

· 综述 ·

认知障碍伴发的精神行为症状的识别和干预

孙丽丽 王永军

300308 天津医科大学总医院空港医院临床心理科(孙丽丽); 518020 深圳市康宁医院老年科 深圳市精神卫生中心(王永军)

通信作者:王永军, Email: wangyj1931@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.04.012

【摘要】 认知障碍(痴呆)伴发的精神行为症状(BPSD)是认知障碍较为常见的症状,贯穿疾病始终,并随疾病进程而改变。BPSD发生率高,症状复杂多变,目前对其认知不足,缺乏统一的诊疗标准。因此,现结合国内外有关BPSD诊治进展和我国的现状总结BPSD的识别、评估的关键点以及BPSD的干预策略。正确识别和有效干预BPSD可延缓认知障碍进展,改善认知障碍患者生活质量,减轻疾病负担,临床中应予以关注。

【关键词】 认知障碍(痴呆); 精神行为症状; 识别; 评估; 干预

基金项目: 广东省自然科学基金(2020A1515011469)

Identification and intervention of behavioral and psychological symptoms of cognition disorders Sun Lili, Wang Yongjun

Department of Clinical Psychology, Tianjin Medical University General Hospital Airport Hospital, Tianjin 300308, China (Sun LL); Department of Geriatrics, Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518020, China (Wang YJ)

Corresponding author: Wang Yongjun, Email: wangyj1931@163.com

【Abstract】 The behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) is a common symptom of cognitive impairment throughout the disease, and change with the progression of the disease. The incidence of BPSD is high, and its symptoms are complex and changeable. However, the cognition of it is insufficient and there is no unified standard of diagnosis and treatment. Therefore, this article gathered the key points of the identification and evaluation of BPSD according to the development of diagnosis and treatment of BPSD and the current situation in China, and summarized the intervention strategies of BPSD. Correct identification and effective intervention of BPSD can delay the progression of dementia, improve the quality of life of patients, and reduce the burden of disease, which should be paid attention to in practice.

【Key words】 Cognition disorders; Behavioral and psychological symptoms; Identification; Evaluation; Intervention

Fund program: Guangdong Natural Science Foundation (2020A1515011469)

随着人口老龄化的加剧,认知障碍(痴呆)患者的数量在持续上升。流行病学调查显示,65岁及以上人群中认知障碍总患病率为5.6%^[1],据此推算,我国老年人群中900余万认知障碍患者,这对我国社会和经济的发展构成了巨大的挑战。研究显示,2015年中国阿尔茨海默病(AD)患者的人均年花费为19 144.36美元(约合人民币12.252 3万元),而全年所致社会经济负担总额达到1 677.4亿美元,至2030年这一数值或会上升至5 074.9亿美元,预计到2050年可能会高达1.89万亿美元^[2]。

研究表明,70%~90%的认知障碍患者在疾病的某个时期会出现精神行为症状(behavioral and

psychological symptoms of dementia, BPSD)^[3],甚至有部分痴呆患者是以精神行为的改变为首诊症状,如行为变异性的额颞叶痴呆、路易体痴呆等。BPSD不仅严重影响了患者和照料者的生活质量,加速了患者认知功能的衰退,同时,这些症状也是认知障碍患者早期诊断识别的重要线索。BPSD发生率高,症状复杂多变,目前我们对其认知不足,故有必要对BPSD的识别、评估和干预的研究进展进行阐述,以期对BPSD的临床诊断和干预提供新的见解和思路。

一、BPSD的识别与评估

国际老年精神病学会将BPSD定义为认知障碍患者在疾病发生、发展过程中所伴随的知觉、思维、

情感或行为紊乱等症状的总称^[4]。BPSD不仅给患者本人带来巨大的痛苦或功能丧失,导致其反复住院,而且加大了医疗和照护人员的工作压力,增加了社会医疗资源消耗,是认知障碍临床治疗的重点和难点。

