

轻度认知损害临床研究指导原则(草案)

田金洲^{1,2}, 时晶¹, 张新卿³, 毕齐⁴, 马辛⁵, 王志良⁶, 李晓斌⁶, 盛树力³, 李林³, 吴振云⁷, 房立岩¹, 赵晓东¹, 苗迎春¹, 王蓬文¹, 任映¹, 尹军祥¹, 王永炎⁸, 首都医学发展基金轻度认知损害联合攻关项目组

1. 北京中医药大学东直门医院老年病科, 北京 100700
2. 湖北中医学院基础医学部, 湖北 武汉 430061
3. 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053
4. 首都医科大学北京安贞医院神经内科, 北京 100029
5. 首都医科大学北京安定医院老年病科, 北京 100088
6. 华北制药集团制剂有限公司, 河北 石家庄 050015
7. 中国科学院心理研究所老年心理研究中心, 北京 100101
8. 中国中医科学院临床基础研究所, 北京 100700

摘要:轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)是指一个有轻度认知缺损但没有痴呆的疾病分类单元,是痴呆发病的预警信号和新的治疗靶点。欧洲 MCI 诊断标准及其诊断程序更加符合 MCI 综合症的异质性特征,基于此,首都医学发展基金 MCI 联合攻关组提出 MCI 的诊断方法,包括临床、神经心理、机能、神经影像和遗传检测,诊断程序分为三步。第一,确定 MCI 综合症,必须符合下列条件:(1)来自患者和(或)家庭成员的认知主诉;(2)患者和(或)知情者报告在过去一年内相对于先前的认知功能有所下降;(3)认知障碍由临床评估证实,在记忆和(或)其他认知领域出现损害;(4)日常生活活动保存,复杂的工具性机能未受损或有非常轻微的损害;(5)无痴呆。第二,辨认 MCI 亚型,即记忆型 MCI、单个非记忆区域 MCI 以及多个区域 MCI。第三,尽可能明确亚型的发病原因,潜在原因有阿尔茨海默病、血管性痴呆和其他神经变性痴呆,如额颞叶痴呆、路易体痴呆、语义型痴呆以及创伤、感染、中毒、营养或内分泌缺乏等。推荐的特异性检查包括血清维生素 B₁₂、叶酸,血浆胰岛素、胰岛素降解酶、A₄₀、A₄₂、类性因子,CT(最好是 MRI)是强制性的神经影像学检查。其疗效观测指标有(1)主要结果:痴呆或 AD 转化的可能性;(2)次级结果:认知和机能;(3)补充结果:中医证候;(4)APOE 4 携带者:携带状态对痴呆进展率或 AD 转化率的影响,并比较治疗效果。

关键词: 认知障碍; 诊断技术和方法; 指导方案

中图分类号: R-62; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1672-1977(2008)01-0009-06

Tian JZ, Shi J, Zhang XQ, Bi Q, Ma X, Wang ZL, Li XB, Sheng SL, Li L, Wu ZY, Fang LY, Zhao XD, Miao YC, Wang PW, Ren Y, Yin JX, Wang YY, Beijing United Study Group on MCI of the Capital Foundation of Medical Developments. *J Chin Integr Med/ Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2008; 6(1): 9-14.

Received September 3, 2007; published online January 15, 2008.

Free full text (PDF) is available at www.jcimjournal.com.

Indexed/ abstracted in and full text link-out at PubMed.

Forward linking and reference linking via CrossRef.

