

· “卫生健康事业发展70周年巡礼”专题 ·

常见老年精神障碍研究进展

于恩彦 陈嫣

310022 杭州, 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)临床心理科(于恩彦);

310014 杭州医学院附属人民医院(浙江省人民医院)精神卫生科(陈嫣)

通信作者: 于恩彦, Email: yuenyan@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.11.001

【摘要】 老年精神医学作为精神医学必不可少的一部分, 已经逐渐从只关心年老体弱身心健康转变为老年脑科学研究的学科。由于疾病的发病机制复杂、治疗效果欠佳等问题, 老年精神障碍的研究面临着巨大的挑战, 急需更多创新有效的预防及治疗策略。现就常见的老年精神障碍在病理生理机制、治疗等方面的研究进展作一简要述评, 以期引起更多同行关注老年精神障碍的研究。

【关键词】 老年人; 阿尔茨海默病; 抑郁障碍; 睡眠障碍; 谵妄

基金项目: 国家自然科学基金项目(81771158)

Research progression the common psychiatric disorder in the elderly Yu Enyan, Chen Yan

Department of Psychiatry, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China (Yu EY); Department of Psychiatry, People's Hospital of Hangzhou Medical College (Zhejiang Provincial People's Hospital), Hangzhou 310014, China (Chen Y)

Corresponding author: Yu Enyan, Email: yuenyan@aliyun.com

【Abstract】 Geriatric psychiatry, as an essential part of psychiatry, has gradually changed from only caring about the physical and mental health of the elderly to a subject of brain science for the elderly. Due to the complex pathogenesis and poor therapeutic effect, the research of psychiatric disorder in the elderly is faced with great challenges, and more innovative and effective prevention and treatment strategies are urgently needed. This paper briefly reviews the research progress in the pathophysiological mechanism and treatment of common psychiatric disorder in the elderly, hoping to draw more attention to the psychiatric disorder in the elderly.

【Key words】 Aged; Alzheimer disease; Depression; Sleep disorders; Delirium

Found Program: National Natural Science Foundation of China(81771158)

21世纪, 世界人口正以历史上前所未有的速度老龄化, 这将增加慢性疾病的发病率, 造成世界范围的巨大疾病负担。老年期精神障碍是老年期常见的疾病, 其中以阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、老年期抑郁障碍(late life depression, LLD)、失眠(insomnia)、谵妄(delirium)最为常见。以AD、LLD为例, 到2050年AD患者将增加到1.355亿^[1], 据统计, 全球65岁以上的老年人中约4%患有LLD^[2]。与庞大的患病率相悖的是治疗的低效率。目前对于AD患者来说, 药物制剂只能暂时治疗症状, 而对疾病的潜在病理生理学没有影响。最近的一项关于LLD的临床试验荟萃分析显示, LLD的药物治疗应答率仅为48%, 缓解率为33.7%^[3]。可见老年精神障碍的研究面临着巨大的挑战, 急需更多创新有效的预防及治疗策略。本文就常见的老年精神障碍在

病理生理机制、治疗等方面的研究进展作一简要述评, 以期抛砖引玉, 引起更多同行关注老年精神障碍的研究。

一、AD

AD是WHO公认的全球公共卫生重点。自1907年Alois Alzheimer报告第一例病例以来, 尽管对AD的研究投入很大, 但仍无明显突破, 缺乏对疾病有效的治疗方法, 仍是今后研究的重点之一。

1. AD的遗传学进展: 绝大多数AD为散发性患者, 相关研究发现3种基因的突变可导致罕见的(<0.5%)家族性AD, 分别为淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、早老素1(PSEN1)和早老素2(PSEN2)基因。家族性AD患者的症状通常首发于30~50岁, 早于散发性AD^[4]。

典型的散发性AD可能是由遗传和环境因素共

同相互作用致病。目前认为,约70%的AD与遗传因素有关。载脂蛋白E(APOE)基因 $\epsilon 4$ 变异,是散发性AD最大的单一风险^[5]。目前利用数千个样本进行的全基因组关联研究已经确定了20多个遗传危险因素,它们会影响炎症、胆固醇代谢和脑内神经递质回收途径等^[6]。其中淀粉样蛋白沉积引起的小胶质细胞活化被认为在AD发病机制中起着关键作用。这些相对常见的风险基因的单个作用可能在AD的发病中只起到微弱的作用,但一旦进行多风险基因评估之后,几乎可以将患病风险加倍^[7]。