1. BPSD的临床表现: BPSD的临床表现多种多样,国际老年精神病学学会将BPSD归纳为3组主要症状群,分别为以焦虑、抑郁为主的情感症状群,以幻觉、妄想为主的精神病性症状群和以激越、脱抑制等为主的行为症状群^[4]。(1)以焦虑、抑郁为主的情感症状群。BPSD的情感症状表现丰富多变,在疾病早期可表现为抑郁、焦虑,情绪低落、消极悲观、对即将发生的事情过度担心、反复询问,害怕独处、黑暗、外出等情境^[5];也可表现为情绪的不稳定,如情感高涨/欣快、易激惹等情感症状;在疾病的重度期可表现为情感淡漠、对周围事情的漠不关心等^[6]。(2)以幻觉、妄想为主的精神病性症状群。认知障碍患者的幻觉和妄想可见于疾病的各期和多种认知障碍,但是不同的认知障碍如幻觉和妄想表现有一定程度的差别。阿尔茨海默病性痴呆多表现为被窃妄想、被害妄想,路易体痴呆更多表现为丰富的视幻觉^[7]。认知障碍的幻觉妄想很大程度与认知功能损害关系密切,如被窃妄想可能与患者的记忆力减退有关。患者由于听力和视力的下降,还可能出现错觉。(3)以激越、脱抑制等为主的行为症状群。行为改变是认知障碍患者最为常见表现,患者在认知功能障碍或幻觉妄想等的驱使下表现出明显的行为异常,可表现为爆发性或不可预测的愤怒,恐吓他人,坐立不安、过度运动,躯体和(或)言语的自我攻击,贬损或具有敌意的口头攻击,不合作或命令性行为或拒绝治疗,冲动或缺乏耐心的行为,或对疼痛或挫败缺乏耐受性^[8]。在疾病的严重期或终末期多会表现出脱抑制行为,表现为不加思考地冲动行事、讲粗话、语出伤人及性欲亢进等表现^[6]。行为症状还包括外走、异常的夜间行为、刻板动作、食欲/进食的改变等。

2. BPSD的影响因素: BPSD临床表现复杂多变,贯穿认知障碍疾病始终,并随疾病进程而改变^[6],其发生、发展受到生物学和社会心理等多方面因素的影响,甚至认知障碍的症状之间也相互交织,互相影响。认知功能损害会引起思维情绪和行为的改变,精神行为的问题也会加重认知的损害。(1)生物学因素。影响BPSD发生与发展的可能生物学因素包括大脑皮质、海马和某些皮质下脑区胆碱能、5-

羟色胺能、多巴胺能系统异常,神经原纤维缠结、淀粉样斑块等神经病理改变等^[5]。认知障碍患者可能会合并多种躯体疾病,或者在认知障碍进展过程中会新发一些躯体问题,例如视力或听力的下降、疼痛或身体不适等,这些问题可能会促使BPSD的发生或发展。BPSD与认知功能损害之间互相影响。Kazui等^[9]收集了2 447例4种不同类型的认知障碍患者,采用神经精神量表为评估工具,发现随着认知障碍严重程度的增加,精神行为异常的发生率增加,严重性加重。BPSD的恶化也会影响患者的日常生活能力,加速认知功能的衰退^[10],而稳定的BPSD可减缓患者认知功能的衰退^[11]。(2)社会心理因素。BPSD的发生与发展不仅与认知功能的损伤有关,还可能由其他多种原因引起,例如患者自身的需求未得到满足、照料者照料不当以及消极的交流方式和应对策略、不熟悉或不安全的环境刺激因素等都能够激发或加重患者的BPSD^[5]。

