)

于思彦(浙江省人民医院精神卫生科);王延江(第三军医大学大坪医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);纪勇(天津市环湖医院神经内科);杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);张杰文(郑州大学人民医院神经内科);陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科);武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科);屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科);贾建军(解放军总医院神经内科);郭起浩(复旦大学附属华山医院神经内科);唐牟尼(广州市脑科医院神经内科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);谭兰(青岛市立医院神经内科);魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Román GC, Salloway S, Black SE, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size[J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1213-1221. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.109.570077.
- Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Neurology*, 2003, 61(4): 479-486. DOI: 10.1212 / 01.wnl.0000078943.50032.fc.
- Wilkinson D, Roman G, Salloway S, et al. The long-term efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(3): 305-313. DOI: 10.1002/gps.2340.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9314): 1283-1290. DOI: 10.1016 / S0140-6736(02)08267-3.
- Chen YD, Zhang J, Wang Y, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in vascular dementia: an updated meta-analysis[J]. *Eur Neurol*, 2016, 75(3-4): 132-141. DOI: 10.1159/000444253.
- Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2007, 69(5): 448-458. DOI: 10.1212 / 01.wnl.0000266625.31615.f6.
- Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (4): CD004746. DOI: 10.1002/14651858.CD004746.pub2.
- Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (5): CD004744. DOI: 10.1002/14651858.CD004744.pub3.
- Xing SH, Zhu CX, Zhang R, et al. Huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014:363985. DOI: 10.1155/2014/363985.
- Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17(6): 297-305. DOI: 10.1097 / 00004850-200211000-00005.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) [J]. *Stroke*, 2002, 33(7): 1834-1839. DOI: 10.1161 / 01.str.0000020094.08790.49.
- McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine)[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14(2): 135-146. DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199902)14 : 2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0.
- Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment[J]. *Neurologist*, 2007, 13(1): 37-41. DOI: 10.1097 / 01.nrl.0000252919.46622.28.
- Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 782-792. DOI: 10.1016 / S1474-4422(07) 70195-3.
- Pantoni L, del ST, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 619-624. DOI: 10.1161/01.STR.0000155686.73908.3e.
- Sun MK. Potential Therapeutics for vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(7): 1036-1044. DOI: 10.2174/1570159X15666171016164734.
- Jellinger KA. Pathogenesis and treatment of vascular cognitive impairment[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2014, 4(6): 471-490. DOI: 10.2217/nmt.14.37.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18): 2046-2052. DOI: 10.1001 / archinte.162.18.2046.
- Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(3): 903-914. DOI: 10.3233/JAD-2010-091552.
- Yang Z, Wang H, Edwards D, et al. Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 57: 100962. DOI:

- 10.1016/j.arr.2019.100962.
- [22] Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, et al. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3331-3335. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.661793.
- [23] Weintraub D, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2011, 26(6): 443-449. DOI: 10.1177 / 1533317511424892.
- [24] Schmitt FA, Farlow MR, Meng X, et al. Efficacy of rivastigmine on executive function in patients with Parkinson's disease dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16(6):330-336. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00182.x.
- [25] Emre M, Poewe W, De Deyn PP, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2014, 37(1):9-16. DOI: 10.1097/WNF.000000000000010.
- [26] Weintraub D, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2011, 26(6): 443-449. DOI: 10.1177 / 1533317511424892.
- [27] Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, et al. Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia[J]. *Eur Neurol*, 2012, 68(3):137-143. DOI: 10.1159/000338774.
- [28] O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology[J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(8):997-1019. DOI: 10.1177/0269881110387547.
- [29] Mori E, Ikeda M, Nagai R, et al. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of Phase III trial[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 5. DOI: 10.1186/s13195-014-0081-2.
- [30] Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 4. DOI: 10.1186/s13195-014-0083-0.
- [31] McKeith I, Del ST, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study[J]. *Lancet*, 2000, 356(9247):2031-2036. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03399-7.
- [32] Matsunaga S, Kishi T, Yasue I, et al. Cholinesterase inhibitors for lewy body disorders: a meta-analysis[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 19(2): pyv 086. DOI: 10.1093/ijnp/pyv086.
- [33] Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 969-977. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70194-0.
- [34] Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. Use of memantine (akatinol) for the correction of cognitive impairments in Parkinson's disease complicated by dementia [J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2010, 40(2): 149-155. DOI: 10.1007/s11055-009-9244-1.
- [35] Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, et al. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(1):46-54. DOI: 10.1002/gps.4109.
- [36] Roher AE, Maarouf CL, Kokjohn TA, et al. Neuropathological and biochemical assessments of an Alzheimer's disease patient treated with the γ -secretase inhibitor semagacestat[J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2014, 3(3):115-133.
- [37] Elder GJ, Firbank MJ, Kumar H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation upon attention and visuo-perceptual function in Lewy body dementia: a preliminary study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(2): 341-347. DOI: 10.1017 / S1041610215001180.
- [38] Lilleeng B, Gjerstad M, Baardsen R, et al. The long-term development of non-motor problems after STN-DBS[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(4):251-258. DOI: 10.1111/ane.12391.
- [39] Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 149-156. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70320-4.
- [40] Lauterbach EC, Kuppaswamy PS, Greenway LL. Differential pharmacological responses of catatonia-like signs in frontotemporal dementia[J]. *Neurocase*, 2010, 16(5): 436-450. DOI: 10.1080/13554791003623326.
- [41] Links KA, Black SE, Graff-Guerrero A, et al. A case of apathy due to frontotemporal dementia responsive to memantine[J]. *Neurocase*, 2013, 19(3): 256-261. DOI: 10.1080 / 13554794.2012.667120.
- [42] Kertesz A, Morlog D, Light M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25(2): 178-185. DOI: 10.1159/000113034.
- [43] Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, et al. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, 15(1):84-87. DOI: 10.1097/01.JGP.0000231744.69631.33.
- [44] Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia[J]. *Neurology*, 2006, 66(1): 17-22. DOI: 10.1212/01.wnl.0000191304.55196.4d.
- [45] Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, et al. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 172(4): 400-408. DOI: 10.1007/s00213-003-1686-5.
- [46] Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, et al. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (3): CD006455. DOI: 10.1002/14651858.CD006455.pub2.
- [47] Esmonde T, Cooke S. Shunting for normal pressure hydrocephalus (NPH)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (3):CD003157. DOI: 10.1002/14651858.CD003157.
- [48] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.

(收稿日期:2019-12-23)

(本文编辑:朱瑶)