DOI: 10.3736/jcim20080103

Open Access

基金项目: 首都医学发展基金联合攻关项目 (No. 2005-SF-1-007); 国家自然科学基金资助项目 (No. 30672693); 北京市自然科学基金重大项目 (No. 7071005); 高等学校创新引智计划 (No. B08006); 华北制药集团制剂有限公司资助项目; 国家 973 项目 (No. 2003CB517104)

Correspondence: Jing-zhou TIAN, MD, PhD, Professor; Tel: 010-84013380; E-mail: johnsontian@hotmail.com

Guiding principles of clinical research on mild cognitive impairment (protocol)

Jin-zhou TIAN^{1,2}, Jing SHI¹, Xin-qing ZHANG³, Qi BI⁴, Xin MA⁵, Zhi-liang WANG⁶, Xiao-bin LI⁶, Shu-li SHENG³, Lin LI³, Zhen-yun WU⁷, Li-yan FANG¹, Xiao-dong ZHAO¹, Ying-chun MIAO¹, Peng-wen WANG¹, Ying REN¹, Jun-xiang YIN¹, Yong-yan WANG⁸, Beijing United Study Group on MCI of the Capital Foundation of Medical Developments

1. Department of Care of the Elderly, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. Department of Preclinical Medicine, Hubei College of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei Province 430061, China
3. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China
4. Department of Neurology, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100029, China
5. Department of Geriatrics, Beijing Anding Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100088, China
6. North China Pharmaceutical Group Formulation Company Limited, Shijiazhuang, Hebei Province 050015, China
7. Research Centre of Elderly Psychology, Institute of Psychology, China Academy of Sciences, Beijing 100101, China
8. Institute of Clinical Basics, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract : Mild cognitive impairment (MCI), as a nosological entity referring to elderly people with MCI but without dementia, was proposed as a warning signal of dementia occurrence and a novel therapeutic target. MCI clinical criteria and diagnostic procedure from the MCI Working Group of the European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) may better reflect the heterogeneity of MCI syndrome. Beijing United Study Group on MCI funded by the Capital Foundation of Medical Developments (CFMD) proposed the guiding principles of clinical research on MCI. The diagnostic methods include clinical, neuropsychological, functional, neuroimaging and genetic measures. The diagnostic procedure includes three stages. Firstly, MCI syndrome must be defined, which should correspond to: (1) cognitive complaints coming from the patients or their families; (2) reporting of a relative decline in cognitive functioning during the past year by the patient or informant; (3) cognitive disorders evidenced by clinical evaluation; (4) activities of daily living preserved and complex instrumental functions either intact or minimally impaired; and (5) absence of dementia. Secondly, subtypes of MCI have to be recognized as amnesic MCI (aMCI), single non-memory MCI (snmMCI) and multiple-domains MCI (mdMCI). Finally, the subtype causes could be identified commonly as Alzheimer disease (AD), vascular dementia (VaD), and other degenerative diseases such as frontal-temporal dementia (FTD), Lewy body disease (LBD), semantic dementia (SM), as well as trauma, infection, toxicity and nutrition deficiency. The recommended special tests include serum vitamin B₁₂ and folic acid, plasma insulin, insulin-degrading enzyme, A 40, A 42, inflammatory factors. Computed tomography (or preferentially magnetic resonance imaging, when available) is mandatory. As measurable therapeutic outcomes, the primary outcome should be the probability of progression to dementia, the secondary outcomes should be cognition and function, and the supplement outcome should be the syndrome defined by traditional Chinese medicine. And for APOE 4 carrier, influence of the carrier status on progression rate to dementia and the effect of treatment should be evaluated.

Key words : cognition disorders; diagnostic techniques and procedures; programmed instruction

轻度认知损害 (mild cognitive impairment, MCI) 指一个有轻度认知缺损但没有痴呆的疾病分类单元^[1,2], 是介于正常与痴呆之间的过渡状态^[3]。研究表明, MCI 是痴呆的高危因素, 在老年人中的发生率大约为 5.3%^[2], 并以每年 15%、每 2 年 40% 以及每 3 年 53% 的比率发展为痴呆^[4]。因此, MCI 目前已被广泛接受为痴呆发病的预警信号和新的治疗靶点^[5]。

