

# 痴呆行为和精神症状的诊断与治疗现状

朱银伟 徐俊 张颖冬

【关键词】 痴呆； 行为症状； 精神病； 抗精神病药； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.010

老龄化社会的到来使痴呆成为神经精神科及老年科最为常见的问题之一<sup>[1]</sup>。尽管早在 1906 年, Alzheimer 医师即已指出, 精神症状是痴呆的常见伴随症状, 但长期以来尚缺乏统一的描述和定义。至 1996 年, 国际老年精神病学协会 (IPA) 统一用痴呆行为和精神症状 (BPSD) 来定义“痴呆患者经常出现的紊乱的感知、思维、心境和行为症状”<sup>[2]</sup>, 反映出对这组症状的重视和关注。随着近 10 年来非典型抗精神病药物在伴精神症状的痴呆患者中的广泛应用, 如何掌握循证医学证据, 严格掌握适应证, 权衡潜在风险与受益, 有效缓解和改善痴呆行为和精神症状, 从而改善患者生活质量, 减轻照料者负担 (CB), 延长患者生存期, 是临床工作者关注的热点。本文将对痴呆行为和精神症状的分型与产生机制、常用临床评价量表研究及药物试验进展进行简要综述。

## 一、痴呆行为和精神症状的临床分型和病理学机制

痴呆患者的痴呆行为和精神症状总发生率为 70%~90%。其临床表现包括幻觉、妄想、错认、抑郁、类躁狂、激越、无目的漫游、徘徊、躯体和言语性攻击、喊叫、大小便失禁及睡眠障碍等。可以分为易激惹和攻击性、精神病性症状 (幻觉、无端猜疑)、抑郁症状和谵妄共 4 种类型。痴呆行为和精神症状中的许多症状是以认知损害为基础的, 例如被窃妄想多见于记忆障碍者, 忘记将物品放置何处而继发出现; 因人物定向障碍, 不认识家人或配偶, 而认为他们是骗子, 是冒名顶替者。(1)妄想: 40% 阿尔茨海默病患者在整个病程中都存在妄想症状, 可以原发

也可以继发, 但较精神分裂症患者的妄想形式简单。以被害妄想居首位, 其次为被窃、嫉妒及夸大妄想。其他常见的妄想症状还包括被遗弃妄想、配偶是冒名顶替者、住所不是自己家等。有研究显示, 伴妄想症状的阿尔茨海默病患者注意力相对完好, 但语言能力 (命名) 较差<sup>[3]</sup>。(2)幻觉: 幻视是路易体痴呆 (DLB) 的重要临床表现之一, 多数路易体痴呆患者都存在真性幻视, 幻觉形象往往鲜明生动。幻觉对象多为熟悉的人或动物, 这些幻觉形象通常是活动的、会说话或发出声音的, 偶尔幻觉形象也可扭曲变形。视力欠佳患者的幻视似乎更为常见, 视力症状改善后, 幻觉有时会有所改善。部分患者可出现视错觉。患者对幻视多无自知力。在存在幻视的患者中, 约半数伴妄想, 通常表现为被害妄想。幻听多伴随于幻视, 幻听的内容一般不清晰。其他感官的幻觉则十分少见。约 80% 路易体痴呆患者存在持续性幻视, 此为临床诊断的重要指标。幻视在其他痴呆患者中相对少见, 阿尔茨海默病患者幻视出现率较低, 为 7%~49%。一般而言, 阿尔茨海默病患者的幻视十分短暂, 且较少对患者的情感和行为产生明显影响。早老素-1 (PS-1) 和 5-羟色胺受体 (5-HT<sub>2</sub>) 基因多态性与幻视和幻听有关, 且具有协同效应。(3)身份识别错误: 一般认为, 痴呆患者的身份识别错误具有特殊性, 是认知损害所致, 占痴呆患者的 23%~50%。主要表现为不能从面容辨认人物, 将自己的妻子错认为母亲, 甚至不认识镜中的自己; 其机制可能涉及顶叶病变<sup>[4]</sup>。亦有研究提示, 与海马 CA1 区神经元数目减少有关。(4)抑郁症状: 是痴呆行为和精神症状最复杂也是最常见的表现。抑郁症状常发生于阿尔茨海默病的早期, 例如心烦、哭泣、食欲减退、活动减少、睡眠障碍、自我评价降低等, 但自杀观念和和行为少见。有研究显示, 抑郁症状与去甲肾上腺素 (NA)、5-羟

