

多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病作用机制研究进展

李欣欣 张云云 王滨

【摘要】 多奈哌齐是第 2 代胆碱酯酶抑制剂,对轻中度阿尔茨海默病有较好疗效。近年关于多奈哌齐作用机制的相关研究较为丰富,本文拟就我国阿尔茨海默病诊断与治疗现状和多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病作用机制研究进展进行概述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 哌啶类; 茛菪满类; 综述

Research progress of donepezil for treating mild to moderate Alzheimer's disease

LI Xin-xin¹, ZHANG Yun-yun², WANG Bin²

¹Department of Neurology, ²Department of Geriatrics, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu, China

Corresponding author: WANG Bin (Email: wangbwxry@sohu.com)

【Abstract】 Donepezil is the second generation of cholinesterase inhibitors (ChEIs), which has a good effect on mild to moderate Alzheimer's disease (AD). In recent years, there were a lot of studies on the mechanism of donepezil. This paper mainly introduces the diagnosis and treatment situation of AD in China, and the action mechanism of donepezil in the treatment of mild to moderate AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Piperidines; Indans; Review

This study was supported by Science and Technology Development Foundation Key Project of Nanjing Medical University (No. 2014NJMUZD059).

阿尔茨海默病(AD)是严重威胁老年人群健康和生命质量的神经变性病。随着全球人口老龄化的加剧,阿尔茨海默病病例数日益增多,尤其是发展中国家,据国际阿尔茨海默病协会(ADI)2015年公布的统计数据,目前全球约有 46.80×10^6 例痴呆患者,并以每20年翻倍的速度增长^[1]。阿尔茨海默病临床主要表现为记忆力减退、认知功能障碍、行为异常和社交障碍等。目前,美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗阿尔茨海默病的药物主要有5种,即他克林、利斯的明、多奈哌齐、加兰他敏和美金刚^[2]。本文主要就多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病的作用机制研究进展进行概述。

一、多奈哌齐简介

多奈哌齐是第2代胆碱酯酶抑制剂(ChEIs),化学结构为1-苄基-4-[(5,6-二甲氧基茛菪满-2-基)甲基]哌啶,有效形式分别为原形及其代谢物6-O-去甲多奈哌齐(血浆中含量约占11%),以¹⁴C标记多奈哌齐并测量,约57%经肾脏代谢并排出,14.5%自粪便回收,15%为原形经细胞色素P450系统代谢为多种代谢产物^[3]。此外,血液中原形药约占25%,由于多奈哌齐代谢产物难以透过血-脑屏障,故脑组织中原形药比例达86.9%~93.0%^[4]。多奈哌齐口服吸收好,且不受食物动力学和服药时间的影响,根据病情严重程度和患者耐受程度药物剂量分为5或10 mg/d。任钦等^[5]将65例轻中度阿尔茨海默病患者随机分为3组,分别予多奈哌齐2.50、5.00和10.00 mg/d治疗9个月,2.50 mg/d组患者阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-Cog)和简易智能状态检查量表(MMSE)评分与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),而5.00 mg/d组和10.00 mg/d组患者

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.02.012

基金项目:南京医科大学科技发展基金重点资助项目(项目编号:2014NJMUZD059)

作者单位:214000 南京医科大学附属无锡人民医院神经内科(李欣欣),老年病科(张云云、王滨)

通讯作者:王滨(Email: wangbwxry@sohu.com)

ADAS-Cog 评分低于治疗前(均 $P < 0.05$),其中尤以 10.00 mg/d 组降低得更为明显($P < 0.05$)。Sabbagh 等^[6]的研究结果显示,中重度阿尔茨海默病患者无论性别、年龄、体重和多奈哌齐治疗时间,23 mg/d 组较 10 mg/d 组获得更佳的认识功能改善($P < 0.05$)。