3. BPSD的系统评估: (1)BPSD的评估内容。在识别BPSD的过程中,医生需要对患者的BPSD进行全面系统的评估。在系统评估的过程中,要注意评估引发BPSD的诱因、症状的内容、持续时间、发生频率、严重程度和该症状给患者本人及他人带来的影响。同时应注意鉴别性地评估患者的躯体疾病所引发的精神行为症状,如疼痛和其他可能引发精神行为症状的潜在因素^[12]。(2)BPSD的评估工具。常用的评估工具有神经精神问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)、阿尔茨海默病行为病理评定量表(Behavioral Pathology in Alzheimers Disease Rating Scale, BEHAVE-AD)、激越行为量表(Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI)及老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS)等。(3)BPSD的评估模型。由于患者自己难以提供明确清晰的病史,其病史多由照料者来提供,这使得BPSD的评估复杂化,因此使用结构化模型评估和管理BPSD就非常重要。有三种模型可供参考^[13],具体如下。①描述、调查、创建和评估模型(the describe, investigate, create, and evaluate model, DICE): 其是一种以患者和照料者为中心的循证医学方法,包括描述有问题的行为(describe)、调查行为的可能原因(investigate)、创建治疗计划(create)和评估该计划的结果(evaluate)。②Wisconsin STAR模型: 其将与BPSD相关的医学、药物、社会、个人和行为5个领域的因素进行综合考虑,在BPSD的发生、发展中这些因素相互作用。这种方法允许我们同时考虑多个变量,确定与

BPSD发生、发展显著相关的因素,并识别出可能遗漏的信息。③评估和治疗神经精神症状的靶向跨学科模型^[14](the targeted interdisciplinary model for evaluation and treatment of neuropsychiatric symptoms, TIME):其是一种基于认知行为疗法理论框架的三阶段方法,在治疗认知障碍患者的重度躁动中取得了一定的疗效。该模型包括识别和评估阶段(检查患者并收集有关BPSD的详细信息)、引导性反思阶段(召开病例会议,采用“事件-想法-情绪-生理反应-行为”五因素模型充分分析患者的精神行为症状,并制订详细的治疗计划)以及行动和再评估阶段。通过上述评估模型,能够准确地识别认知障碍患者的BPSD,并结合其他临床指标进行多因素分析,从而有针对性地对患者进行干预治疗。对于BPSD临床表现的准确识别与评估不仅有助于认知障碍亚型的鉴别和判断疾病严重程度,也是进行有效干预的基础^[6-7, 15-16]。

二、BPSD的干预

BPSD是认知障碍发生、发展过程中伴随的症状,是认知障碍“ABC”三大症状群(认知功能减退、精神行为异常、生活能力下降)之一,其发生与认知障碍的病因病理机制密不可分,故而制订BPSD的干预方案时,首先应遵循认知障碍的诊疗指南。欧洲神经病学协会联盟(EFNS)发布的2010版AD诊断与管理指南指出^[12],明确认知障碍的诊断后应予以改善认知的药物(A级推荐),胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEIs)可改善轻、中、重度AD的认知症状和非认知症状(A级推荐),治疗中、重度AD推荐使用美金刚(A级推荐),其对部分非认知症状如激越、妄想等症状的效果明显(B级推荐)。因此,改善认知功能药物是治疗或干预BPSD的基础和前提。在此基础上,BPSD的干预首先考虑非药物干预(C级推荐),非药物干预无效或患者BPSD严重时,可酌情选用精神科药物(A级推荐),严重的BPSD选用小剂量的非典型抗精神病药物(B级推荐),抗抑郁治疗优先选用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)(B级推荐)。

1. 认知改善药物: 临床治疗中改善认知的药物是BPSD治疗的基础^[17],其在改善患者认知功能或延缓认知功能衰退的同时,对部分精神行为症状也具有一定的缓解作用,目前改善认知的药物主要有三种,具体为ChEIs(代表药物多奈哌齐)、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)

