

## · 标准与规范 ·

## 中国痴呆与认知障碍诊治指南:轻度认知障碍的诊断和治疗

中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组 中国阿尔茨海默病协会(ADC)

近年来,关于轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的概念、标准、诊断和治疗方面相关研究不断进展,为指南制定提供了依据。本指南旨在结合临床实践,对 MCI 的临床分型、诊断流程、预防和治疗等方面进行推荐。

本指南中文献证据级别和推荐强度标准:(1)证据来源:专家通过检索 Medline、Cochrane Library、ScienceDirect、OVID 和中国期刊全文数据库,获取 1998—2010 年间的痴呆相关干预性临床试验、系统综述、荟萃分析(Meta)分析、个案报道等结论。其中,包括对痴呆或认知功能损害不同干预措施的效果、安全性及其耐受性的研究报道。(2)证据纳入和分级标准:为了便于读者了解某一研究结果对临床实践中指导价值和意义,根据研究的证据力度标为不同的等级(I、II、III和IV级),并依据证据级别确定证据“推荐级别”(A、B、C级和专家共识),具体如下:①证据级别:I级:有力的前瞻性、随机、对照的临床研究,人群具有代表性,结果评价明确可靠;或者基于以上资料的系统性综述。具体满足以下条件:(a)随机、盲法;(b)主要观察指标明确;(c)纳入标准和排除标准明确;(d)脱失率低,不会造成结果的偏倚;(e)明确描述人群基线期的特征,而且基线期的特征在治疗组和对照组匹配。II级:前瞻性的、匹配的队列研究,人群具有代表性,结果评价明确可靠,符合以上I级证据中a~e点;或者一个随机、对照研究,人群具有代表性,但不符合a~e中的某一条件。III级:其他对照研究(包括描述明确的自然病程对照研究或自身对照研究),人群具有代表性。IV级:非对照研究,病例分析,个案报道,专家意见。②推荐强度标准:A级(结果确定):至少1个有说服力的I级证据,或者至少2个结论一致的、有说服力的II级证据。B级(结果很可能):至少1个有说服力的II级证据,或大量的III级证据。C级

(结果可能):至少2个有说服力的III级证据。专家共识:不符合上述推荐标准,但与临床治疗紧密相关的研究结论,或专家的一致意见。

## 一、MCI 的分类、诊断标准及诊断流程

## (一) MCI 的分类

MCI主要有以下2种分类方法:(1)根据累及的认知域分类:遗忘型MCI(amnestic MCI, aMCI)和非遗忘型MCI(non-amnestic MCI),前者存在记忆损害,后者存在其他认知域损害,记忆相对保留。根据累及认知域的多少两者又可进一步分为单一认知域损害型(MCI single domain)和多认知域损害型(MCI multiple domain)。(2)根据病因分类:MCI可由不同疾病引起,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、脑小血管病、路易体病、额颞叶变性等,其中脑血管病变导致的MCI称为血管源性轻度认知障碍(vascular mild cognitive impairment, vMCI)或轻度血管性认知障碍(mild vascular cognitive impairment, mVCI)<sup>[1]</sup>。另外,一些疾病可能导致持久的轻度认知障碍,如脑外伤、脑炎、营养缺乏等。

## (二) MCI 的诊断标准

目前有国际MCI工作组标准和欧洲阿尔茨海默病联合会MCI工作组标准,均包括以下3点:(1)认知功能下降:主诉或知情者报告的认知损害,而且客观检查有认知损害的证据;和(或)客观检查证实认知功能较以往减退。(2)日常基本能力正常,复杂的工具性日常能力可以有轻微损害。(3)无痴呆<sup>[1-2]</sup>。

aMCI已成为临床和研究的焦点,形成了一个比较统一的标准<sup>[1]</sup>:(1)记忆障碍是基本和主要的主诉;(2)有记忆减退的客观检查证据(记忆下降程度低于年龄和文化匹配对照的1.5个标准差以上);(3)一般认知功能正常;(4)日常生活能力保留;(5)没有足够的认知障碍诊断为痴呆。

需要注意的是,以上标准只是MCI的一般标准,实际研究中常加入一些可操作性的客观指标,如临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分0.5分,简易精神状态检查表(mini-mental state

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.41.003

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划(2006BAI02B01)

通信作者:贾建平,首都医科大学宣武医院神经内科,北京100053,Email:jiajp.xw@gmail.com

of examination, MMSE) 24 分以上等, 临床应灵活使用<sup>[3]</sup>。

### (三) MCI 的诊断流程

MCI 的诊断应遵循以下流程<sup>[1-2]</sup>:

1. 首先, 依据患者的认知功能和生活能力(最好有神经心理学证实), 根据诊断标准(见上述诊断标准)做出是否 MCI 的诊断。

2. 其次, 如果是 MCI, 则根据损害的认知域对患者进行初步分类, 如遗忘型 MCI 和非遗忘型 MCI、单一认知域损害型和多认知域损害型等, 揭示出患者的认知损害特征。

3. 最后, 结合 MCI 的起病和发展情况、认知损害特征, 有或无神经系统原发疾病、精神疾病(或应激事件)或系统性疾病的历史和体征以及必要的辅助检查, 做出 MCI 的病因学诊断。