二、多奈哌齐药理学作用

1. 胆碱酯酶抑制作用 多奈哌齐可以剂量依赖性抑制胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解作用,其在脑组织的表达水平是血浆的 6~8 倍^[7],且对脑组织乙酰胆碱酯酶(AChE)的抑制作用强于血浆,持续时间长且无周围神经系统不良反应,可以提高中枢神经系统特别是大脑皮质和基底神经节突触乙酰胆碱表达水平。刘平社^[8]将健康小鼠随机分为对照组和多奈哌齐组,对照组(8 只)予生理盐水 0.20 ml/10 g 灌胃,2 小时后抽取眼静脉血和断头切取脑组织,多奈哌齐组予多奈哌齐 0.20 ml/10 g 灌胃,分别于 0.50、1、2、4、8、12 和 24 小时后(7 个亚组,每组 8 只)抽取眼静脉血和断头切取脑组织,结果显示,与对照组相比,多奈哌齐各亚组全血和血浆乙酰胆碱酯酶活性差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),而多奈哌齐 2 小时亚组脑组织乙酰胆碱酯酶活性降低($P < 0.05$)。2015 年,Stein 等^[9]予以月龄 24 个月小鼠多奈哌齐 1.50 mg/(kg·d)灌胃,以 30 分钟内连续 6 次经微透析探针检测的海马乙酰胆碱平均值作为基础值,连续 14 天后海马乙酰胆碱水平较基础值增加 2~3 倍;同时,左侧大脑半球乙酰胆碱酯酶活性较以 30%葡萄糖溶液灌胃的对照组下降($P = 0.020$)。

2. 神经元保护作用 晚近研究显示,多奈哌齐可以通过增加突触联系以提高神经元之间的信息交流^[10]。Alcantara-Gonzalez 等^[11]予以月龄 10 和 18 个月大鼠多奈哌齐 1 mg/kg 连续 60 天,结果显示,仅月龄 10 个月大鼠腹侧海马锥体神经元和伏隔核中型棘突神经元树突棘数目增加,而无论是月龄 10 个月还是 18 个月大鼠前额叶皮质和背侧海马锥体神经元树突棘数目均显著增加,提示多奈哌齐可有效缓解老龄化导致的神经元树突形态变化。Kotani 等^[12]以 5-溴-2'-脱氧尿苷(BrdU)标记大鼠脑组织分裂细胞,4 周后采用免疫组织化学染色计数海马齿状回 BrdU 阳性细胞数目,多奈哌齐组 BrdU 阳性细胞数目增加,提示多奈哌齐在不影响神经干/祖细胞(NSPCs)增殖和分化的情况下,可以增加海马齿状回新生神经元的存活;多奈哌齐组大鼠海马齿状回磷酸化 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)水平升高,

后者与细胞生存相关,提示多奈哌齐可以通过 CREB 信号转导通路增加海马齿状回新生神经元的存活。阿尔茨海默病患者基底前脑类胆碱能系统在疾病早期极易受累^[13]。多奈哌齐可以增加基底前脑胆碱能神经元集中区域胆碱能表达水平,而基底前脑胆碱能神经元的营养支持依赖神经营养因子(NTF)受体酪氨酸激酶 A(TrkA)介导的神经生长因子。Autio 等^[14]的研究显示,一次性腹腔注射多奈哌齐 3 mg/kg 即可使成年大鼠海马组织受体酪氨酸激酶 A 迅速磷酸化。

3. 减少炎症因子释放 神经退行性变系小胶质细胞介导的神经炎症反应所致,因此,抗感染和免疫抑制治疗可以改变神经退行性变的病理生理学进程。Kim 等^[15]研究显示,多奈哌齐可以显著减少 β -淀粉样蛋白(A β)寡聚体诱导的小胶质细胞炎症因子释放,如前列腺素 E2(PGE2)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和一氧化氮(NO)。Yoshiyama 等^[16]发现,转基因阿尔茨海默病模型大鼠脑组织和脊髓 IL-1 β 和环氧合酶 2(COX-2)表达水平升高,尤其是海马 CA3 区,但经多奈哌齐治疗后 IL-1 β 和环氧合酶 2 水平降低,此外,脾 IL-2 和环氧合酶 2 水平亦降低,提示多奈哌齐不仅可以抑制脑组织炎症反应,还可以抑制全身炎症反应。张翠云和卢祖能^[17]将 86 例诊断明确的阿尔茨海默病患者随机分为对照组和多奈哌齐组,对照组予常规治疗,多奈哌齐组在常规治疗基础上加用多奈哌齐 5 mg/d,12 个月后多奈哌齐组患者血清炎症反应标志物 IL-6($P < 0.01$)、IL-10($P < 0.01$)和肿瘤坏死因子- α ($P = 0.018$)水平均低于对照组。