受体拮抗剂(代表药物美金刚)、脑-肠轴调节药物(代表药物甘露特纳胶囊)。(1)胆碱酯酶抑制剂。目前临床应用较广的ChEIs有盐酸多奈哌齐、重酒石酸卡巴拉汀、加兰他敏等,代表药物为多奈哌齐。多奈哌齐是一种可逆性的、选择性的ChEIs,其能够抑制突触前和突触后胆碱能神经元,从而增强AChE缺乏区域的AChE的可利用度。在一项随机、安慰剂对照试验中,多奈哌齐在重度AD患者中显示出改善患者焦虑、抑郁和情感淡漠的作用^[18]。此外,对轻中重度AD患者的随机双盲对照试验显示,多奈哌齐可改善AD患者的认知功能、精神行为症状、日常生活能力、整体功能等AD全程临床症状^[19]。(2)NMDA受体拮抗剂。美金刚是一种非竞争性、低亲和力的NMDA受体拮抗剂,能够阻止过度的谷氨酸引起的神经毒性,从而减慢神经元的死亡速率,干扰认知障碍的病理生理过程。美金刚在改善妄想、攻击、严重的刻板行为、激越等症状方面疗效较为理想^[20],与多奈哌齐联合使用能有效改善患者的激越症状^[21]。陈良等^[22]的荟萃研究显示,美金刚对于中重度AD患者BPSD症状的疗效显著,并且具有较好的安全性,但应注意嗜睡、血压升高、体重增加的不良事件。Kano等^[23]的研究表明,与对照组(多奈哌齐剂量增加组)相比,美金刚联合多奈哌齐组患者的激越行为得到显著改善。对于基线无症状的患者,服用美金刚治疗后,研究期间未发生攻击性、易激惹和夜间行为等精神行为症状的比例显著高于对照组,提示美金刚可以较大程度地预防BPSD的发生^[24]。(3)脑-肠轴调节药物。2019年末我国第一款用于治疗AD的新药甘露特纳胶囊(GV-971,商品名“九期一”)有条件获批上市,填补了该领域全球17年无新药上市的空白。研究发现,源自褐藻寡糖的GV-971可以通过重塑肠道菌群平衡,抑制肠道菌群特定代谢产物的异常增多,减少外周及中枢神经炎症反应,降低 β 淀粉样蛋白沉积和Tau蛋白过度磷酸化,从而改善认知功能。最近在我国完成的一项Ⅲ期临床试验显示,GV-971在改善认知功能方面具有显著而持续的疗效,并具有良好的安全性和耐受性^[25-26]。

2. 非药物干预: 非药物干预是BPSD重要而有效的干预手段。由于BPSD受多重因素影响,因此非药物干预方法主要从照料者、患者和环境3个方面进行干预,对照料者进行专业理论和技能培训,给予照料者心理支持和疏导以及减轻照料者的负担^[12];面向患者常用的非药物干预疗法包括回忆疗法(回忆并

讨论过去的经历)、校验疗法(解决患者的矛盾冲突)、感官刺激疗法(包括音乐疗法)、芳香疗法(运用芳香植物提取油)、认知康复训练、针灸、光照疗法、重复经颅磁刺激等^[4, 24-28], 其中音乐疗法和芳香疗法在很多研究中表现出了一致性的治疗潜力^[25, 27-28, 31]; 保持熟悉、安全的生活环境, 尽量减少杂乱和噪音的刺激, 光线明亮柔和, 引导标识醒目明确, 并制订简明的时间表, 规律饮食和作息、日常行为活动等^[28]。

在临床工作中, 应根据患者的BPSD灵活采用上述方法。针对以焦虑、抑郁为主的情感症状群, 对其进行照料时, 应最大限度地为其提供安全、舒适的环境, 充分倾听和理解, 联合式音乐治疗、高频重复经颅磁刺激等干预方法有助于改善患者的淡漠、抑郁、焦虑等情绪^[27, 29-30]; 对于重度抑郁患者, 要严防其自杀、自伤行为, 及时就诊于专业机构。针对以幻觉、妄想为主的精神病性症状群, 照料者应清楚地认识到幻觉、妄想是疾病的表现形式之一, 当患者出现类似情况时, 给予充分的理解、耐心细致的照顾, 通过言语和行为的方式给予支持, 可采用音乐疗法、艺术治疗、认知疗法等^[31]方法转移患者注意力, 减轻症状, 提供尽可能安全的环境, 保管好刀、剪、绳和煤气等危险物品, 关好阳台的门窗, 避免患者在精神病性症状的影响下出现自伤或伤人行为。针对以激越、易激惹等为主的行为症状群, 可采用游戏活动、音乐疗法、触摸疗法、芳香疗法、光照疗法等^[32-36]方法改善激越症状, 当患者可能对自己或他人造成伤害时, 可使用躯体约束或寻求精神专科帮助; 对于有外走倾向的患者, 应加强防走失环境的设置, 如门窗安装感应、报警装置^[37]; 对于有睡眠障碍的患者应避免睡前过饥或者过饱, 丰富日间活动, 增加光照时间, 适当体育锻炼, 给予个性化的音乐治疗^[38], 夜间营造舒适安全的睡眠环境, 避免光线及噪音的干扰等。