#### 【推荐】

应当依据国际标准对 MCI 进行诊断【专家共识】。

对 MCI 的诊断应当包括分类诊断【专家共识】。

### 二、MCI 的诊断

MCI 及其病因诊断需要从病史、体格检查、神经心理评估、实验室检查和影像学检查等方面进行。

#### (一) 病史

病史采集包括现病史和既往史, 内容应涵盖以下 3 部分: 认知障碍; 生活能力; 可能导致认知障碍的疾病或诱发因素, 以及伴随的疾病。

1. 现病史采集: 详细采集认知障碍的起病时间、起病形式、具体表现(需全面了解各认知域的损害情况)、进展方式、诊治经过及转归; 认知障碍是否对日常能力产生影响; 是否伴有精神和行为症状, 具体表现以及与认知障碍发生的先后顺序; 认知障碍可能的诱发因素或事件; 伴随的肢体异常或其他系统疾病的症状体征。

MCI 起病和发展模式、认知损害特征、伴随的体征可以提示 MCI 的病因。如变性疾病所致 MCI 起病隐袭, 持续进展, 常无神经系统局灶体征。血管性和感染性疾病导致的 MCI 则急性起病, 常伴有神经系统局灶体征, 如原发病反复, 认知障碍可呈阶梯样进展。中毒性和系统性疾病导致的认知障碍多亚急性起病, 认知障碍随原发疾病波动。

2. 既往史采集: 详细采集患者的既往病史, 尤其注意询问是否有可能导致认知障碍的疾病, 如脑血管病、脑外伤、脑炎、癫痫、长期腹泻或营养不良(维生素缺乏)、甲状腺功能障碍、肝肾功能不全、输血

或冶游史、酗酒、CO 中毒、药物滥用等, 以提供病因诊断依据。还要注意询问患者儿时的智力及发育情况, 除外精神发育迟滞。

#### 【推荐】

应当详细采集病史, 包括认知功能、生活能力和可能导致认知障碍的疾病或诱发因素, 为认知障碍的诊断和病因诊断提供依据【专家共识】。

#### (二) 体格检查

包括一般体格检查和神经系统检查, 能够为 MCI 的病因诊断提供线索。不同病因的 MCI 伴随的神经系统体征不同: 神经系统变性病导致的皮质性 MCI(如 AD、额颞叶变性)早期不出现躯体性症状和体征; 神经系统变性病导致的皮质下性 MCI(如帕金森病、进行性核上性麻痹、路易体痴呆)早期即可出现锥体外系症状体征; 脑血管病和其他脑部疾病导致的 MCI(如多发性硬化、肿瘤、外伤等)多有神经系统局灶体征; 中毒性疾病(如慢性酒精性中毒、有机物中毒)和代谢性疾病(如维生素 B12 缺乏等)可伴有多发性周围神经病; 系统性疾病等导致的 MCI 常伴有其他相应的症状体征。

#### 【推荐】

应当对 MCI 患者进行详细的一般查体和神经系统查体, 为 MCI 的诊断提供依据, 同时明确伴发的疾病【专家共识】。

#### (三) 神经心理评估

神经心理评估是诊断和研究 MCI 的重要手段。神经心理检查可以客观反映患者的认知功能, 有助于 MCI 的确立; 可以明确认知障碍的特征, 对患者进行进一步分类和病因诊断; 可以监测认知功能的变化, 及早发现可能转化成痴呆的患者。神经心理评估包括以下 3 部分内容: 认知功能、日常和社会能力、精神行为症状。

1. 认知功能评估: (1) 记忆力评估: 记忆障碍是 MCI 的常见表现, 而且对不同类型、不同原因的 MCI 有一定鉴别作用。按认知域划分, 记忆障碍是 aMCI 的核心症状, 词语学习测验对识别正常老人和 aMCI 的敏感度和特异度为 73% 和 71%<sup>[4]</sup>(Ⅱ级证据)。按病因划分, 记忆障碍是 AD 源性 MCI 的重要诊断指标, 在血管性 MCI 和其他皮质下 MCI 中损害相对较轻, 词语学习测验长时延迟回忆能正确区别 87.5% 的小血管性 MCI 和 90.0% 的 AD 源性 MCI<sup>[5]</sup>(Ⅲ级证据)。许多量表可用于记忆检查, 常用的有 Wechsler 成人记忆量表、中国医学科学院心理所成人记忆量表、Rey 听觉词语学习测验、