轻度认知损害综合征有 3 个亚型^[6]: 记忆型轻度认知损害 (amnesia mild cognitive impairment, aMCI)、单一的非记忆区域轻度认知损害或称为非记忆型轻度认知障碍 (single non-memory mild cognitive impairment, snmMCI) 和多个区域的轻度认知损害或称为认知型轻度认知损害 (multiple-domains mild cognitive impairment, mdMCI)。

aMCI 是以记忆缺失或单纯记忆减退为表现, 其他认知领域相对保持完整, aMCI 主要进展为阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD); snmMCI 指单一语言障碍, 或单一执行功能障碍, 或单一视空间功能障碍, 依损害的认知区域可以进展为原发性进行性失语, 或额颞叶痴呆 (frontal-temporal dementia, FTD), 或路易体痴呆 (Lewy body disease, LBD)。mdMCI 的严重程度达不到痴呆标准, 可能进展成 AD, 也可能进展为血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 或其他痴呆和非痴呆疾病。此外, 进展为 AD 的 MCI 患者中, 76% 为 APOE 4 等位基因携带者^[7]。2000 年后, 美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已将 MCI 作为痴呆疗法的新靶点, 批准了包括多奈哌齐、维生素 E、烟碱和罗格列酮在内的多项临床试验^[8,9]。

2006 年,欧洲阿尔茨海默病协会(European Alzheimer's Disease Consortium, EADC) MCI 工作小组提出了 MCI 综合症的诊断程序^[10],使确定痴呆的高危险患者成为可能,并建立了更具体、更合适的早期治疗策略。

为满足我国痴呆防治的需求,编制适合于我国临床的 MCI 临床研究指导原则,已经成为急需解决的关键科学问题。为此,由北京中医药大学东直门医院、首都医科大学宣武医院、首都医科大学北京安贞医院和北京安定医院等医疗机构专家组成的 MCI 联合攻关组,共同申请了首都医学发展基金会(Capital Foundation of Medical Developments, CFMD)联合攻关项目。该攻关组在既往临床研究和临床试验方案研究(包括参乌胶囊临床试验方案研究)基础上,参考美国 MCI 临床研究方案和欧洲 MCI 诊断程序,编制了《轻度认知损害临床研究指导原则(草案)》,供痴呆临床研究和中药新药临床试验试用,并征求修改意见。

1 诊断标准

MCI 的诊断方法主要包括临床、神经心理、机能、神经影像和遗传检测。MCI 的诊断程序分为三步:第一,确定 MCI 综合征;第二,辨认 MCI 亚型;第三,尽可能明确 MCI 亚型的发病原因。

1.1 MCI 确诊 MCI 必须符合下列条件^[10,11]:

(1)来自患者和(或)家庭成员的认知主诉;(2)患者和(或)知情者报告在过去一年内相对于先前的认知功能下降;(3)认知障碍由临床评估证实,表现为记忆和(或)其他认知领域出现损害;(4)日常生活活动保存,复杂的工具性机能未受损或仅有非常轻微的损害;(5)无痴呆。

1.2 MCI 亚型 参考文献^[1,12]将轻度认知损害分为三种亚型。(1) aMCI:记忆损害比年龄和教育匹配人群的平均值至少低 1.5 SD,其他认知领域相对保持完整;(2) snmMCI:以一个相对独立的非记忆区域的损害如执行功能、视空间能力或语言功能损害为特征,比年龄和教育匹配人群的平均值低 1.0 SD;(3) mdMCI:至少两项认知领域的损害,分别比年龄和教育匹配人群的平均值低 1.0 SD,其严重程度达不到痴呆标准。