2. AD的病理机制研究进展:AD病理的基本特征是淀粉样蛋白沉积和神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。此外神经炎症、突触营养不良、星型胶质细胞增生、小胶质细胞激活、脑淀粉样血管病变也共同参与其中^[8]。

淀粉样蛋白主要由异常折叠的 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)和APP代谢的两种副产品A β_{40} 和A β_{42} 组成。淀粉样蛋白沉积并不总是遵循一种刻板的进展模式,而是广泛地累及新皮层,而后累及皮层下结构。相较于NFTs,淀粉样蛋白沉积较少累及内嗅皮层和海马结构^[8]。目前已有诊断标准将A β 列入到AD的分期诊断中,例如美国阿尔茨海默病联合登记协作组织(CERAD)的诊断标准等。

NFTs主要由双螺旋组成,螺旋由高度磷酸化的tau蛋白组成。Tau蛋白病理改变通常始于内侧颞叶(内嗅皮层和海马),然后扩散到大脑皮层。初级感觉、运动和视觉区域相对来说不易被累及。神经元和突触的损伤通常与NFTs的形成同步发生,因此AD的临床特征和严重程度与NFTs^[8]相关性更大,而A β 病理改变在疾病的早期已达到平台期。

3. AD的诊断研究进展:目前AD的诊断主要是临床评估,特别是与患者和照顾者的临床面谈、认知测评和神经系统体格检查。

结构磁共振被广泛地应用于认知功能障碍的患者,以排除结构异常,并提供积极的诊断信息^[9]。局灶性对称性内侧颞叶萎缩对AD有预测价值^[10]。此外磁共振可排除其他神经退行性疾病,评估脑血管疾病,为AD的诊断及鉴别诊断提供有利依据。

淀粉样正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)已逐渐投入临床使用,其中有3种显像剂获得了欧洲药物管理局和美国食品和药物管理局(FDA)的批准。Florbetapir、flutemetamol和florbetaben均与A β 结合,并与死后尸体脑内A β 的沉积密切相关^[11-13]。但由于淀粉

样PET的高成本,大多数国家尚未将此检查列入医保范围,目前此项检查仅用于研究目的。

脑脊液检测可用于排除罕见的、可逆的认知障碍,也有助于AD的诊断。AD的典型脑脊液检查表现为A β_{42} 降低,tau和磷酸化tau蛋白水平升高,这些指标的检测有助于预测轻度认知功能障碍发展为AD的可能性^[14],因此被纳入诊断标准^[15]。迄今为止,在常规的临床应用中还没有发现AD特异性的血液生物学标志物。

基因检测可被用于鉴定AD常染色体显性遗传病因。但大约只有10%的家族性AD患者存在APP基因、PS1和PS2基因突变,有16%~40%的散发性AD患者携带APOE $\epsilon 4$ 等位基因。然而由于检测的成本高,且敏感性低,并非所有AD患者都存在基因突变,目前该项检测手段尚未在临床上普遍推广。

随着对AD病理机制的不断深入了解、A β 和tau蛋白的生物标记物的出现以及核磁共振技术的发展,诊断标准已经不断优化,使得诊断AD更为早期。美国国家老龄化研究所(NIA)和国际工作组(IWG-2)的最新诊断标准中纳入了一个或多个AD临床前阶段,包括没有症状时存在AD病理的生物标志物阶段,A β 的出现即已经进入AD的病理状态,若tau蛋白阳性则可诊断为AD。

4. AD的治疗进展:AD的研究在过去的十年中一直指向疾病修饰治疗,如乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等,这只能改变疾病的进程却无法治愈,现有的治疗手段也无法达到预期疗效。近年来的研究将治疗靶向着眼于改变AD的病理机制。

近来,针对淀粉样蛋白级联反应的药物在全球范围内进行了多次备受关注的临床试验,但结果大多令人失望。研究表明 β 小分子分泌酶抑制剂可使脑脊液淀粉样蛋白减少。AZD3293和MK-8931这两种药物的II/III期临床试验正在进行中,预计将于2020年完成。 γ 分泌酶抑制剂的临床试验由于缺乏临床疗效而被迫中止于III期试验^[16]。