California 词语学习测验等。(2) 执行功能评估: 执行功能障碍是脑血管病和皮质下病变(如帕金森病、路易体痴呆等)所致 MCI 的常见表现, 是诊断该类 MCI 的参考指标。研究发现, 连线测验 B-A(B 部分所用的时间减去 A 部分所用的时间, 能更好的反应执行能力)对诊断小血管病所致 MCI 的敏感度和特异度分别为 88% 和 76%<sup>[6]</sup>(Ⅲ级证据), 数字符号转换测验对区别正常老人和血管源性 MCI 的敏感度和特异度分别为 72.5% 和 90.0%<sup>[7]</sup>(Ⅲ级证据)。美国神经病学和卒中协会/加拿大卒中网络制定的血管性认知障碍评估草案包括了对执行功能的评估, 纳入了多种执行功能测验。常用的执行功能测验包括威斯康星卡片分类测验、伦敦塔测验、Mattis 痴呆量表的始动-保持分测验、数字-符号转换测验、符号数字模式测验、连线测验、Stroop 测验、语音流畅性测验、语义流畅性测验、Wechsler 成人智力量表相似性亚测验等。(3) 语言能力评估: 额颞叶变性(包括额颞叶痴呆、进行性非流利性失语、语义性痴呆)早期即出现语言障碍, 患者表达、命名和理解能力减退, 语言评估有助于该类 MCI 的诊断。常用的测验包括 Boston 命名测验、词语流畅性测验(verbal fluency test)、Wechsler 成人智力量表词汇亚测验, 国内常采用汉语失语成套测验对语言进行系统评价。(4) 视空间结构能力评估: 视空间结构功能损害与顶枕叶病变相关, 常用的评估测验包括图形临摹(交叉五边形、立方体、Rey-Osterreith 复杂图形)、画钟测验、韦氏成人智力量表(WAIS)积木测验等。但研究发现图形临摹和画钟测验对 MCI 不敏感, 单独不能作为 MCI 的筛查工具<sup>[8]</sup>(Ⅲ级证据)。WAIS 积木测验对筛查血管源性 MCI 有一定作用, 敏感度和特异度分别为 73.7% 和 76.2%<sup>[7]</sup>(Ⅲ级证据)。(5) 总体认知功能评估: 总体认知功能评定量表由多项测验组成, 覆盖多个认知域, 能较全面地了解患者的认知状态, 对区分认知损害病因有一定鉴别作用。认知功能筛查常用简易精神状态检查表(mini-mental state of examination, MMSE), 但因天花板效应, 对 MCI 不敏感, 荟萃分析发现其区别正常老人和 MCI 的敏感度和特异度分别为 63.4% 和 65.4%<sup>[9]</sup>(Ⅰ级证据)。通过对 MMSE 的改良, 能够增加其对 MCI 诊断的敏感度和特异度(83.3% 和 90.4%)<sup>[10]</sup>(Ⅱ级证据)。蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)涵盖的认知域较 MMSE 广, 包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间结构技能、抽象思维、计算和定向

力。研究发现以 26 分为分界值, MoCA 识别 MCI 患者的敏感度明显高于 MMSE(86% 和 83% vs 16% 和 17%)<sup>[11-12]</sup>(Ⅱ级证据)。而且 MoCA 对识别早期血管因素导致的认知障碍和帕金森病患者的认知损害也优于 MMSE。但该量表在国内尚缺乏公认的年龄和文化程度校正的常模。

### 【推荐】

应对所有 MCI 患者进行总体认知功能评估, 检测多个认知域, 然后可根据提示进行针对性选择【C 级推荐】。

单独应用画钟测验或 MMSE 对 MCI 不敏感, 可联合其他检查以提高敏感性【A 级推荐】。

2. 日常和社会能力的评估: 日常能力包括基本日常能力(basic activities of daily living, BADL)和工具性日常能力(instrumental activities of daily living, IADL), 前者指独立生活所需的最基本的功能, 如穿衣、吃饭等, 后者指复杂的日常或社会活动能力, 如理财、购物等。MCI 的诊断要求患者日常生活能力基本正常, 复杂的日常或社会功能可轻度损害<sup>[1-2]</sup>。Pernecky 等<sup>[13]</sup>研究发现阿尔茨海默病协作研究组 MCI 日常活动量表(Alzheimer's disease cooperative study scale for ADL in MCI, ADCS-MCI-ADL)对诊断 MCI 的敏感度和特异度分别达 89% 和 97%, 提示复杂日常功能评估能够识别 MCI 患者(Ⅱ级证据)。随访研究发现工具性日常能力和社会功能损害还是预示 MCI 向痴呆转化的指标<sup>[14]</sup>(Ⅱ级证据)。

应当根据患者本人和知情者的报告综合评估日常能力。评价日常能力常用的量表包括 ADCS-MCI-ADL、Lawton 工具性日常活动能力量表(instrumental ADL scale of Lawton)、社会功能问卷(functional activities questionnaire, FAQ)等。

### 【推荐】

应当对所有 MCI 患者进行复杂日常能力或社会功能的检查【B 级推荐】。

应当根据患者本人和知情者提供的材料, 综合评价患者日常活动能力【专家共识】。

3. 精神和行为症状的评估: MCI 患者的精神行为症状比较常见。Monastero 等<sup>[15]</sup>人对 27 项研究进行系统综述, 发现 MCI 患者精神行为症状的发生率界于正常老年人和痴呆患者之间, 应用神经精神问卷进行评估, 有一项症状的 MCI 患者比例为 35% ~ 85%。而且, 随访研究发现抑郁症状是预示 MCI 发展成痴呆的指标(Ⅰ级证据)。

临床和研究中, 综合评估精神行为症状最常使

用神经精神问卷(neuropsychiatric inventory, NPI),其他量表包括阿尔茨海默病评估量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS)非认知部分,阿尔茨海默病病理行为评定量表(the behavioral pathology in Alzheimer's disease rating scale, BEHAVE-AD)等。