1.3 MCI 亚型的发病原因 MCI 亚型的潜在发病原因有 AD、VaD 和其他神经变性疾病如 FTD、LBD、语义性痴呆以及创伤、感染、中毒、营养缺乏或内分泌紊乱等。

2 纳入标准

参考文献^[7-9,13-17]确立纳入标准,具体包括以下

几个方面。

(1)主诉记忆减退,并经他人证实。

(2)临床评估证实有认知障碍,记忆型病例的逻辑记忆损害如延迟故事回忆(Delayed Story Recall, DSR)得分比年龄或教育匹配人群的平均水准至少低 1.5 SD;非记忆型病例的执行功能或视空间能力损害如画钟测验(Clock Draw Test, CDT)得分比年龄或教育匹配人群的平均水准低 1.0 SD 以上;语言功能损害如言语分类流畅性测验(Verbal Category Fluency Test, VCFT)得分比年龄或教育匹配人群的平均水准低 1.0 SD 以上;认知型病例至少有两项认知领域的损害,分别比年龄和教育匹配人群的平均值低 1.0 SD,其严重程度达不到痴呆标准。

(3)简易精神状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)得分在 24~30 之间。

(4)临床痴呆分级量表(Clinical Dementia Rating, CDR)0.5 分,遗忘型 CDR 量表记忆项得分至少 0.5 分。

(5)总的认知功能充分保存,如 AD 评价量表-认知部分(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog)得分 11~17 分之间。

(6)日常生活活动完好或有非常轻微的损害,如工具性日常生活活动(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)得分大于或等于 16 分。

(7)年龄在 50 岁及以上。

(8)有足够的视觉和听觉分辨力接受神经心理学测试。

(9)良好的整体健康而无其他可能会干扰药物试验的疾病。

(10)知情人(与受试者经常联系,每周平均 10 h 以上)同意监督试验药物的服用,观察副作用事件和陪伴受试者在试验期间就诊。

(11)允许筛选前至少 1 个月内服用的药物包括无明显抗胆碱能副作用和稳定剂量的抗抑郁药(如果患者目前没有抑郁和过去 2 年内没有主要抑郁病史)、雌激素替代疗法以及银杏制剂(允许,但不鼓励)。

(12) aMCI 筛选之前 12 个月内 CT 或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描无感染、梗死或其他局灶性损伤的证据,也无相关临床症状,但允许一个非关键性脑区域的腔隙性梗死且不被认为影响了受试者的认知损害;Hachinski 缺血量表(Hachinski Ischemia Scale, HIS)得分小于或等于 4 分。

3 排除标准

参考文献^[7-9]确立排除标准,具体包括以下几个方面。

(1)任何引起痴呆的神经系统疾病,包括 AD、帕金森病、VaD、亨廷顿病、正常压力脑积水、脑肿瘤、进行性核上性麻痹、癫痫、慢性硬膜下血肿及多发性硬化,有严重头外伤史伴有持续神经功能缺损或已知的脑结构异常。

(2)既往 2 年内患抑郁症,汉密尔顿抑郁评定量表得分大于或等于 12 分(共 17 项,计 52 分),或符合精神疾病诊断与统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) 诊断标准的其他精神疾病。

(3)既往 2 年内有酒精、药物滥用或依赖史 (DSM-IV)。

(4)任何显著的系统性疾病或可能导致难以依从试验设计的不稳定医学情况,包括:既往 5 年内有肿瘤病史(转移性皮肤癌除外);既往有心肌梗死、不稳定或严重心血管病史,包括心绞痛或静止状态下有症状的心衰;临床上显著的阻塞性肺病或哮喘;临床上显著的和或不稳定的胃肠疾病,如胃溃疡或既往 2 年内有活动性或隐匿性胃肠道出血病史;临床上一组筛选测验中有显著性的实验室检验异常(血液学、凝血酶原时间、化学、尿检验、心电图);1 型糖尿病或未控制的糖尿病;未控制的高血压(收缩压大于 170 mmHg 或舒张压大于 100 mmHg);既往 2 年内有临床上显著的肝病、凝血紊乱或维生素 K 缺乏病史。