4. 促能量生成 脑组织能量代谢障碍和线粒体功能障碍被认为是阿尔茨海默病的另一重要治疗靶方向。研究显示,转基因阿尔茨海默病模型小鼠线粒体功能障碍发生于神经炎性斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]形成前^[18-19]。流行病学调查和动物实验也表明能量代谢障碍与认知功能障碍之间存在密切联系^[20-21]。Kim 等^[22]研究显示,多奈哌齐通过活化腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)促进神经元线粒体生物合成和 ATP 生成,同时,多奈哌齐诱导的 AMPK 激活也增加海马神经元突触蛋白水平。

5. 减轻 β -淀粉样蛋白神经毒性 以 A β 沉积为核心的神经炎性斑是阿尔茨海默病的主要神经病理改变,脑脊液 A β 可以作为疾病进展的标志物,其表达水平降低提示脑组织 A β 斑块形成,研究显示,

来源于正常可溶性 A β 肽的 A β 寡聚体被认为最具神经毒性^[23-24], 多奈哌齐可以减轻 A β 沉积导致的神经毒性。由于 α 和 β 分泌酶共同竞争同一底物 β -淀粉样前体蛋白 (APP), 后者既可经 β 分泌酶途径代谢生成 A β , 也可经 α 分泌酶途径代谢不生成 A β , 而生成对神经元有神经营养作用的可溶性 β -淀粉样前体蛋白 α 片段 (sAPP α)^[25]。董根山等^[26]的研究显示, 多奈哌齐可以增强血小板 α 分泌酶活性而降低 β 分泌酶活性。Sarno 等^[27]予阿尔茨海默病患者多奈哌齐 10 mg/d 连续 6 个月, 结果显示, 与治疗前相比, 治疗后血小板淀粉样前体蛋白 β 位点剪切酶-1 (BACE-1) 水平减少 24.3% ($P=0.023$)。Guo 等^[28]的研究显示, APP/早老素-1 (PS-1) 转基因小鼠 β -淀粉样前体蛋白表达水平升高幅度是野生型的 1.50 倍, 而多奈哌齐可以剂量依赖性逆转这种表达变化, 夹心酶联免疫吸附试验 (sandwich ELISA) 显示, APP/PS-1 转基因小鼠经多奈哌齐治疗后不可溶性 A β_{40} ($P<0.05$) 和 A β_{42} ($P<0.01$) 表达水平降低。A β_{42} 活性成分为 A β_{25-35} , 李珂等^[29]以 10 $\mu\text{mol/L}$ A β_{25-35} 干预嗜铬细胞瘤细胞株 PC12, 相差显微镜观察显示, A β 组 PC12 细胞体积缩小、突起回缩和皱缩、外形不规则, 经多奈哌齐预处理 2 小时后, 细胞体积有所增大、突起伸长、外形较规则, 且细胞存活率和增殖率增加 ($P<0.01$), 细胞凋亡率降低 (71.3% 对 90.1%, $P<0.05$), 表明多奈哌齐可以减轻 A β_{25-35} 导致的 PC12 细胞凋亡和损伤, 发挥神经元保护作用, 这一作用机制主要是激活蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 活性以对抗 A β_{42} 神经毒性, 抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 活性和激活烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR)^[30]。此外, 多奈哌齐还可抑制 A β 而阻断糖原合成酶-3 β 表达上调, 使 tau 蛋白磷酸化减少, 进一步发挥神经元保护作用^[31]。