#### 【推荐】

如临床症状提示有精神行为症状,应当对 MCI 患者进行精神行为症状评估,指导诊断和治疗【A 级推荐】。

#### (四) 体液检测

实验室检查对 MCI 的病因诊断和鉴别诊断具有重要作用。

对伴有意识混乱、发展迅速或者症状不典型的患者,血液检测可能为病因诊断提供重要的参考价值。MCI 患者中血液检测目的包括:(1)揭示 MCI 的病因;(2)发现潜在的危险因素;(3)发现潜在的伴随疾病或并发症。

脑脊液中 Tau 蛋白能够反映脑内神经元和轴索变性,  $A\beta$  42 降低则反映了类淀粉蛋白的沉积,二者都与 AD 的特征性病理变化有关。研究发现 MCI 患者的这 2 项指标介于 AD 和正常对照之间,88% 的 MCI 患者脑脊液中 Tau 蛋白增加,  $A\beta$  42 降低,基线期和随访期这一变化持续存在<sup>[16]</sup>。脑脊液中 Tau 蛋白增加和  $A\beta$  42 降低还可预示遗忘型 MCI 向 AD 转化,两个指标联合预示转化的敏感度和特异度分别为 83% 和 72%<sup>[17]</sup>(I 级证据)。遗忘型 MCI 患者 CSF 中异常磷酸化的 Tau 蛋白也高于对照,荟萃分析发现这一指标对区别正常对照和 MCI 的敏感度和特异度分别为 79.6% 和 83.9%,对预示 MCI 进展的敏感度和特异度为 81.1% 和 65.3%<sup>[18]</sup>(I 级证据)。

但应注意,以上各指标尤其是  $A\beta$  42 水平在不同研究中心差别较大,需要制定一个标准化的分析技术<sup>[17]</sup>(I 级证据)。

#### 【推荐】

推荐对所有首次就诊的患者进行血液学检测包括全血细胞计数、血沉、血电解质、血糖、肝功能和甲状腺素水平,以揭示认知障碍的病因或伴随疾病。如必要,进行 VitB12、梅毒血清学、HIV 等其他检查【专家共识】。

对遗忘型 MCI 患者可进行脑脊液 Tau 蛋白和  $A\beta$  42 的检查,以早期发现 AD 患者【A 级推荐】。

#### (五) 影像学检查

神经影像是 MCI 诊断和鉴别诊断的重要手段。临床常用 CT 和 MRI,某些情况下还可选用 PET 或 SPECT,但后者常用于研究。

1. 颅脑 CT:CT 在发现可干预性病因导致的 MCI(如梗死、肿瘤、血肿、脑积水等)中应用最多,但对细微结构(如内嗅皮层和海马)难以准确显示。由于其快速、方便、经济,对临床怀疑颅内病变导致的 MCI 可首先选用。

2. 颅脑 MRI:MRI 对脑组织的细微病变更敏感,能够提高 MCI 病因诊断的特异性,在 MCI 的临床和研究中应用越来越普遍。MRI 结构影像可以显示大脑的不同病变(梗死、白质病变、脑肿瘤、脑积水、脑萎缩等),有助于 MCI 的病因诊断和监测病情的进展。

遗忘型 MCI 最常见的脑局部变化是海马和内嗅皮质的萎缩,二者较正常老年人萎缩分别达 13% 或 11%<sup>[19]</sup>。应用内嗅皮质体积为指标,可以把 66% 的 MCI 与正常对照区别<sup>[19]</sup>(II 级证据)。海马体积是区分遗忘型 MCI 与正常对照的最敏感指标,敏感度达 70% ~ 79%<sup>[19]</sup>(II 级证据)。应用自动 MRI 测量分析方法时,内嗅皮质厚度、海马体积和缘上回的厚度识别 MCI 的敏感度和特异度分别为 74% ~ 90% 和 91% ~ 94%,而且与脑脊液 Tau 蛋白、异常磷酸化 Tau 蛋白以及  $A\beta$  42 的水平密切相关,提示这些指标能够反映潜在的病理变化<sup>[20]</sup>(II 级证据)。海马和内嗅皮质萎缩还是预示遗忘型 MCI 向 AD 转化的可靠指标<sup>[21]</sup>(I 级证据)。MCI 患者其他变化包括皮层灰质减少、脑室增大、MRI 白质高信号增多等。

功能磁共振(fMRI)的基本原理是血氧合水平效应。将神经心理测定和 fMRI 相结合,可以帮助了解不同认知域变化时脑功能的改变,不仅为患者的认知障碍提供客观依据,还为探讨认知障碍的机制提供了一种直观方法。该方法目前主要用于研究。

3. PET 和 SPECT:PET 和 SPECT 能够了解组织器官的血液灌注和代谢情况,以及探讨功能的变化。

遗忘型 MCI 患者的核医学影像主要表现为海马、颞顶叶和后扣带回的灌注及代谢降低。De Santi 等<sup>[22]</sup>研究显示遗忘型 MCI 患者的海马葡萄糖代谢、双侧颞顶叶葡萄糖代谢率和血流灌注较正常老年人低,而且颞顶叶低葡萄糖代谢是预示转化成 AD 的可靠指标<sup>[21]</sup>。