(5)筛选前 30 d 内使用过药物疗法,包括:中枢性受体阻滞剂、麻醉药、甲基多巴和可乐定;抗帕金森病药物,如筛选前 2 个月内使用过左旋多巴、金刚烷胺、溴麦角环肽、丙基麦角灵和司来吉兰;神经镇静药和麻醉性镇痛剂;苯二氮卓类(地西泮)和巴比妥类药物;短效抗焦虑剂或镇静性睡眠激素的使用每周多于 2 次(注意筛选前 72 h 内不得使用镇静剂);无明显胆碱能副作用的抗抑郁药在剂量改变或起效期;激素;有明显胆碱能或抗胆碱能副作用的药物(如吡啶斯的明、三环抗抑郁药、氯苯甲嗪、奥昔布宁);抗癫痫药(苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平);华法林(茚丙酮香豆素)。

(6)筛选前 30 d 内使用过治疗 AD 或痴呆的任何临床试验药物,例如维生素补充剂(包括维生素 E)、多种维生素、盐酸多奈哌齐、盐酸美金刚以及新近被认可的其他药物疗法。

(7)研究者认为不能依从研究程序的受试者。

4 证候诊断标准

近几年,中医证候被作为 MCI 临床研究对象和中药新药临床适应症,是从传统医学角度防治 MCI 的新途径和新靶点。参考文献^[18-20]确立证候诊断标准。常见证候有脾肾亏虚、气血不足、痰浊蒙窍、瘀血阻络、阴虚阳亢、热毒内盛以及腑滞浊留。根据积分,可能诊断为单一证候,如痰浊证或血瘀证,但更多的是复合证候,如痰瘀互阻和脾肾亏虚等。同一证候下的各个症状分值的高低对所属证候诊断的贡献值,各症状所得分值相加即为该证候的总分,证候最高分为 30 分。7 分为某一证候诊断成立;7~14 分为轻度,15~22 分为中度,23~30 分为重度。

(1)脾肾亏虚:腰酸(3 分),腰酸腿软(4 分),腰脊酸痛(5 分);耳鸣如蝉(2 分),耳聋(3 分),耳轮萎枯或发凉(4 分);大便溏或初硬后溏(2 分),小便失禁(3 分),二便失禁(4 分);手足不温或发凉(1 分),畏寒(2 分);发脱(1 分),齿动(2 分),齿脱(3 分);尿后余沥(2 分),夜尿频多(3 分);性功能减退(1 分),阳痿(2 分);舌尖红(1 分),舌淡(2 分),舌淡、舌边有齿痕(3 分);苔薄白(1 分),苔薄白腻(2 分),苔白而水滑(3 分);脉弱或无力(1 分)。

(2)气血不足:神疲乏力或少气懒言(2 分),语声低怯或咳声无力(3 分),倦怠嗜卧(4 分);稍动即汗(3 分),自汗湿衣(4 分);食少腹胀(1 分),便秘而软(2 分),大便溏或初硬后溏(3 分);肢体瘫软(2 分),午后足肿(2 分),手撒肢冷(4 分);轻微活动即心悸(2 分),安静时常心悸(3 分),怔忡不安(4 分);面唇不华(1 分),面色萎黄(2 分),面唇苍白(3 分);指甲苍白(1 分),指甲苍白变形(2 分);舌淡(2 分),舌淡胖(3 分),舌淡多齿痕或舌体萎缩(5 分);脉沉细或迟缓或脉虚(1 分)。

(3)痰浊蒙窍:表情淡漠或寡言少语(2 分),神情呆滞或反应迟钝(3 分),嗜睡(5 分);口多黏涎(2 分),咯痰或呕吐痰涎(3 分),痰多而黏(4 分),鼾睡痰鸣口中黏涎秽浊(5 分);头昏且重(2 分);体胖臃肿(2 分);面色秽浊如蒙污垢(3 分);舌苔腻(2 分),舌苔腻浊(4 分),舌苔积腐、秽浊(6 分);舌体胖大(3 分),舌体胖大多齿痕(5 分);脉滑(2 分)。