6. 改善脑血流量 多奈哌齐可以使脑血流量 (CBF) 增加, Staff 等^[32]采用 ^{99m}Tc^m-六甲基丙二基胺胍 (^{99m}Tc^m-HMPAO) SPECT 显像对 12 例阿尔茨海默病患者服用多奈哌齐前后的局部脑血流量 (rCBF) 进行检测, 结果显示, 治疗后全脑血流量增加 ($P=0.040$)。Shimizu 等^[33]将 75 例阿尔茨海默病患者随机分为 3 组, 予多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏治疗 12 个月, 发现 3 组患者局部脑血流量均增加 ($P<0.05$), 尤以额极显著, 其中多奈哌齐组额极和大脑沟回表面局部脑血流量增加得更显著 ($P<0.005$)。

7. 增强眶额皮质网络功能连接 fMRI 是一种

新型研究脑功能的方法, 逐渐应用于高级神经生理学与大脑皮质之间功能连接的研究。Griffanti 等^[34]采用静息态 fMRI 研究 18 例阿尔茨海默病患者多奈哌齐治疗前后 (12 周) 脑网络变化, 结果显示, 眶额皮质网络是唯一改变的脑网络, 包括内侧前额叶皮质 (mPFC) 的前扣带回、楔前叶、后扣带回以及背外侧前额叶皮质 (DLPFC), 且蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评分与眶额皮质网络功能连接呈正相关, MoCA 评分升高、功能连接增强。

三、小结

阿尔茨海默病患者海马和新皮质胆碱乙酰转移酶和乙酰胆碱水平显著降低, 引起大脑皮质胆碱能神经递质功能紊乱, 并以神经炎症斑和神经原纤维缠结为主要病理改变。多奈哌齐可以抑制乙酰胆碱酯酶活性, 升高脑组织乙酰胆碱水平, 同时通过减轻 A β 神经毒性和减少炎症因子释放, 进一步发挥神经元保护作用。多奈哌齐还可以增加脑血流量和能量生成, 促进眶额皮质网络功能连接, 达到改善患者认知功能作用。多奈哌齐抑制胆碱酯酶活性是其经典作用机制, 治疗轻中度阿尔茨海默病效果显著, 其他作用机制尚待进一步研究。

阿尔茨海默病是起病隐匿的进行性加重的神经变性病。彭丹涛和于普林^[35]对我国阿尔茨海默病患者的诊断与治疗现状进行研究, 发现约 87% 患者因记忆力减退就诊, 出现症状至明确诊断时间为 3~21 个月、平均 (14.40 \pm 0.30) 个月, 诊断时痴呆程度为轻度 34%、中度 47%、重度 19%。阿尔茨海默病是中老年人群病残或产生生活依赖的主要原因之一, 及时治疗对延缓疾病进展和减轻家庭负担以及对患者生理、心理和社会经济有至关重要的影响。多奈哌齐较少产生恶心、呕吐等不良反应, 每日仅需服药一次, 患者依从性较好。长期服用多奈哌齐可以使患者保持一定的认知功能和日常生活活动能力, 对于减轻家庭和社会负担是可行且有效的方法, 可以作为阿尔茨海默病的首选治疗药物。

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2015: the global impact of dementia, 2015[2016-06-17]. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
- [2] Wang CY. Officially approved drugs for treating Alzheimer's disease. Guo Wai Yi Xue (Lao Nian Yi Xue Fen Ce), 2009, 30: 52-56. [汪春运. 美国官方批准的阿尔茨海默病药物治疗. 国外医学(老年医学分册), 2009, 30:52-56.]
- [3] Fu HY, Liu Q, Sun Y. Donepezil: a new drug for treating Alzheimer's disease. Yao Wu Bu Liang Fan Ying Za Zhi, 2002,