脑内  $A\beta$  过度沉积及引发的级联反应是 AD 发病的重要机制。临床上,部分遗忘型 MCI 患者即是

早期 AD, 所以, 及早发现脑内 A $\beta$  沉积有助于识别遗忘型 MCI 患者, 并可监测病情的进展和治疗效果。研究发现, C<sup>11</sup> 标记的匹兹堡 B 复合物可以附着于脑内 A $\beta$ , 通过 PET 成像, 显示脑内 A $\beta$  沉积的数量和部位, 有望成为一种 AD 早期诊断手段<sup>[23]</sup>。

### 【推荐】

推荐对首次就诊的 MCI 患者进行结构头 CT 或 MRI 检查, 当怀疑为变性病所致时, 应首选 MRI【A 级推荐】。

不推荐对 MCI 患者进行常规 fMRI 检查【专家共识】。

对经过临床和结构性影像检查仍诊断不清的患者, SPECT 和 PET 可能提供一定帮助, 但不作为常规检查【专家共识】。

### 三、MCI 的防治

MCI 是一组异质性很高的综合征, 对其防治无统一方案。一般原则是: (1) 早期识别并控制危险因素, 进行一级预防; (2) 根据病因进行针对性治疗, 或对症治疗, 进行二级预防; (3) 在不能根治的情况下, 尽量延缓病情, 进行三级预防。

#### (一) 识别及控制危险因素

MCI 的危险因素很多, 包括: (1) 人口学因素: 年龄、性别、低教育水平; (2) 血管危险因素: 高血压、糖尿病、高血脂、心脏病、动脉硬化、肥胖、高同型半胱氨酸血症等; (3) 脑卒中: 卒中病灶的体积、部位、脑白质病变等; (4) 遗传学因素: ApoE $\epsilon$ 4 基因、Notch3 基因突变等; (5) 系统性疾病: 肝功能不全、肾功能不全、肺功能不全等、维生素缺乏、甲状腺功能低下; (6) 中毒: 酒精中毒、毒品滥用等。这些因素可以相互交叉。

一项对 1259 名 65 岁以上的老人随访 7 年的研究, 发现高血压患者患血管性痴呆的风险是非高血压患者的 1.8 倍<sup>[24]</sup>, 提示高血压是血管源性 MCI 的独立危险因素。按认知域划分, 高血压可增加遗忘型 MCI 和非遗忘型 MCI 的发病风险<sup>[25]</sup>。

8 个多中心、前瞻性、大规模、双盲/单盲、安慰剂对照研究 (UK MRC、SHEP、HOPE、Syst-Eur、PROGRESS、SCOPE、HYVETCOG、PROFESS) 探讨长期控制血压对预防血管性认知障碍和痴呆的作用, 结果并不一致, 3 个显示有效<sup>[26-28]</sup> (I 级证据), 5 个认为无效<sup>[29-32]</sup> (I 级证据)。Feigin 等<sup>[33]</sup> 对 SHEP、Syst-Eur、PROGRESS、SCOPE 研究进行荟萃分析, 发现控制高血压可使脑血管病患者发生认知障碍和痴呆的相对危险度下降 20%, 与安慰剂相比接近差异

有统计学意义 (I 级证据)。所以, 在一般人群中, 目前降压治疗对认知障碍的预防作用仍没有定论, 对有脑血管病的高危人群可能通过预防卒中再发起一定作用。

加拿大健康和衰老研究<sup>[34]</sup> 对 5574 位老年人随访 5 年, 发现糖尿病患者患血管源性 MCI 的风险是非糖尿病者的 1.68 倍。Meneilly 等<sup>[35]</sup> 对 16 例老年 2 型糖尿病患者口服降糖药治疗 6 个月, 发现治疗后患者各项认知测验明显好转 (IV 级证据), 但目前尚缺乏对老年 2 型糖尿病患者控制血糖和认知关系的大规模、随机对照研究。

高血脂是认知障碍的另一个危险因素。病例对照研究发现他汀类降脂药能够降低患认知障碍的风险<sup>[36]</sup> (III 级证据), 但是 2 个随机、双盲、安慰剂对照研究提示治疗组和安慰剂组的认知下降程度没有差别<sup>[37-38]</sup> (I 级证据)。研究提示他汀类药物对卒中的保护作用需要 3 年时间才能显现出来, 所以不能排除这些阴性结果和治疗及随访时间太短有关。关于降脂药防治认知障碍的作用需要更多的研究证实。

尽管目前对控制危险因素防治 MCI 的作用尚不能确定, 但是积极防治危险因素能够降低其发生。

### 【推荐】

应积极寻找 MCI 可治疗的危险因素进行早期干预【专家共识】。

#### (二) MCI 的治疗

1. 对因治疗: 应当根据 MCI 的病因进行针对性治疗, 如叶酸、维生素 B12 缺乏导致的 MCI 需补充叶酸和维生素 B12; 甲状腺功能低下导致的 MCI 应当进行激素替代治疗; 脑卒中导致的 MCI 应当积极治疗卒中, 尽量减轻认知障碍后遗症; 对酒精中毒导致的 MCI 应补充维生素 B1。对怀疑变性病导致的 MCI 目前尚无对因治疗的药物。