(4)瘀阻脑络:头痛(2 分),头痛痛处不移(3 分),头痛如针刺或炸裂(6 分);口唇紫暗(2 分),口唇及眼睑紫暗(3 分),面色晦暗或眼睑青黑(6 分);指(趾)甲灰暗(3 分),指(趾)甲青紫(5 分);舌下脉络瘀张青紫(3 分),舌质紫暗(5 分),舌有瘀点或瘀斑(7 分),舌青紫(7 分);脉沉弦细(1 分),脉沉弦迟(2 分),脉涩或结代(3 分);附加分如高黏滞

血症(3分)。

(5) 阴虚阳亢:性情急躁(3分),烦躁不安(5分),急躁易怒(7分);颜面微红(2分),颜面潮红(3分);偶尔头晕目眩(3分),有时头晕目眩(4分),经常头晕目眩(5分);偶尔耳鸣(2分),有时耳鸣如潮(3分),经常耳鸣如雷(4分);口苦咽干(1分),目干(2分),目干且胀(3分);肢体麻木(1分),肢体挛急或筋惕肉跳(2分),肢体震颤(3分);舌质红(1分),舌质绛少津(2分);舌苔黄(1分),舌苔黄而少(2分);脉弦或细数(1分)。

(6) 热毒内盛:表情呆滞(2分),双目无神(3分),不识人物(4分);心烦不安(2分),夜间谵妄(3分),言词颠倒或狂躁不宁(4分);面色晦暗(1分),面红微赤(3分);呼吸声高气粗或气促(2分),口气秽臭(3分);发热(2分);口干欲饮(1分),渴喜冷饮(2分),口舌生疮或痔疮肿痛(3分);小便色黄(1分),小便短赤(2分);大便秘结(2分),二便失禁(4分);舌红(3分),舌红而绛(4分);舌苔微黄(2分),舌苔黄厚(4分),舌苔灰黄干燥(4分);脉数大有力或弦数或滑数(2分)。

(7) 腑滞浊留:大便干结(2分),大便干燥如球(4分);大便2或3d未解(3分),大便4或5d未解(5分),大便6d或以上未解(7分);大便不畅或排便时间延长 15 min(3分),排便时间延长 30 min(5分);腹部痞满(2分),腹部胀满(3分),腹胀且痛(4分);食欲减退(2分),食量减半(3分);舌苔厚腻(4分),苔黄厚腻(5分),苔黄厚有芒刺(6分);脉滑或数(1分)。

5 结果检测

5.1 一级结果 AD 或非 AD 痴呆的转化率及其危害比(hazard ratio)^[7,11,21,22]。

5.2 次级结果 (1) 认知:总的认知包括 MMSE、ADAS-cog、CDR(总分及其亚项)或总体衰退量表(Global Deterioration Scale, GDS)^[17,23],单项认知包括 VCFT、波士顿命名测验(Boston Naming Test, BNT)、CDT,以及数字反向测验(Digit Backwards Test, DBT)和迷宫追踪测验(Maze Tracking Test, MTT)等^[11,22,23]; (2) 记忆:如延迟故事回忆(Delayed Story Recall, DSR)、即刻故事回忆(Immediately Story Recall, ISR),或短语回忆测验(Paragraph Recall Test, PRT)等^[22,23]; (3) 机能:如 IADL^[24],或 AD 合作研究 MCI 日常生活活动量表(AD collaborate study-MCI activity of daily living, ADCS-MCI ADL)^[16]。

5.3 补充结果 中医证候(脾肾亏虚、气血不足、痰

蒙清窍、瘀阻脑络、阴虚阳亢、热毒内盛、腑滞浊留)积分减消率及其均值差^[18-20]。

5.4 辅助结果 (1) APOE 4 等位基因:APOE 4 携带状况对痴呆进展率或 AD 转化率的影响以及 APOE 4 携带者中的治疗效果。(2) 血液常规和血液生化:血细胞计数、血尿素氮、血肌酐、游离甲状腺素、促甲状腺素、白蛋白、肝功能、血清维生素 B₁₂、叶酸和钙^[19,25-28]。(3) 推荐的特异性检查:血浆胰岛素、胰岛素降解酶、A 40、A 42、炎症因子、F2-异前列烷以及全脑和海马体积或内侧颞叶体积,及其萎缩的年百分率。