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 30700248); 2007 年度人事部留学人员科技活动项目

作者单位: 210029 南京医科大学附属脑科医院神经内科

通信作者: 徐俊 (Email: neurojun@126.com)

色胺(5-HT)及多巴胺能神经递质有关,提示抗抑郁药物有效。焦虑、激越和坐卧不安则多见于阿尔茨海默病后期,患者表现为到处走动,无目的地四处搜索。(5)躁狂:痴呆患者较少发生躁狂症状,可能与额叶病变有关。5-羟色胺转运体启动子区的基因多态性已被认为与阿尔茨海默病患者的攻击行为有关<sup>[5]</sup>。(6)淡漠和退缩:情感淡漠常见于额叶或皮质下损害性痴呆,例如亨廷顿病(HD)和帕金森病(PD)。当患者语言能力、视空间能力、听力、视力损害时,可以表现为退缩、孤独,社会活动少,回避与人交往。(7)人格改变:人格改变易发生于额颞叶痴呆综合征的早期,表现为固执、偏激、自私、依赖性,对亲人漠不关心,情绪不稳,易激惹,因小事而暴怒,无故打骂家人,缺乏羞耻感,本能活动亢进等。(8)行为症状:痴呆患者常见的行为症状包括不停地徘徊、无目的的漫游、语言攻击、暴力行为、不适当性行为、哭泣、喊叫、夜不能眠及大小便失禁等。

## 二、痴呆行为和精神症状的病理改变

典型的阿尔茨海默病病理改变[如神经原纤维缠结(NFTs)]的特征性进展分布形式与痴呆行为和精神症状有关。阿尔茨海默病早期,主要侵犯内皮质到海马结构,至晚期,新皮质亦可受到侵犯。阴性症状(如淡漠)在阿尔茨海默病确诊之前即可以出现,阳性症状(如激惹)则通常出现于痴呆晚期认知损害出现后,或神经原纤维缠结侵犯新皮质时。出现精神症状的阿尔茨海默病患者其新皮质中神经原纤维缠结密度是其他无精神症状者的2~3倍,存在于额叶中部、颞叶前1/3部或顶叶下部<sup>[6]</sup>。神经功能成像研究发现,可疑阿尔茨海默病患者的精神症状与前额叶、左侧额颞叶、右侧顶叶新陈代谢减弱有关<sup>[7]</sup>;而且中缝背核神经元数目减少与幻觉或错觉有关。据文献报道,易激惹的阿尔茨海默病患者其眶额叶皮质神经原纤维缠结密度较高<sup>[8]</sup>,而SPECT检查亦证实具有攻击行为的阿尔茨海默病患者左侧前额叶皮质灌注不足<sup>[9]</sup>。同样,非阿尔茨海默痴呆的病理改变部位似乎也与行为症状有关,例如,业已证实,杏仁核和海马旁回皮质的路易小体(LB)密度与重度幻觉关系密切<sup>[10]</sup>。

## 三、痴呆行为和精神症状的评价

针对痴呆,众多评价量表和诊断标准均侧重于对痴呆患者认知功能及其严重程度的评价,较少涉及痴呆行为和精神症状。直至近10年,由于痴呆患者的痴呆行为和精神症状日益受到重视,相继制订

了一些痴呆行为和精神症状的评价工具。(1)神经精神科问卷(NPI):共有12项常见的痴呆行为和精神症状评价项目,包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、淡漠、欣快、烦躁、脱抑制行为、异常动作、夜间行为紊乱及饮食异常。该问卷是根据对照料者的一系列提问进行评分,既要评价症状的发生频率,也要评价病情的严重程度。其中,病情严重程度按照3级进行评分,即轻、中、重度分别评分1、2、3分;症状发生频率按照4级评分。另外,该问卷还同时要求评价照料者的心理负担,按照6级进行评分。(2)Cohen-Mansfield激越问卷(CMAI):系1996年由Cohen-Mansfield等编制,主要评价患者的激越行为,共评价29项与激越相关的行为症状的发生频率,评价时间是过去的2周,按照7级进行评分。国内研究显示其中文版本的信度和效度良好<sup>[11]</sup>。(3)阿尔茨海默病病理行为评价量表(BEHAVE-AD):为一比较简短的量表,包括症状评价和总体评价两部分,由Reisberg等1987年编制。其症状部分共包含25项,归为7类,即偏执和妄想、幻觉、攻击、活动异常、昼夜节律紊乱、情感障碍、焦虑和恐惧;总体部分评价痴呆行为和精神症状的严重程度。目前已在全球范围广泛应用。国内已对其进行了中文版本的信度与效度研究,重测信度为0.960,与痴呆行为和精神症状的平行效度为0.475<sup>[12]</sup>。(4)加利福尼亚痴呆行为问卷(CDBQ):由Victoroff主持制订,是用于评价照料者负担的量表,可以全面评价痴呆患者的行为障碍,共有81项<sup>[13]</sup>。中文版本信度与效度研究结果显示,其内部一致性为0.780~0.890,与痴呆行为和精神症状的平行效度为0.360。