2. 对症治疗: 目前为止, 改善认知障碍的药物非常多, 包括促智药、麦角生物碱类制剂、钙离子拮抗剂、银杏叶提取物、胆碱酯酶抑制剂等, 但是截至目前, 还没有美国 FDA 批准的治疗 MCI 认知症状的药物。

促智药主要促进脑神经细胞对氨基酸、磷脂及葡萄糖的利用, 提高神经细胞的反应性和兴奋性, 临床应用较广泛的为吡咯烷酮类药物。研究发现促智药可改善认知障碍的总体功能<sup>[39]</sup> (II 级证据), 但更详细的检查却不能显示其效果。

麦角生物碱类药物具有阻滞  $\alpha$  受体、增加环磷

酸腺苷的作用,扩张脑毛细血管,增加脑供血,改善脑对能量和氧的利用,还可直接兴奋多巴胺和 5 羟色胺受体,促进相关递质的释放。研究发现麦角溴烟酯对痴呆和认知障碍可能有一定改善作用<sup>[40]</sup>(Ⅱ级证据),但尚没有针对 MCI 患者进行的疗效研究。

钙离子拮抗剂尼莫地平可选择性地作用于脑血管平滑肌,扩张脑血管,增加脑血流量,减少血管痉挛引起的缺血性脑损伤。一个小样本、非安慰剂对照研究提示尼莫地平能够改善 MCI 患者的记忆和注意功能<sup>[41]</sup>(Ⅳ级证据),但尚缺乏大样本、随机、双盲、安慰剂对照研究。

银杏叶提取剂主要成分是从中药银杏中提取的黄酮类和萜类活性成分,具有较强的自由基清除作用和神经保护作用,可抑制细胞膜脂质过氧化反应,并具有扩张血管、增加血流和抗血栓形成作用。两个大规模的单独使用银杏叶制剂和一个银杏叶制剂合并多奈哌齐防治 MCI 的随机、双盲、安慰剂对照研究发现,银杏叶制剂对延缓正常老人记忆力下降有轻微作用<sup>[42]</sup>(Ⅰ级证据),但不能抑制 MCI 转化成痴呆<sup>[43]</sup>(Ⅰ级证据)。

胆碱酯酶抑制剂能够抑制脑内的胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解,增加脑内乙酰胆碱的水平,改善认知,是轻中度 AD 的治疗药物。9 个胆碱酯酶抑制剂防治 MCI 的随机、双盲、安慰剂对照研究,其中多奈哌齐 2 个<sup>[3,44]</sup>,加兰他敏 3 个<sup>[45-47]</sup>,卡巴拉汀 4 个<sup>[48-51]</sup>,时间为半年至 4 年,绝大多数结果显示这些药物不能减低 MCI 向痴呆的转化率,而且副作用较安慰剂组大(Ⅰ级证据)。只有一项试验提示多奈哌齐治疗组在干预初始 12 个月内转化率低于对照组,但 3 年结束时两组转化率无差别<sup>[44]</sup>(Ⅰ级证据)。一项卡巴拉汀实验发现该药能够降低女性丁酰胆碱酯酶 wt/wt 基因型 MCI 患者的 AD 发生率,减缓功能减退以及脑室扩大、脑萎缩和脑白质丢失的程度<sup>[50]</sup>(Ⅰ级证据)。

### 【推荐】

临床应积极寻找 MCI 的病因,对可治的病因进行针对性治疗【专家共识】。

根据现有循证医学证据,尚无药物可推荐用于 MCI 患者【A 级推荐】。

参加《中国痴呆与认知障碍诊治指南:轻度认知障碍的诊断和治疗》编写的专家名单(作者按照姓氏拼音排序):陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科)、丁新生(南京医科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内科)、李焰生(上海交通大学医学院附属仁

济医院神经内科)、罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、彭丹涛(卫生部北京医院神经内科)、汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科)、王荫华(北京大学第一医院神经内科)、魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)、肖世富(上海市精神卫生中心)、徐江涛(兰州军区乌鲁木齐总医院神经内科)、杨华(首都医科大学宣武医院护理部)、张朝东(中国医科大学第一临床医学院神经内科)、章军建(武汉大学中南医院神经内科)、张晓君(北京同仁医院神经内科)、张振馨(北京协和医学院北京协和医院神经内科)、周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科)