免疫治疗方面,含有A β 的被动免疫抗体治疗在少数轻度AD患者群体中被证实是安全且具有潜在疗效的,但III期临床试验没有发现证据可以延缓AD的进展^[17]。

单克隆抗体的研究也是近来的热点,但结果也同样不尽如人意。A β 单克隆抗体—Bapineuzumab在2007—2012年进行了III期临床试验,虽然研究表明它可以降低APOE $\epsilon 4$ 携带者淀粉样蛋白沉积

率,但没有显示出任何对认知或功能结果的治疗效果^[18]。单克隆抗体 solanezumab 在 2012 年完成了 III 期试验,试验结果显示在轻中度 AD 患者中缺乏疗效^[19]。单克隆抗体 aducanumab 据研究显示可以改善临床前 AD 或者轻度 AD 的症状,但仍需进一步临床试验的验证^[17]。

基于 tau 蛋白靶点的治疗目前也尚处于研究阶段,包括防止过度磷酸化的药物,以及针对微管稳定性和聚集的药物^[20]。

虽然对 AD 的认识近年来有了很大的提高,但仍然远远不够。未来,在精准医学的背景下,多种生物标记物将标记不同的 AD 病理状态,多基因遗传分析将评估 AD 的疾病风险,神经心理学评估将评估识别 AD 的疾病病程,为 AD 的诊断提供准确的依据。单一靶点的治疗手段的研究失败表明 AD 的发病机制可能是多因素的,基于多靶点的治疗可能为 AD 的有效治疗提供新的思路。2018 年 10 月 25 日在巴塞罗那国际会议上宣布了国产甘露寡糖二酸(GV-971)的 III 期临床结果,其可能的机制是多位点、多片段、多状态捕获 A β ,抑制 A β 纤维形成,降低 A β 斑块形成,同时可有效降低神经炎症水平、调节肠道菌群平衡,是值得期待的全新机制的抗 AD 药物。另外,AD 是一种多方面、复杂的疾病,它的性质决定了多学科管理的需要。临床中不仅要关注药物治疗,还要关注患者复杂的社会、心理因素。距离临床有效治疗 AD 还有很长的一段距离,希望随着基础医学、先进影像学及生物医学的发展,在不久的将来成为一个可现实的目标。

二、LLD

由于患者本身的躯体状况、经济状况、社会关系等方面的因素,LLD 的诊断和治疗都较为复杂。另外罹患 LLD 使患者 5 年以上发生全因性痴呆,特别是血管性痴呆或阿尔茨海默氏痴呆的风险增加^[21],高血压、冠心病、糖尿病等心血管疾病的发病率和死亡率也随之增加^[21]。卫生保健费用的增加,包括急诊次数的增加、药物使用的增加、酒精和药物使用风险的增加以及住院时间的延长,都对个人以及社会产生了重大影响^[22]。因此,充分全面了解 LLD 的病理机制及有效的治疗极其重要。

1. LLD 的发病机制研究进展: LLD 的病理生理不同于抑郁症在年轻成人中的表现^[23]。淀粉样蛋白和 tau 蛋白的聚集可能是一种病理生理级联反应,伴随血管病变,使得 LLD 在老年群体中发病,并有可能增加老年痴呆的患病率^[23]。白质高信号(white

matter hyperintensities, WMH) 在 LLD 患者中很常见,却在其他人群的抑郁障碍中很少见。因此有研究提出了“连接断开”假说,假说认为缺血和 WMH 可能会破坏调节情绪和认知的区域之间的神经连接^[24]。

炎症是一个基础的衰老过程,似乎也会引发有害的生理级联导致 LLD。随着年龄的增长,白细胞介素-6(IL-6)水平升高是在老年人中发现的最常见的免疫异常之一,众多老年疾病均与 IL-6 相关,例如骨质疏松、淋巴瘤以及 AD,因此 IL-6 被称为“老年学家的细胞因子”^[25]。越来越多的证据表明,炎症可能是多巴胺能功能线性下降的重要原因,而且随着年龄的增长而逐渐显著^[26]。外周促炎细胞因子 IL-6 和干扰素- α 通过血脑屏障,导致中枢神经系统的炎性因子激活,间接触发神经炎症,促炎细胞因子通过减少四氢生物蝶呤的可用性来减少多巴胺的合成、增加多巴胺转运体对突触神经递质再摄取以及降低谷氨酸依赖的多巴胺信号。而多巴胺则与 LLD 密切相关,研究显示 LLD 患者体内多巴胺水平下降,且经过抗抑郁治疗后发现 D1、D3 受体密度的改变,进一步说明多巴胺可能参与 LLD 的病理机制^[27]。