非药物治疗能够缓解轻、中度的精神行为症状, 提高患者生活自理能力, 改善社会功能。采用非药物方式进行干预的过程中, 必须对BPSD的严重程度进行及时评估, 对于病情严重、非药物干预措施疗效不佳、自伤和(或)伤人风险较高的患者, 应及时向专科医生求助, 在非药物干预的同时合并药物治疗。

3. 精神科常用药物: 在改善认知药物使用的基础上, 当非药物干预无效或者患者BPSD严重时, 才考虑合并使用精神科药物治疗。这些常用药物主要包括抗精神病药物、抗抑郁药、心境稳定药物以及

苯二氮草类药物等。

由于抗精神病药物可能会加重认知功能的损害^[39], 增加患者罹患心脑血管疾病、卒中甚至死亡的风险^[40], 因此美国食品和药物管理局(FDA)提出对认知障碍患者应谨慎使用抗精神病药的警示, 但临床中面对严重的BPSD症状而又缺乏其他有效治疗手段时, 抗精神病药可有效改善精神行为症状, 提高患者生活质量, 减轻照料者的负担^[41]。研究显示, 利培酮与奥氮平能够改善认知障碍患者的幻觉、妄想、激越和攻击行为等症^[42]。利培酮因其镇静、体重增加、抗胆碱能效应和代谢综合征等不良反应较小, 临床使用中受到较多推荐, 其能够显著改善患者的激越、游荡、日间节律紊乱、焦虑等BPSD症状^[43-44]。在使用抗精神病药物之前, 需要权衡治疗获益与不良事件风险, 尽量单一用药, 从小剂量起始(应从成人常用剂量的1/4~1/2起始), 根据治疗效果和不良反应缓慢逐渐增量, 短期用药, 症状缓解后及时调整剂量。然而, 临床实际工作中发现, 对认知障碍患者使用抗精神病药物的频率较高, 起始剂量较大, 使用时间较长, 这导致其并发症发生的风险加大, 甚至危及患者的生命。英国的一项队列研究显示, 认知障碍患者使用抗精神病药物的比例从10年前的2.2%增加到了11.1%^[45], 需要引起临床医师的重视。

抗抑郁药治疗BPSD的效果目前并不十分明确, SSRI在研究中表现出了相对较好的效果。研究显示, SSRI类抗抑郁药西酞普兰可减少AD斑块内主要 β -淀粉样蛋白的生成, 进而延缓疾病的进程^[46]。西酞普兰在改善激越等症状中表现良好, 但治疗过程中需监测QT间期^[47]; 而西酞普兰的右旋体艾司西酞普兰可能改善BPSD症状, 并不导致明显的QT间期延长, 但是相关研究目前并不多, 结论也还有待考证^[4, 12]。由于认知障碍患者多伴有其他躯体疾病、年龄较大、对药物的代谢较慢, 临床使用中应该关注抗抑郁药物的不良反应, 如几乎所有的抗抑郁药都可能造成低钠血症、恶心呕吐、头疼、睡眠障碍、性功能下调等^[3]。

心境稳定药物(如丙戊酸盐、拉莫三嗪、卡马西平等)通过影响 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的合成或代谢增强GABA的抑制作用, 卡马西平治疗BPSD有效, 尤其对攻击行为和敌意有效, 对抗精神病药物过敏或无效的患者可考虑使用卡马西平(II级证据)^[48]。

苯二氮草类药物治疗BPSD的效果目前并不明

确,缺乏相关的大规模随机对照试验的报告。《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南》指出,单纯睡眠障碍或焦虑障碍可选用小剂量苯二氮草类药物(专家共识)^[48]。考虑到该类药物的不良反应(过度跌倒、恶化认知、呼吸抑制、依赖和戒断等),临床中应谨慎应用,建议仅在必要时小剂量、短期使用。