## 四、痴呆行为和精神症状的治疗

痴呆行为和精神症状的干预措施分为药物治疗及非药物行为和心理干预。治疗药物包括抗抑郁药、抗精神病药、抗惊厥药、抗焦虑药、胆碱酯酶抑制剂(ChEI)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断剂等。临床应用最为广泛的是非典型抗精神病药物,最近由于普遍对非典型抗精神病药物的安全性存在质疑,开始转而关注传统用于治疗认知功能障碍的药物,例如美金刚和胆碱酯酶抑制剂。

1. 改善认知功能的药物对痴呆行为和精神症状的作用 Grossberg等<sup>[14]</sup>在对1992年1月-2008年10月进行的3项双盲安慰剂对照临床试验进行Meta分析后指出,美金刚除对认知损害和日常生活活动能力(ADL)障碍有效外,还可以延缓或减轻中至重

度阿尔茨海默病患者的精神行为症状,主要针对的症状为激惹、攻击行为、情绪不稳定。Trinh 等<sup>[15]</sup> 2008 年发表于 *JAMA* 的 Meta 分析共纳入 29 项符合随机对照临床试验条件的研究,其中 16 项评价神经精神症状预后指标,14 项终点为功能预后指标,结果显示,对社区轻至中度阿尔茨海默病患者行胆碱酯酶抑制剂治疗,可缓解神经精神症状并减轻功能障碍;在神经精神症状方面,经胆碱酯酶抑制剂治疗后,神经精神科问卷获益虽小但具有统计学意义,且阿尔茨海默病评价量表(ADAS)——非认知分量表亦呈获益趋势;神经功能方面,胆碱酯酶抑制剂对工具性日常生活活动能力(IADL)评价也同样获得具有统计学意义的收益,基本日常生活活动能力(BADL)评价也呈获益趋势。各种胆碱酯酶抑制剂的临床有益作用均相似。Campbell 等<sup>[16]</sup>对 9 项应用胆碱酯酶抑制剂治疗痴呆的随机对照临床试验进行 Meta 分析显示,经 3~12 个月的治疗,痴呆患者 NPI 评分呈正性提高,与安慰剂组比较,NPI 评分的标准均数差(SMD)为 0.100,加权均数差(WMD)为 1.380。胆碱酯酶抑制剂加兰他敏(galantamine)可显著改善妄想、偏执、昼夜节律紊乱、焦虑及恐惧等症状<sup>[17]</sup>。然而,如何衡量这些试验成果的临床意义及其数据上的提高是否真正达到明显缓解患者症状和照料者负担的目的,尚不明确。由此可见,无论美金刚还是胆碱酯酶抑制剂对患者的痴呆行为和精神症状均有一定效果,但从数据分析看,这些主要用于改善认知功能的药物可能仅限于对轻度精神行为症状的治疗。对于重度痴呆行为和症状患者,更倾向于抗精神病药物的治疗。

2. 抗精神病药物治疗痴呆行为和精神症状的研究 典型的抗精神病药物于 20 世纪 50 年代获得精神分裂症适应证后,即广泛用于治疗痴呆行为和精神症状。主要通过与多巴胺 D<sub>2</sub>受体高亲和力相结合而发挥药理学作用。至 20 世纪 60~80 年代后期,为数不多的临床试验主要集中于观察氟哌啶醇和甲硫达嗪的治疗效果,其共同特征是样本量小且缺乏权威性。结果显示,非典型抗精神病药物较安慰剂具有 18%~40% 的优势,但主要是对攻击行为的控制,对痴呆行为和精神症状等其他精神行为症状改善不明显。非典型抗精神病药物于 1990 年后陆续获得许可上市,并被美国食品与药品管理局(FDA)批准专门用于治疗精神分裂症。第 2 代抗精