- 4:35-37.[傅宏义,刘倩,孙艳.多奈哌齐——阿尔茨海默病治疗新药.药物不良反应杂志,2002,4:35-37.]
- [4] Wu W, Zhang Y, Ge Q, Fu RQ. The second generation of cholinesterase inhibitors donepezil pharmacological action and clinical application. *Zhongguo Yao Fang*, 2003, 14:310-312.[吴畏,张艺,葛勤,傅若秋.第二代胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐的药理作用及临床应用.中国药房,2003,14:310-312.]
- [5] Ren Q, Rong LH, Tao YH. Intervention study of different doses donepezil on cognitive function in patients with AD. *Zhongguo Sheng Hua Yao Wu Za Zhi*, 2015, 35:145-147.[任钦,戎立辉,陶云海.不同剂量多奈哌齐对AD患者认知功能的干预作用研究.中国生化药物杂志,2015,35:145-147.]
- [6] Sabbagh M, Cummings J, Christensen D, Doody R, Farlow M, Liu L, Mackell J, Fain R. Evaluating the cognitive effects of donepezil 23 mg/d in moderate and severe Alzheimer's disease: analysis of effects of baseline features on treatment response. *BMC Geriatrics*, 2013, 13:56.
- [7] Ogura H, Kosasa T, Arakis S, Yamanishi Y. Pharmacological properties of donepezil hydrochloride (Aricept), a drug for Alzheimer's disease. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2000, 115:45-51.
- [8] Liu PS. Effect of donepezil against acetylcholinesterase activity in brain and blood. *Shi Jie Lin Chuang Yao Wu*, 2012, 33:92-95.[刘平社.多奈哌齐对脑组织及血液中乙酰胆碱酯酶活性的影响.世界临床药物,2012,33:92-95.]
- [9] Stein C, Hopfeld J, Lau H, Klein J. Effects of ginkgo biloba extract EGb 761, donepezil and their combination on central cholinergic function in aged rats. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18: 634-646.
- [10] Ginestet L, Ferrario JE, Raisman-Vozari R, Hirsch EC, Debeir T. Donepezil induces a cholinergic sprouting in basocortical degeneration. *J Neurochem*, 2007, 102:434-440.
- [11] Alcantara-Gonzalez F, Juarez I, Solis O, Martinez-Tellez I, Camacho-Abrego I, Masliah E, Mena R, Flores G. Enhanced dendritic spine number of neurons of the prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in old rats after chronic donepezil administration. *Synapse*, 2010, 64:786-793.
- [12] Kotani S, Yamauchi T, Teramoto T, Ogura H. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, enhances adult hippocampal neurogenesis. *Chem Biol Interact*, 2008, 175:227-230.
- [13] Li MQ, Zhang WW, Chen T, Liu L. Evaluation of medication treatment for Alzheimer's disease on clinical evidence. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:192-197.[李梦秋,张文武,陈涛,刘凌.阿尔茨海默病药物治疗临床证据评价.中国现代神经疾病杂志,2014,14:192-197.]
- [14] Autio H, Mätlik K, Rantamäki T, Lindemann L, Hoener MC, Chao M, Arumäe U, Castrén E. Acetylcholinesterase inhibitors rapidly activate Trk neurotrophin receptors in the mouse hippocampus. *Neuropharmacology*, 2011, 61:1291-1296.
- [15] Kim HG, Moon M, Choi JG, Park G, Kim AJ, Hur J, Lee KT, Oh MS. Donepezil inhibits the amyloid-beta oligomer-induced microglial activation in vitro and in vivo. *Neurotoxicology*, 2014, 40:23-32.
- [16] Yoshiyama Y, Kojima A, Ishikawa C, Arai K. Anti-inflammatory action of donepezil ameliorates tau pathology, synaptic loss, and neurodegeneration in a tauopathy mouse model. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22:295-306.