三、小结与展望

BPSD 在给认知障碍患者和照料者带来痛苦的同时,也给社会造成巨大的经济负担。准确识别、全面评估 BPSD 是对 BPSD 有效干预的前提,改善认知药物是基础。在此基础上,首选非药物干预方法,当非药物干预无效或者患者的 BPSD 严重时才考虑使用精神科药物治疗。使用精神科药物应遵循单一用药、小剂量起始、根据病情缓慢增量、短期使用的原则,谨慎使用苯二氮草类药物。目前,关于 BPSD 药物治疗的循证医学研究较少,对药物治疗短期和长期疗效及安全性有待进一步深入探讨,发展个体化、综合性的干预措施是改善 BPSD 症状的迫切需求。

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 研究设计为王永军,研究实施、资料收集、论文撰写、修订为孙丽丽,审校为王永军

参 考 文 献

- [1] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 81-92. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30290-x.
- [2] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 483-491. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.12.006.
- [3] Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia[J]. *CNS Drugs*, 2010, 24(9): 729-739. DOI: 10.2165/11319240-000000000-00000.
- [4] IPA. Behavioral and psychological symptoms of dementia[Z]. Educational Pack, 2003.
- [5] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(5): 335-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.05.004.
- [6] Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease[J]. *Int Psychogeriatr*, 2010, 22(3): 346-372. DOI: 10.1017/s1041610209991505.
- [7] Liu S, Jin Y, Shi Z, et al. The effects of behavioral and psychological symptoms on caregiver burden in frontotemporal dementia, Lewy body dementia, and Alzheimer's disease: clinical experience in China[J]. *Aging Ment Health*, 2017, 21(6): 651-657. DOI: 10.1080/13607863.2016.1146871.
- [8] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 激越患者精神科处置专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(6): 401-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.06.002.
- [9] Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, et al. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161092. DOI: 10.1371/journal.pone.0161092.
- [10] Garcia-Alberca JM, Lara JP, Berthier ML, et al. Can impairment in memory, language and executive functions predict neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD)? Findings from a cross-sectional study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011, 52(3): 264-269. DOI: 10.1016/j.archger.2010.05.004.
- [11] David ND, Lin F, Porsteinsson AP. Trajectories of neuropsychiatric symptoms and cognitive decline in mild cognitive impairment[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(1): 70-80. DOI: 10.1016/j.jagp.2015.06.001.
- [12] 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.
- [13] Bessey LJ, Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(8): 66. DOI: 10.1007/s11920-019-1049-5.
- [14] Lichtwarck B, Selbaek G, Kirkevold Ø, et al. Targeted interdisciplinary model for evaluation and treatment of neuropsychiatric symptoms: a cluster randomized controlled trial[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(1): 25-38. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.05.015.
- [15] Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, et al. Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia[J]. *Neurology*, 2013, 80(6): 561-568. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182815547.
- [16] Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2005, 59(3): 274-279. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2005.01371.x.
- [17] Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 702-716. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70119-8.
- [18] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005, 20(6): 559-569. DOI: 10.1002/gps.1325.
- [19] Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (1): CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.
- [20] Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1909-1928. DOI: 10.2147/ndt.s142839.
- [21] Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(6): 889-898. DOI: 10.1111/ene.12707.
- [22] 陈亮, 陈洁, 金戈, 等. 美金刚治疗阿尔茨海默病精神行为症状疗效及安全性的系统评价[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(7): 461-467. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.002.
- [23] Chen L, Chen J, Jin G, et al. Efficacy and safety of memantine in the treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer disease: a systematic review[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(7): 461-467.
- [23] Kano O, Ito H, Takazawa T, et al. Clinically meaningful treatment responses after switching to galantamine and with addition of memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 259-265. DOI: 10.2147/ndt.s40682.