### 参 考 文 献

- [1] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 2004, 256: 240-246.
- [2] Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 714-718.
- [3] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2379-2388.
- [4] Gavett BE, Poon SJ, Ozonoff A, et al. Diagnostic utility of the NAB List Learning test in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009, 15: 121-129.
- [5] Zhou A, Jia J. Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009, 15: 898-905.
- [6] O'Sullivan M, Morris RG, Markus HS. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 1140-1145.
- [7] Zhou A, Jia J. A screen for cognitive assessments for patients with vascular cognitive impairment no dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24: 1352-1357.
- [8] Zhou A, Jia J. The value of the clock drawing test and the mini-mental state examination for identifying vascular cognitive impairment no dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23: 422-426.
- [9] Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*, 2009, 43: 411-431.
- [10] Loewenstein DA, Barker WW, Harwood DG, et al. Utility of a modified Mini-Mental State Examination with extended delayed recall in screening for mild cognitive impairment and dementia among community dwelling elders. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15: 434-440.
- [11] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 695-699.
- [12] Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry*, 2007, 52: 329-332.
- [13] Perneczky R, Pohl C, Sorg C, et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing*, 2006, 35: 240-245.
- [14] Hsiung GY, Alipour S, Jacova C, et al. Transition from cognitively impaired not demented to Alzheimer's disease: an analysis of changes in functional abilities in a dementia clinic


- cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25: 483-490.
- [15] Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18: 11-30.
- [16] Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, et al. Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett*, 1999, 273: 5-8.
- [17] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 2009, 302: 385-393.
- [18] Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 966-975.
- [19] Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71: 441-447.
- [20] Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, et al. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 132: 2048-2057.
- [21] Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, et al. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage*, 2009, 47: 1196-1206.
- [22] De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*, 2001, 22: 529-539.
- [23] Ono M. Molecular imaging of beta-amyloid plaques in the brain. *Brain Nerve*, 2007, 59: 233-240.
- [24] Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*, 2002, 58: 1175-1181.
- [25] Das SK, Bose P, Biswas A, et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology*, 2007, 68: 2019-2026.
- [26] Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875-886.
- [27] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352: 1347-1351.
- [28] Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*, 2002, 324: 699-702.
- [29] Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*, 1996, 312: 801-805.
- [30] Di Bari M, Pahor M, Franche LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*, 2001, 153: 72-78.
- [31] Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 683-689.
- [32] Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 875-884.
- [33] Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci*, 2005, 229-230: 151-155.
- [34] MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 14: 77-83.
- [35] Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, et al. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *J Gerontol*, 1993, 48: M117-121.
- [36] Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 2000, 356: 1627-1631.
- [37] Group HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22.
- [38] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623-1630.
- [39] Flicker L, Grimley EJ. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001011.
- [40] Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, et al. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1997, 8: 9-17.
- [41] 王伟, 王鲁宁, 张晓红, 等. 尼莫地平对轻度认知损伤患者的干预治疗研究. *中华内科杂志*, 2006, 45: 274-276.
- [42] Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology*, 2008, 70: 1809-1817.
- [43] DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300: 2253-2262.
- [44] Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 2004, 63: 651-657.
- [45] Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*, 2003, 18: 467-486.
- [46] Jacobs DH, Adair JC, Macauley B, et al. Apraxia in corticobasal degeneration. *Brain Cogn*, 1999, 40: 336-354.
- [47] Koontz J, Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2005, 20: 295-302.
- [48] Novartis. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with mild cognitive impairment. 2006. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00134953>.
- [49] Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 501-512.
- [50] Ferris S, Nordberg A, Soininen H, et al. Progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: effects of sex, butyrylcholinesterase genotype, and rivastigmine treatment. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19: 635-646.
- [51] Ferris S, Lane R, Sfikas N, et al. Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: a post hoc statistical modeling approach. *Gen Med*, 2009, 6: 345-355.

(收稿日期: 2010-10-10)

(本文编辑: 朱瑶)

作者: [中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组](#), [中国阿尔茨海默病协会\(ADC\)](#),  
[The Writing Goup of the Dementia and Cognitive Society of Neurology Committee of](#)  
[Chinese Medical Association](#), [Alzheimer's Disease Chinese](#)

作者单位:

刊名: [中华医学杂志](#) 

英文刊名: [NATIONAL MEDICAL JOURNAL OF CHINA](#)

年, 卷(期): 2010, 90(41)

## 参考文献(51条)

1. Das SK; Bose P; Biswas A [An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India](#)[外文期刊] 2007
2. Posner HB; Tang MX; Luchsinger J [The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function](#) 2002
3. Petersen RC; Thomas RG; Grundman M [Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment](#)[外文期刊] 2005(23)
4. Zhou A; Jia J [A screen for cognitive assessments for patients with vascular cognitive impairment no dementia](#)[外文期刊] 2009(12)
5. O' Sullivan M; Morris RG; Markus HS [Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease](#)[外文期刊] 2005
6. Zhou A; Jia J [Different cognitive profiles between mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease and mild cognitive impairment of Alzheimer's disease origin](#)[外文期刊] 2009
7. MacKnight C; Rockwood K; Awalt E [Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging](#)[外文期刊] 2002
8. Monastero R; Mangialasche F; Camarda C [A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment](#) 2009
9. Hsiung GY; Alipour S; Jacova C [Transition from cognitively impaired not demented to Alzheimer's disease: an analysis of changes in functional abilities in a dementia clinic cohort](#)[外文期刊] 2008(6)
10. Perneckzy R; Pohl C; Sorg C [Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues](#)[外文期刊] 2006(3)
11. Ferris S; Lane R; Sfikas N [Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: a post hoc statistical modeling approach](#) 2009
12. Ferris S; Nordberg A; Soinenen H [Progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: effects of sex, butyrylcholinesterase genotype, and rivastigmine treatment](#)[外文期刊] 2009
13. Feldman HH; Ferris S; Winblad B [Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDEx study](#)[外文期刊] 2007
14. Novartis [Efficacy and safety of rivastigmine in patients with mild cognitive impairment](#) 2006
15. Koontz J; Baskys A [Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study](#)[外文期刊] 2005(5)
16. Jacobs DH; Adair JC; Macauley B [Apraxia in corticobasal degeneration](#)[外文期刊] 1999