2. LLD 的治疗研究进展: LLD 的治疗途径包括药物治疗、心理治疗、物理治疗(如电休克治疗)和运动疗法等。然而,运动疗法对于一部分身体受限的老年人来说无法实行。心理治疗效果明显,但受到医保以及心理治疗师的限制^[28]。无抽搐电休克治疗也并非适用于所有老年人。因此,药物治疗成为 LLD 治疗的主要手段。最近的一项 Meta 分析研究了 7 个试验($n=2\ 283$),发现与安慰剂^[29]相比,LLD 患者可以从抗抑郁药物中获益。

近来关于 LLD 的药物研究主要关注于 LLD 相关基因位点的药效学和药代动力学,如 5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域(5-HTTLPR)、多巴胺转运体基因(DAT1)、多耐药基因 1(MDR1)和脑源性神经生长因子(BDNF)^[2]。与年轻成年中的抑郁障碍相比,LLD 这方面的研究相对较少。

5-HTTLPR 基因编码 5-羟色胺(5-HT) 转运体,其启动子区存在一个长度多态性,称为 5-HTTLPR,与选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)的治疗效果和不良反应相关^[30]。这个区域包含长或短的重叠,分别表示为长(L)或短(S)等位基因。S 等位基因与 5-HT 转运体和摄取降低有关^[31]。研究观察到患者服用帕罗西汀后,血浆药物浓度可受 5-HTTLPR 的影响,并与 12 周时汉密尔顿抑郁评分量表结果的变

化相关,并且随着浓度的增加可能导致更多的不良反应^[32]。另外一项为期12周的随机对照试验研究了5-HT转运体和受体启动子区域的多态性与艾司西酞普兰治疗LLD产生不良反应的关系。研究显示口干、性欲降低和睡眠时间延长与其有较强相关性^[33]。关于基因突变如何影响5-HT及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)类药物治疗LLD的研究较少。一项临床试验评估了350例LLD患者对文拉法辛的反应,以及它与5-HT(SLC6A4)和去甲肾上腺素转运体(SLC6A2)基因型的功能变异之间的关系,研究发现,在8个基因的22个多态性中,SLC6A2基因的rs2242446/T-182C变异与文拉法辛治疗的缓解率显著提高以及缓解时间较短有关^[34]。

在LLD患者中,一项研究发现36%的LLD患者使用阿米替林或文拉法辛,两者均被CYP2D6代谢,表现出CYP2D6表型转换^[35]。由于老年患者的多重用药,了解抗抑郁药物的代谢率在老年人中尤其重要,在临床中管理老年人适时使用药物监测手段十分重要。而且最近的一项研究基于LLD患者治疗缓解的基因组预测因子,确定了3个基因(HLA-DRB5、SELENBP1、LOC388588),它们的表达与抗抑郁药治疗缓解显著相关^[36]。

LLD的药理学治疗特点是疗效不显著、起效缓慢、明显的不良反应和更可能的多重用药。随着LLD的药物遗传学研究越来越深入,必将对LLD的治疗带来新的希望。

三、老年期睡眠障碍

与年轻人相比,老年人表现出与年龄相关的睡眠变化,包括睡眠阶段提前、慢波睡眠减少、睡眠碎片化和早醒等。此外,老年人还可表现为其他多种睡眠障碍形式,如睡眠呼吸暂停综合征、不宁腿综合征和快速眼动睡眠行为障碍等。

1.老年期的睡眠变化:失眠被认为是由心理和生理上的过度兴奋引起的,压力可能会导致慢性失眠,不良的睡眠习惯如担心失眠、在床上躺太多时间或使用酒精都会导致失眠。与失眠相关的生理学机制包括促进觉醒和抑制睡眠的分子(儿茶酚胺、食欲素和组胺),促进睡眠和抑制清醒的分子(氨基丁酸、腺苷、血清素、褪黑激素和前列腺素D2)^[37]。大脑中这些物质的水平和(或)相互作用异常可能会导致失眠。