(2007 年 7 月 16 日首都医学发展基金会轻度认知损害联合攻关项目组在北京讨论通过)

REFERENCES

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, *et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56(3): 303-308.
- Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet.* 2000; 355(9199): 225-228.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia.* 2000; 15(3): 93-101.
- Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, *et al.* Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106(3): 148-154.
- Bennett DA. Update on mild cognitive impairment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003; 3(5): 379-384.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58(12): 1985-1992.
- 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(23): 2379-2388.
- Clinical trial: Memory impairment study (mild cognitive impairment study). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00000173>. [Accessed 2007-5-24].
- Clinical trial: Nicotine treatment of mild cognitive impairment (MCI). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00091468?order=1>. [Accessed 2007-5-24].
- 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(6): 714-718.

- 11 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(3): 240-246.
- 12 Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, *et al.* Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med.* 2003; 33(6): 1029-1038.
- 13 Hughes CP, Berg L, Danziger WL, *et al.* A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982; 140: 566-572.
- 14 Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993; 43(11): 2412-2414.
- 15 Pernecky R, Pohl C, Sorg C, *et al.* Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing.* 2006; 35(3): 240-245.
- 16 Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, *et al.* Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol.* 2004; 61(1): 59-66.
- 17 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, *et al.* The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139(9): 1136-1139.
- 18 Tian JZ, Han MX, Wang YY, *et al.* Criteria for the diagnosis, the differentiation of syndrome and the evaluation of efficacy of vascular dementia for research studies. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi.* 2002; 22(5): 329-331. Chinese with abstract in English.
田金洲, 韩明向, 王永炎, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用). *中国老年学杂志.* 2002; 22(5): 329-331.
- 19 Tian JZ. Vascular dementia. Beijing: People's Medical Publishing House. 2003: 586-590. Chinese.
田金洲. 血管性痴呆. 北京: 人民卫生出版社. 2003: 586-590.
- 20 Liu Y, Tian JZ. Research for the correlation between mild cognitive impairment and the syndrome defined by TCM. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi.* 2003; 24(6): 602-604. Chinese.
刘焜, 田金洲. 老年人认知水平与中医证候的相关性研究. *中国老年学杂志.* 2003; 24(6): 602-604.
- 21 Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, *et al.* Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology.* 2002; 59(2): 198-205.
- 22 Clinical trial: Rosiglitazone effects on cognition for adults in later life (RECALL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00242593>. [Accessed 2007-5-31].
- 23 Liu Y, Tian JZ. Reliability of the New Psychometric Test Battery used in the Bristol Memory Disorders Clinic Revised Chinese. *Zhongguo Xin Li Wei Sheng Za Zhi.* 2003; 17(11): 771-773. Chinese with abstract in English.
刘焜, 田金洲. 《Bristol 最新神经心理学量表》中文版的信度评价. *中国心理卫生杂志.* 2003; 17(11): 771-773.
- 24 Tian J, Bucks R, Haworth J, *et al.* Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: statistically significant but not yet clinically useful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(4): 433-438.
- 25 Jack CR Jr, Petersen RC, Grundman M, *et al.* Longitudinal MRI findings from the vitamin E and donepezil treatment study for MCI. *Neurobiol Aging.* 2007 Apr 21; [Epub ahead of print].
- 26 Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, *et al.* Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* 2007; 68(11): 828-836.
- 27 DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, *et al.* Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol.* 2007; 64(1): 108-115.
- 28 Wu JW, Song ZQ, Chen JK, *et al.* Volumetric measurement of hippocampal formation using MRI in the normal Chinese adults. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi.* 1998; 32(4): 220-223. Chinese with abstract in English.
吴建伟, 宋兆祺, 陈君坤, 等. 正常中国成人 MRI 海马结构体积测定. *中华放射学杂志.* 1998; 32(4): 220-223.