神病药物的疗效增强和锥体外系症状发生率降低,是由于其与 5-羟色胺 2/多巴胺 D<sub>2</sub>(5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>)受体的高结合性,其在锥体外系症状和迟发型运动障碍方面的突出优势而成为治疗痴呆行为和精神症状的新标准<sup>[18]</sup>。20 世纪 90 年代后期,非典型抗精神病药物约占痴呆抗精神病药物处方的 80%<sup>[19]</sup>。迄今,共有 22 项随机安慰剂对照临床试验用于调查非典型抗精神病药物治疗痴呆行为和精神症状的疗效,其中有 3 项试验纳入的研究对象为阿尔茨海默病、血管性痴呆(VaD)或混合性痴呆(MD)患者,与安慰剂比较,剂量为 1 mg/d 或 2 mg/d 的利培酮治疗 12 周对精神症状和攻击行为改善明显<sup>[20]</sup>。两项分别观察奥氮平治疗轻至中度阿尔茨海默病患者的随机对照临床试验结果均显示,奥氮平 5~10 mg/d 治疗 10 周或 6 周,可以显著改善患者的行为症状、精神症状和攻击行为<sup>[21]</sup>。而最近开展的一项针对中至重度伴精神症状的阿尔茨海默病患者的随机对照临床试验显示,接受奥氮平 2.50~10.00 mg/d、利培酮 0.50~2.00 mg/d 治疗的患者,其痴呆行为和精神症状的改善效果相似,但因不良反应而退出试验的比例较高<sup>[22]</sup>。给予重度痴呆患者为期 10 周的喹硫平(200 mg/d)的随机对照临床试验显示,患者对激惹有效且耐受性良好<sup>[23]</sup>;但也有随机对照临床试验结果显示,喹硫平控制痴呆和帕金森病患者痴呆行为和症状的疗效与安慰剂无差异<sup>[24]</sup>。一项单纯随机双盲安慰剂对照临床试验已经对阿立哌唑治疗阿尔茨海默病和精神病的疗效和安全性进行调查,为期 10 周,平均剂量为 10 mg/d 的阿立哌唑与安慰剂相比,似乎对控制错觉和幻觉无明显优势,但是耐受性良好<sup>[25]</sup>。最近,抗精神病药物治疗阿尔茨海默病的大型临床试验结果已经公布,受试对象为合并攻击行为、易激惹症状等精神症状的门诊阿尔茨海默病患者,发现平均剂量为 5.50 mg 的奥氮平(1 次/d)和 1.00 mg 利培酮(1 次/d)治疗痴呆行为和精神症状的效果相等,且优于安慰剂和平均剂量为 56.50 mg 的喹硫平(1 次/d)<sup>[26]</sup>。然而,这些效果仅在那些对这些药物有良好耐受性且完成试验的患者中作用明显。类似的治疗中断率在不同的试验组中均有报道。然而,患者停用抗精神病药物的主要原因是药物不良反应,而停用安慰剂则主要是由于缺乏疗效。提示:抗精神病药物治疗痴呆行为和症状潜在的不良反应可能比获得的疗效更加明显。Ballard 和 Waite<sup>[27]</sup>对现有的随机对照试验进

行 Meta 分析, 16 项试验中仅选择发表于核心期刊的 6 项试验, 结果显示, 奥氮平和利培酮均可减轻激惹症状, 而利培酮还可同时缓解精神症状, 但非典型抗精神病药物导致的锥体外系反应和脑血管事件风险比疗效更明显。提示: 由于药物不良反应风险增加, 非典型抗精神病药物并不适宜作为伴痴呆行为和症状的痴呆患者的常规治疗, 应限于用于那些症状较重且其他药物治疗效果欠佳者。对 15 项非典型抗精神病药物治疗痴呆的随机对照临床试验的 Meta 分析显示, 与安慰剂比较, 非典型抗精神病药物导致的各种原因的病死率增加 65%<sup>[28]</sup>。晚近发表的一项大样本回顾性队列研究结果显示, 与非典型抗精神病药物相比, 经典抗精神病药物引起的病死率增加 40%, 故不会替代非典型抗精神病药物用于治疗痴呆行为和症状<sup>[29]</sup>。因此, 2005 年 4 月美国食品与药品管理局要求这些药物的生产商在其标签上增加一个黑框警告以提示风险, 还强调指出: 目前尚无一种非典型抗精神病药物被批准用于治疗痴呆行为和症状。该警告也同样适用于经典抗精神病药物。新近开展的抗精神病药物治疗阿尔茨海默病临床试验 (CATIE-AD) 阶段性试验的样本例数为 421 例, 为期 12 周, 第 1 阶段研究结果显示, 抗精神病药物改善总体印象、激惹、多疑的效果优于安慰剂<sup>[30]</sup>, 但抗精神病药物费用高且质量调整寿命年 (QALYs) 无改变<sup>[31]</sup>。最近, *Psychiatric Services* 报道: 非典型抗精神病药物和安慰剂治疗阿尔茨海默病患者的神经精神症状无明显差异<sup>[32]</sup>。抗精神病药物用于治疗阿尔茨海默病患者中非适应证患者相当普遍, 但缺乏充足的科学证据支持, 故应用这些药物于非适应证患者时, 需仔细衡量风险与可能的获益。