在老年人中,睡眠维持障碍和早醒是最常见的失眠类型。这可能是由于与年龄相关的睡眠结构和昼夜节律的变化有关^[38]。一项针对5 407名45~99岁

(平均年龄63岁)居住在社区的成年人的研究^[39],对其进行无人看护的家庭多导睡眠描记和睡眠问卷调查。结果表明,无论男性还是女性,年龄越大,睡眠时间越短,睡眠效率越低,觉醒越强烈。在一项横断面研究中,13 563名年龄47~69岁的成年人参与了一项以人群为基础的前瞻性心血管疾病研究^[39],老年人群中出现入睡困难、睡眠维持障碍以及非恢复性睡眠的比例分别是22%、39%和35%。

2.老年期失眠的治疗进展:治疗目标包括改善睡眠相关的痛苦和睡眠相关监测数据,如睡眠潜伏期、入睡后觉醒以及睡眠效率等。一般来说,失眠障碍的治疗是基于患者报告的睡眠相关的痛苦^[40]。

美国医师学会(American College of Physicians, ACP)和美国睡眠医学学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)分别于2016年和2017年制定了成人失眠诊治指南^[41]。2009年发布了针对老年人失眠的特别指南。以ACP的指南为例,所有的失眠患者都应该接受失眠认知行为疗法(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)作为慢性失眠患者的初始治疗(强烈推荐,中等证据)。对于单独使用CBT-I治疗不成功的患者,临床医生应与患者讨论短期使用药物治疗的益处、危害和成本(低推荐,低质量的证据)。但CBT-I对于那些不能参与治疗过程的痴呆症患者来说不是一个合适的选择^[41]。

药物治疗作为二线选择,ACP指南支持两种非苯二氮革类药物右佐匹克隆和唑吡坦,以及食欲肽受体拮抗剂(Suvorexant)短期使用(低至中等强度证据)^[42]。该建议基于对35项随机对照试验的荟萃分析表明,这些药物改善了成人失眠障碍患者的整体睡眠情况和睡眠相关指数。然而,与安慰剂相比,绝对效果很小,而且有证据表明存在危害。指南还指出,苯二氮革类药物、褪黑激素激动剂、抗抑郁药和大多数老年人的药物干预手段的证据是不充分或低强度的。特别是多塞平,它在老年慢性失眠症患者中与安慰剂具有相似的疗效和不良反应。对于失眠的辅助治疗(如针灸、中药等),缺乏充分的证据来证实其疗效^[42]。临床医生应注意,安眠药对失眠会增加痴呆、骨折和重大伤害的风险。此外,大多数治疗失眠的药物都有认知和行为改变的风险(如驾驶障碍),在老年人中应减量使用^[40]。同样的,2015年美国老年医学会BEERS标准也警告老年人避免使用苯二氮革类药物和非苯二氮革类药物。这是充分权衡利与弊之后的结果(认知障碍、谵妄、跌倒、骨折、急诊次数增加和住院治疗、车祸以及睡眠潜伏

期和持续时间的最小改善)。BEERS的标准也不推荐小剂量多塞平、褪黑激素或褪黑激素受体激动剂作用于老年人^[43]。

失眠是老年人常见的健康问题。治疗方案包括单独的非药物干预(一线治疗)或联合药物治疗(二线治疗)。药物不良事件在老年人中很常见。因此,对催眠药的使用应该经过谨慎评估和严密的监测,例如根据患者的年龄、基础情况调整药物的剂量,用药期间监测患者的认知功能及行为功能,避免长期使用等。

四、老年谵妄

谵妄是指急性起病的注意力和意识的紊乱,并伴有认知能力的严重丧失。谵妄是 ≥ 65 岁住院患者最常见的并发症,在老年急诊患者中占7%~17%^[44]。尽管患病率很高,但经常被医生所忽视,最近的一项研究提示谵妄的漏诊率高达60%^[45]。高患病率以及高漏诊率使得老年谵妄大大增加了患者的疾病负担。最近的一项研究表明,谵妄会进一步影响患者的长期功能恢复^[46],如果患者在住院期间发生谵妄,则再入院的概率要高2.4倍^[47]。因此提高老年谵妄的识别率以及治愈率至关重要。