- [24] Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine; a pooled data analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(5): 537-545. DOI: 10.1002/gps.1949.
- [25] Wang T, Kuang W, Chen W, et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 110. DOI: 10.1186/s13195-020-00678-3.
- [26] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803. DOI: 10.1038/s41422-019-0216-x.
- [27] 胡卫红, 李惠. 重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(6): 437-440. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.06.014.
Hu WH, Li H. Progress on repetitive transcranial magnetic stimulation for Alzheimer disease[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(6): 437-440.
- [28] 刘家胜, 史战明, 谭小林, 等. 针对痴呆精神行为症状的照料者-症状-环境干预[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(11): 823-826. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.11.016.
Liu JS, Shi ZM, Tan XL, et al. Progress of the caregivers-symptoms-environmental intervention for behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(11): 823-826.
- [29] Nguyen JP, Suarez A, Kemoun G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neurophysiol Clin*, 2017, 47(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.neucli.2017.01.001.
- [30] 蒋良函, 卫昭华, 徐琳, 等. 两种音乐治疗方式对痴呆患者精神行为症状效果的比较[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(4): 451-455. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.04.021.
Jiang LH, Wei ZH, Xu L, et al. Comparison of the effect of two kinds of music therapy on behavioral and psychological symptoms in patients with dementia[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2016, 16(4): 451-455.
- [31] Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for psychotic symptoms in dementia[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2003, 16(4): 219-224. DOI: 10.1177/0891988703258665.
- [32] Elliott M, Gardner P. The role of music in the lives of older adults with dementia ageing in place: a scoping review[J]. *Dementia (London)*, 2018, 17(2): 199-213. DOI: 10.1177/1471301216639424.
- [33] Woods DL, Dimond M. The effect of therapeutic touch on agitated behavior and cortisol in persons with Alzheimer's disease[J]. *Biol Res Nurs*, 2002, 4(2): 104-114. DOI: 10.1177/1099800402238331.
- [34] Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, et al. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease[J]. *Psychogeriatrics*, 2009, 9(4): 173-179. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2009.00299.x.
- [35] Dowling GA, Graf CL, Hubbard EM, et al. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease[J]. *West J Nurs Res*, 2007, 29(8): 961-975. DOI: 10.1177/0193945907303083.
- [36] 丁欢, 陈宇婧, 李玮彤, 等. 芳香疗法对阿尔茨海默病患者精神行为症状干预的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(10): 736-739. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.012.
Ding H, Chen YJ, Li WT, et al. Research progress of aromatherapy in the intervention of mental and behavioral symptoms in Alzheimer disease patients[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(10): 736-739.
- [37] White EB, Montgomery P. Electronic tracking for people with dementia; an exploratory study of the ethical issues experienced by carers in making decisions about usage[J]. *Dementia (London)*, 2014, 13(2): 216-232. DOI: 10.1177/1471301212460445.
- [38] Johnson JE. The use of music to promote sleep in older women[J]. *J Community Health Nurs*, 2003, 20(1): 27-35. DOI: 10.1207/s15327655jchn2001_03.
- [39] 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.
- [40] Lin ST, Chen CC, Tsang HY, et al. Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study[J]. *Circulation*, 2014, 130(3): 235-243. DOI: 10.1161/circulationaha.114.008779.
- [41] Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, et al. The American psychiatric association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(5): 543-546. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.173501.
- [42] Østergaard SD, Mukherjee S, Sharp SJ, et al. Associations between potentially modifiable risk factors and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(6): e1001841. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001841.
- [43] Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, et al. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(5): 475-484. DOI: 10.1002/gps.1792.
- [44] Onor ML, Saina M, Trevisiol M, et al. Clinical experience with risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(1): 205-209. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.09.001.
- [45] Martinez C, Jones RW, Rietbrock S. Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antimental drugs in the community in the UK: a cohort study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(1): e002080. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002080.
- [46] Sheline YI, West T, Yarasheski K, et al. An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(236): 236re234. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008169.
- [47] Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(7): 682-691. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
- [48] 中国痴呆与认知障碍工作组, 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. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(十): 痴呆精神行为症状鉴别诊断和治疗[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(17): 1290-1293. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137.20191223.02803.

(收稿日期: 2020-11-20)

(本文编辑: 赵金鑫)