- [17] Zhang CY, Lu ZN. Effects evaluation and clinical significance of donepezil treatment for Alzheimer's disease. *Zhongguo Lin Chuang Bao Jian Za Zhi*, 2015, 18:601-603.[张翠云,卢祖能.多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的效果评价与临床意义.中国临床保健杂志,2015,18:601-603.]
- [18] Du H, Guo L, Yan S, Sosunov AA, McKhann GM, Yan SS. Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 18670-18675.
- [19] Yao J, Irwin RW, Zhao LQ, Nilsen J, Hamilton RT, Brinton RD. Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:14670-14675.
- [20] Kim E, Cho MH, Cha KR, Park JS, Ahn CW, Oh BH, Kim CH. Interactive effect of central obesity and hypertension on cognitive function in older out-patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2008, 25:1440-1446.
- [21] Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*, 2010, 67:505-512.
- [22] Kim E, Park M, Jeong J, Kim H, Lee SK, Lee E, Oh BH, Namkoong K. Cholinesterase inhibitor donepezil increases mitochondrial biogenesis through AMP-activated protein kinase in the hippocampus. *Neuropsychobiology*, 2016, 73:81-91.
- [23] Zhang Y. Immunotherapy of Alzheimer's disease: enlightenment to neurodegenerative diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:274-276.[张莹.阿尔茨海默病免疫治疗:对攻克神经变性疾病的一点启示.中国现代神经疾病杂志,2014,14:274-276.]
- [24] Sabharwal P, Wisniewski T. Novel immunological approaches for the treatment of Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:139-151.[Sabharwal P, Wisniewski T.阿尔茨海默病新型免疫治疗方法.中国现代神经疾病杂志,2014,14:139-151.]
- [25] Neve RL. A new wrestler in the battle between alpha- and beta-secretases for cleavage of APP. *Trends Neurosci*, 2003, 26:461-463.
- [26] Dong GS, Li X, Jiang QH, Yang HQ. Effects of donepezil treatment on platelets alpha and beta secretase activities in Alzheimer's disease patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91:3341-3345.[董根山,李学,蒋秋焕,杨红旗.多奈哌齐治疗阿尔茨海默病对患者血小板 α 和 β 分泌酶活性的影响.中华医学杂志,2011,91:3341-3345.]
- [27] Sarno TA, Talib LL, Joaquim HP, Bram JM, Gattaz WF, Forlenza OV. Protein expression of BACE1 is downregulated by donepezil in Alzheimer's disease platelets. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55:1445-1451.
- [28] Guo HB, Cheng YF, Wu JG, Wang CM, Wang HT, Zhang C, Qiu ZK, Xu JP. Donepezil improves learning and memory deficits in APP/PS1 mice by inhibition of microglial activation. *Neuroscience*, 2015, 290:530-542.
- [29] Li K, Wan Q, Yu YX, Wei D, Li L. Protection of donepezil to against PC12 cell injury induced by amyloid beta protein. *Zhongguo Lin Chuang Kang Fu*, 2004, 8:74-75.[李珂,万琪,俞英欣,魏东,李力.多奈哌齐对 β 淀粉样蛋白诱导PC12细胞损伤的保护作用.中国临床康复,2004,8:74-75.]
- [30] Noh MY, Koh SH, Kim SM, Maurice T, Ku SK, Kim SH. Neuroprotective effects of donepezil against Abeta42-induced neuronal toxicity are mediated through not only enhancing PP2A activity but also regulating GSK-3beta and nAChRs activity. *J Neurochem*, 2013, 127:562-574.
- [31] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 2005, 352:2379-2388.
- [32] Staff RT, Gemmell HG, Shanks MF, Murray AD, Venneri A. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving donepezil therapy. *Nucl Med Commun*, 2000,