1. 老年谵妄的发病机制:谵妄发病机制尚无统一论。越来越多的证据表明,多种生物因素相互作用,导致大脑大规模神经网络破坏,出现急性意识混乱、认知功能障碍及行为紊乱。

胆碱能功能障碍是最为被广泛研究的机制。乙酰胆碱在意识和注意过程中起关键作用,因此其发生障碍可能导致急性精神错乱状态。胆碱能假说的证据包括抗胆碱能药物可引起人和动物谵妄^[48],及血清抗胆碱能活动在谵妄患者中增加^[49]。

慢性应激假说有可能是谵妄的发生机制之一。由严重疾病、创伤或手术引起的慢性应激激活交感神经系统,可能导致谵妄。这种激活可能包括糖皮质激素升高、甲状腺激素改变、血脑屏障通透性改变以及释放改变神经递质功能的脑细胞因子^[50]。研究认为炎症因子如C反应蛋白通过慢性应激途径参与了谵妄的发生发展,但仍存在争议^[51]。

神经影像研究在谵妄的病理机制中取得了一定研究进展,结构磁共振成像发现老年谵妄的患者存在大脑结构异常,包括胼胝体、丘脑和右颞叶等部位^[52]。对外科术后老年患者进行功能磁共振检查发现,大脑边缘系统和记忆结构的微观结构变化,以及涉及大脑半球和额丘脑-小脑的网络连接障碍,可能使患者易于发生谵妄^[53]。

2. 老年谵妄的治疗进展:近年来的系统综述和指南提出了一种以证据为基础的预防和管理谵妄的方法。2014年,美国老年医学会和美国外科医师学会联合发布了术后谵妄预防和治疗的临床实践指南^[54]。指南强调了非药物治疗、对看护者进行医疗卫生宣教以及明确谵妄的原因重要性。该指南还指出了酒精、苯二氮草类药物依赖引起的谵妄,特别是苯二氮草类。

非药物管理方面,在谵妄出现之前就进行预防是非常有效的临床管理手段。住院老年患者生活项目(the Hospital Elder Life Program, HELP)致力于多种干预手段预防谵妄,是临床中运用最广泛的干预谵妄的方法^[55]。有效的干预手段包括重新定向(如使用定位板、日历、时钟)、维持电解质平衡、提高睡眠质量、治疗性的活动、家人陪伴以及在离护士站更近的私人房间加强监护等。要评估和纠正感觉缺陷,确保所有的辅助设备,如眼镜和助听器随时可用。在最近的一项Meta分析中显示,HELP项目可以有效地降低非ICU的住院老年患者发生谵妄^[56]。

在药物治疗方面,虽然临床上经常会使用一些抗精神病药来治疗谵妄,但研究显示抗精神病药的使用并不能有效地控制谵妄的发生。Siddiqi等^[57]研究发现非ICU住院患者中预防性地使用抗精神病药并不能降低谵妄的发生。一项纳入19项研究的系统综述显示,利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮和氟哌啶醇对谵妄的发生率、持续时间、严重程度、住院或重症监护时间、死亡率没有影响^[58]。然而,许多研究显示抗精神病药物的使用还可能增加谵妄的风险以及影响总体康复^[59-60]。

对于谵妄的治疗目前仍以非药物干预手段为主,虽然具有临床疗效,但却受到人员、客观住院条件的影响。未来,通过对谵妄发病机制的更深一步研究,研发针对病因的靶向治疗也许为谵妄的治疗带来新的发展。

综上所述,老年精神医学作为精神医学必不可少的一部分,已经逐渐从只关心年老体弱身心健康转变为老年脑科学研究的学科,致力于研究老年脑部疾病的有效治疗方法,以期更好地延长老年人的生命长度,提高生命质量。老年精神医学方兴未艾,尚有许多未解之谜,许多老年精神障碍的发病机制尚不明确,这一领域需要更深入的研究,以便为老年精神障碍的治疗提供更多有效的策略。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索与论文撰写为陈嫣、于恩彦,论文修订及审校为于恩彦