17. [Mitchell AJ](#) [A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment](#)[外文期刊] 2009(4)
18. [Zhou A;Jia J](#) [The value of the clock drawing test and the minimental state examination for identifying vascular cognitive impairment no dementia](#)[外文期刊] 2008
19. [Gavett BE;Poon SJ;Ozonoff A](#) [Diagnostic utility of the NAB List Learning test in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment](#)[外文期刊] 2009
20. [Litvan I;Bhatia KP;Burn DJ](#) [Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report:SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders](#) 2003
21. [Salloway S;Ferris S;Kluger A](#) [Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment:a randomized placebo-controlled trial](#) 2004
22. [DeKosky ST;Williamson JD;Fitzpatrick AL](#) [Ginkgo biloba for prevention of dementia:a randomized controlled trial](#)[外文期刊] 2008(19)
23. [Dodge HH;Zitzelberger T;Oken BS](#) [A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline](#) 2008
24. [王伟;王鲁宁;张晓红](#) [尼莫地平对轻度认知损伤患者的干预治疗研究](#)[期刊论文]-[中华内科杂志](#) 2006(4)
25. [Herrmann WM;Stephan K;Gaede K](#) [A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia](#)[外文期刊] 1997
26. [Flicker L;Grimley EJ](#) [Piracetam for dementia or cognitive impairment](#) 2000
27. [Shepherd J;Blauw GJ;Murphy MB](#) [Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease\(PROSPER\):a randomised controlled trial](#) 2002
28. [Group HPSC](#) [MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals:a randomised placebo-controlled trial](#) 2002
29. [Jick H;Zornberg GL;Jick SS](#) [Statins and the risk of dementia](#)[外文期刊] 2000
30. [Meneilly GS;Cheung E;Tessier D](#) [The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes](#) 1993
31. [Feigin V;Ratnasabapathy Y;Anderson C](#) [Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease](#)[外文期刊] 2005(0)
32. [Diener HC;Sacco RL;Yusuf S](#) [Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes\(PROFESS\)trial:a double-blind,active and placebo-controlled study](#) 2008
33. [Peters R;Beckett N;Forette F](#) [Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment\(HYVET-COG\):a doubleblind,placebo controlled trial](#)[外文期刊] 2008(8)
34. [Di Bari M;Pahor M;Franse LV](#) [Dementia and disability outcomes in large hypertension trials:lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program\(SHEP\)trial](#) 2001
35. [Prince MJ;Bird AS;Blizard RA](#) [Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of](#)

36. [Bosch J;Yusuf S;Pogue J Use of ramipril in preventing stroke:double blind randomised trial](#) 2002
37. [Forette F;Seux ML;Staessen JA Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe\(Syst-Eur\)trial](#)[外文期刊] 1998(9137)
38. [Lithell H;Hansson L;Skoog I The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly\(SCOPE\):principal results of a randomized double-blind intervention trial](#) 2003
39. [Portet F;Ousset PJ;Visser PJ Mild cognitive impairment \(MCI\)in medical practice:a critical review of the concept and new diagnostic procedure.Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease](#)[外文期刊] 2006(6)
40. [Ono M Molecular imaging of beta-amyloid plaques in the brain](#) 2007
41. [De Santi S;de Leon MJ;Rusinek H Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD](#) 2001
42. [Schroeter ML;Stein T;Maslowski N Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment:a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients](#)[外文期刊] 2009(4)
43. [Desikan RS;Cabral HJ;Hess CP Automated MRJ measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease](#)[外文期刊] 2009(8)
44. [Du AT;Schuff N;Amend D Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease](#)[外文期刊] 2001(4)
45. [Mitchell AJ CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease:a meta-analysis of 51 studies](#)[外文期刊] 2009(9)
46. [Mattsson N;Zetterberg H;Hansson O CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment](#)[外文期刊] 2009(4)
47. [Andreasen N;Minthon L;Vanmechelen E Cerebrospinal fluid tau and Abeta42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment](#)[外文期刊] 1999(1)
48. [Smith T;Gildeh N;Holmes C The Montreal Cognitive Assessment:validity and utility in a memory clinic setting](#) 2007
49. [Nasreddine ZS;Phillips NA;Bedirian V The Montreal Cognitive Assessment,MoCA:a brief screening tool for mild cognitive impairment](#)[外文期刊] 2005(4)
50. [Loewenstein DA;Barker WW;Harwood DG Utility of a modified Mini-Mental State Examination with extended delayed recall in screening for mild cognitive impairment and dementia among community dwelling elders](#)[外文期刊] 2000
51. [Winblad B;Palmer K;Kivipelto M Mild cognitive impairment--beyond eontroversies,towards a consensus:report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment](#)[外文期刊] 2004(3)