- 21:37-41.
- [33] Shimizu S, Kanetaka H, Hirose D, Sakurai H, Hanyu H. Differential effects of acetylcholinesterase inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow changes in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, and open-label trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2015, 5:135-146.
- [34] Griffanti L, Wilcock GK, Voets N, Bonifacio G, Mackay CE, Jenkinson M, Zamboni G. Donepezil enhances frontal functional connectivity in Alzheimer's disease: a pilot study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2016, 6:518-528.
- [35] Peng DT, Yu PL. A survey of the consultative status of patients with Alzheimer disease and the efficacy and safety of donepezil treatment. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2010, 29:691-693. [彭丹涛, 于普林. 阿尔茨海默病患者就诊状况及多奈哌齐治疗效果的调查. *中华老年医学杂志*, 2010, 29:691-693.]
- (收稿日期:2016-12-28)

第 17 次中国脑血管病大会 2017' 通知

由中华医学会、中华医学会儿科学分会主办,中华医学会儿科学分会脑血管病学组、福建省医学会神经病学分会、厦门市医学会承办的第 17 次中国脑血管病大会 2017' 拟定于 2017 年 4 月 6-8 日在福建省厦门市召开。届时将邀请国内外著名脑血管病专家和神经病学临床专家莅临指导并进行专题讲座和参与各种形式的学术活动。会议内容包括:脑血管病基础研究,脑血管病病因学与病理学研究,脑血管病一二级预防,脑血管病影像学诊断与评价,缺血性脑血管病急性期治疗,出血性脑血管病诊断与治疗,血管内介入诊断与治疗新进展,脑静脉系统血栓形成诊断与治疗,少见脑血管病诊断与治疗,脑血管病康复治疗与研究,重症脑血管病,脑血管病护理学,脑血管病转化医学研究,精准医学在脑血管病的应用,复杂疑难脑血管病病例讨论,最新指南解读。欢迎全国神经科同道积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 脑血管病流行病学研究;脑血管病危险因素研究;脑血管病遗传学研究;脑血管病一二级预防;脑血管病病因、发病机制与病理学研究;脑血管病诊断与评价;神经血管影像学;脑血管病急救及组织管理体系;短暂性脑缺血发作;脑梗死、脑出血、蛛网膜下隙出血、脑静脉系统血栓形成、少见脑血管病、血管性认知损害与痴呆、脑卒中后抑郁;神经血管介入;脑血管病外科治疗;重症脑血管病与神经重症监护;脑血管病并发症;脑血管病护理学;脑血管病康复治疗与研究;脑血管病与转化医学;精准医学与脑血管病;脑血管病的规范化诊断与治疗。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要 1 份,字数 800~1000 字。请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题(40 字以内)下注明作者姓名(前 5 位作者,多于 5 位以“等”表示)、工作单位、邮政编码、联系方式及 Email 地址。入选论文均将刊登于此次论文汇编中,并推荐至相关脑血管病杂志专刊发表。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录官方网站 www.cmaccvd.org 进行在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街 42 号 226 室中华医学会学术会务部。邮编:100710。联系人:陈华雷。联系电话:(010)89292552 转 816,18600959473。Email:cmaccvd@cma.org.cn。详情请登录会议网址:www.cmaccvd.org。

中华医学会儿科学分会第 11 次全国神经肌肉病学术会议通知

由中华医学会、中华医学会儿科学分会主办,中华医学会儿科学分会神经肌肉病学组和肌电图及临床神经生理学组联合承办的中华医学会儿科学分会第 11 次全国神经肌肉病学术会议拟定于 2017 年 5 月 4-6 日在湖南省长沙市召开。

中华医学会儿科学分会全国神经肌肉病学术会议是国内周围神经和肌肉病领域最高水平的学术会议,每两年召开一次。届时将邀请来自全国各地的周围神经病和肌肉病专家与神经内科及相关学科同道共同研讨周围神经病与肌肉病的基础与临床研究进展,介绍最新研究成果,推广诊断与治疗新技术和新方法。会议期间还将举行神经肌肉病理讨论会,对全国同行提供的复杂病例进行分析讨论。本次会议将以周围神经病与肌肉病的规范治疗和处理为重点,突出神经肌肉病和神经电生理学等方面的研究进展和疑难病例的诊断与治疗策略,基础与临床结合、广度与深度并重。热忱欢迎全国同道积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 神经肌肉病以及肌电图及临床神经生理学基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文中文摘要 1 份,字数 800~1000 字。请按照背景与目的(200 字以内)、材料与方法(300 字以内)、结果(400 字以内)和结论(100 字以内)四部分格式书写,并于文题(40 字以内)下注明作者姓名(前 5 位作者,多于 5 位以“等”表示)、工作单位(注明第一作者或通讯作者)、邮政编码、联系方式及 Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录官方网站 www.cmancn.org.cn 进行在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街 42 号 226 室中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦。联系电话:(010)85158559。Email:zhangyue@cma.org.cn。详情请登录会议官方网站:www.cmancn.org.cn。