参 考 文 献

- [1] Montgomery W, Goren A, Kahle-Wroblewski K, et al. Alzheimer's disease severity and its association with patient and caregiver quality of life in Japan; results of a community-based survey[J]. BMC Geriatr, 2018, 18(1): 141. DOI: 10.1186/s12877-018-0831-2.
- [2] Chang DD, Eyreuro HA, Abbott R, et al. Pharmacogenetic guidelines and decision support tools for depression treatment: application to late-life[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(16): 1269-1284. DOI: 10.2217/pgs-2018-0099.
- [3] Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants[J]. J Affect Disord, 2012, 141(2/3): 103-115. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.036.
- [4] Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2011, 3(1): 1. DOI: 10.1186/alzrt59.
- [5] Najm R, Jones EA, Huang Y. Apolipoprotein E4, inhibitory network dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 24. DOI: 10.1186/s13024-019-0324-6.
- [6] Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(1): 43-51. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006.
- [7] Escott-Price V, Sims R, Bannister C, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease[J]. Brain, 2015, 138(Pt 12): 3673-3684. DOI: 10.1093/brain/awv268.
- [8] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011, 1(1): a006189. DOI: 10.1101/cshperspect.a006189.
- [9] Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(10): 1236-1248. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
- [10] Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(2): 67-77. DOI: 10.1038/nrneuro.2009.215.
- [11] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology[J]. JAMA, 2011, 305(3): 275-283. DOI: 10.1001/jama.2010.2008.
- [12] Botha H, Mantyh WG, Murray ME, et al. FDG-PET in tau-negative amnesic dementia resembles that of autopsy-proven hippocampal sclerosis[J]. Brain, 2018, 141(4): 1201-1217. DOI: 10.1093/brain/awy049.
- [13] Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(8): 964-974. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.02.004.
- [14] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(7): 673-684. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.
- [15] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [16] Vassar R. BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2014, 6(9): 89. DOI: 10.1186/s13195-014-0089-7.
- [17] Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease[J]. Clin Med (Lond), 2016, 16(3): 247-253. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-3-247.
- [18] Prins ND, Scheltens P. Treating Alzheimer's disease with monoclonal antibodies: current status and outlook for the future[J]. Alzheimers Res Ther, 2013, 5(6): 56. DOI: 10.1186/alzrt220.
- [19] Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(2): 110-120. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.1893.
- [20] Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, et al. Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(2): 705-720. DOI: 10.3233/JAD-142874.
- [21] Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies[J]. Br J Psychiatry, 2013, 202(5): 329-335. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.118307.
- [22] Unutzer J, Schoenbaum M, Katon WJ, et al. Healthcare costs associated with depression in medically ill fee-for-service medicare participants[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(3): 506-510. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02134.x.
- [23] Eyre HA, Siddarth P, van Dyk K, et al. Neural correlates of apathy in late-life depression: a pilot [(18)F]FDDNP positron emission tomography study[J]. Psychogeriatrics, 2017, 17(3): 186-193. DOI: 10.1111/psyg.12213.
- [24] Alexopoulos GS. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2002, 10(6): 687-695.
- [25] Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists[J]. J Am Geriatr Soc, 1993, 41(2): 176-181. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb02054.x.
- [26] Backman L, Nyberg L, Lindenberg U, et al. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2006, 30(6): 791-807. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.005.
- [27] Dailly E, Chenu F, Renard CE, et al. Dopamine, depression and antidepressants[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2004, 18(6):601-607. DOI:10.1111/j.1472-8206.2004.00287.x.
- [28] Gould RL, Coulson MC, Howard RJ. Cognitive behavioral therapy for depression in older people: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(10): 1817-1830. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04166.x.
- [29] Nelson JC, Delucchi KL, Schneider LS. Moderators of outcome in late-life depression: a patient-level meta-analysis[J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(6): 651-659. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12070927.
- [30] Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease[J]. Brain, 2018, 141(7): 1917-1933. DOI: 10.1093/brain/awy132.
- [31] Prasansuklab A, Poovorawan Y, Tencomnao T. Modulation of human serotonin transporter expression by 5-HTTLPR in colon cells[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(10): 6619-6634. DOI:

- 10.3390/ijms12106619.
- [32] Aizenstein HJ, Butters MA, Wu M, et al. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(1): 30-42. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31817b60af.
- [33] Alexopoulos GS, Manning K, Kanellopoulos D, et al. Cognitive control, reward-related decision making and outcomes of late-life depression treated with an antidepressant[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(14): 3111-3120. DOI: 10.1017/S0033291715001075.
- [34] Manning KJ, Alexopoulos GS, Banerjee S, et al. Executive functioning complaints and escitalopram treatment response in late-life depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(5): 440-445. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.11.005.
- [35] Victoria LW, Whyte EM, Butters MA, et al. Improvement in Depression is Associated with Improvement in Cognition in Late-Life Psychotic Depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(6): 672-679. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.02.006.
- [36] Joel I, Begley AE, Mulsant BH, et al. Dynamic prediction of treatment response in late-life depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(2): 167-176. DOI: 10.1016/j.jagp.2012.07.002.
- [37] Yaremchuk K. Sleep Disorders in the Elderly[J]. *Clin Geriatr Med*, 2018, 34(2): 205-216. DOI: 10.1016/j.cger.2018.01.008.
- [38] Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Neurological common diseases in the super-elder society. Topics: V. Dizziness, faintness, numbness and insomnia; 3. Characteristics and treatment of sleep disorders in the elderly[J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2014, 103(8): 1885-1895. DOI: 10.2169/naika.103.1885.
- [39] Unruh ML, Redline S, An MW, et al. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(7): 1218-1227. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01755.x.
- [40] Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, et al. Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(2): 103-112. DOI: 10.7326/M15-1781.
- [41] Lam S, Macina LO. Therapy Update for Insomnia in the Elderly[J]. *Consult Pharm*, 2017, 32(10): 610-622. DOI: 10.4140/TCP.n.2017.610.
- [42] Medalie L, Cifu AS. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults[J]. *JAMA*, 2017, 317(7): 762-763. DOI: 10.1001/jama.2016.19004.
- [43] American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(11): 2227-2246. DOI: 10.1111/jgs.13702.
- [44] Han JH, Suyama J. Delirium and Dementia[J]. *Clin Geriatr Med*, 2018, 34(3): 327-354. DOI: 10.1016/j.cger.2018.05.001.
- [45] de la Cruz M, Fan J, Yennu S, et al. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(8): 2427-2433. DOI: 10.1007/s00520-015-2610-3.
- [46] Hshieh TT, Saczynski J, Gou RY, et al. Trajectory of Functional Recovery After Postoperative Delirium in Elective Surgery[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(4): 647-653. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001952.
- [47] Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2010, 304(4): 443-451. DOI: 10.1001/jama.2010.1013.
- [48] Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(7): 764-772. DOI: 10.1093/gerona/63.7.764.
- [49] Lauretani F, Ceda GP, Maggio M, et al. Capturing side-effect of medication to identify persons at risk of delirium[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2010, 22(5/6): 456-458.
- [50] Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion?[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(5): 518-526. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328357effa.
- [51] Dillon ST, Vasunilashorn SM, Ngo L, et al. Higher C-Reactive Protein Levels Predict Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery: A Longitudinal Nested Case-Control Study[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(2): 145-153. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.03.2098.
- [52] Ogasawara K, Komoribayashi N, Kobayashi M, et al. Neural damage caused by cerebral hyperperfusion after arterial bypass surgery in a patient with moyamoya disease: case report[J]. *Neurosurgery*, 2005, 56(6): E1380. DOI: 10.1227/01.neu.0000159719.47528.2e.
- [53] Cavallari M, Dai W, Guttman CR, et al. Neural substrates of vulnerability to postsurgical delirium as revealed by presurgical diffusion MRI[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1282-1294. DOI: 10.1093/brain/aww010.
- [54] American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older A. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(1): 142-150. DOI: 10.1111/jgs.13281.
- [55] Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability[J]. *JAMA*, 1996, 275(11): 852-857.
- [56] Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(4): 512-520. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.7779.
- [57] Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD005563. DOI: 10.1002/14651858.CD005563.pub3.
- [58] Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, et al. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(4): 705-714. DOI: 10.1111/jgs.14076.
- [59] Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(1): 34-42. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.7491.
- [60] Liu Y, Ma L, Gao M, et al. Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(4): 729-736. DOI: 10.1007/s40520-015-0492-3.

(收稿日期: 2019-10-08)

(本文编辑: 赵金鑫)