3. 痴呆行为和症状的非药物干预 非药物干预被认为是治疗痴呆患者轻度痴呆行为和症状的一线选择。其基本原则是<sup>[33]</sup>: 在开始任何干预措施之前, 先排除或治疗可能存在的会导致痴呆行为和症状的原因, 其次不断调整和改变措施以解决患者的痴呆行为和症状, 这些措施需个体化, 从而达到最佳效果。(1) 环境干预: 由于痴呆患者不再具有适应性能力, 环境设计必须适应此类患者的特殊需要。理想的环境应是无压力、固定且熟悉。如果环境有压力, 则可导致或加重患者的痴呆行为和症状。例如, 为痴呆患者提供一个“低应激”的环境, 柔和的光线和颜色, 使用地毯以

吸收声音, 辅以轻柔的音乐。反之, 室内较多镜子, 声音过大的电话铃声, 频繁地重新布置房间都将是加重患者痴呆行为和症状的原因。(2) 时序环境: 对痴呆患者而言, 尽可能维持日常生活活动能力十分重要, 而不熟悉的日常安排变化会造成压力并使痴呆行为和症状恶化。(3) 夜间环境: 部分患者在痴呆早期阶段即可出现明显的睡眠活动紊乱, 并随着疾病严重程度的增加而增加。不良睡眠方式导致患者与照料者生活质量降低, 并明显增加照料者的焦虑与疲劳感。(4) 行为干预: 一般原则包括确定痴呆行为和症状的靶症状, 收集有关痴呆行为和症状的信息, 明确在痴呆行为和症状靶症状发生前后的伴随症状, 确定现实目标并制订计划, 不断评价与改变计划。

### 五、结论与建议

痴呆行为和症状是痴呆患者的常见症状, 也是老龄化人口的常见问题。迄今为止, 有限的证据支持现有的抗精神病药物的治疗策略, 且主要来自少数临床试验及专家共识<sup>[34]</sup>。基于药物安全性考虑, 非药物干预方法被认为是治疗痴呆行为和症状的一线策略。最近发表的 Maudsley 药物治疗指南 (MPG) 建议: 采取一种渐进方式来减缓行为症状的进展, 即对一例出现疑似痴呆行为和症状的患者应首先明确诊断, 以排除可能导致相似症状的其他疾病<sup>[35]</sup>; 具体治疗方案则需针对某一危害较明显的症状, 而非针对全部, 首先考虑的治疗方法是而非药物干预<sup>[36]</sup>。当症状较严重时, 需加用抗精神病药物, 在选择一种治疗药物时应根据患者个体情况认真分析风险-效益比, 并与患者家属或照料者认真交流, 提出治疗建议, 指出所存在的风险<sup>[35]</sup>。而且, 应从小剂量开始缓慢增加剂量, 并尽量维持最低有效治疗剂量; 治疗过程中定期进行评价, 观察药物疗效及监测不良反应, 适时调整药物治疗方案, 作好详细交流及监测记录<sup>[35]</sup>。

在国外, 痴呆的医学干预已经形成一整套由精神科医师协调的包括神经科顾问、心理治疗师、专业护理人员和社会工作者共同组成的痴呆单元干预模式, 包括药物治疗、狭义的心理行为干预和广义的社会行为干预。在我国, 最缺乏的恰恰不是药物治疗, 而是后两者。狭义的心理行为干预系指针对患者具体的某种异常行为的治疗, 广义的神经行为干预则指联合患者家庭成员或照料者为整体, 涉及诊断和随访性评价、制订个体化治疗方案、对照

料者的指导和咨询、及时发现病情变化并提供专业护理机构、提供经济和法律方面的援助等。大力推动国内神经精神科同道的联合研究,对社区来源的痴呆患者进行前瞻性社会行为干预,将有助于改善痴呆行为和精神症状的治疗现状。

志谢 感谢南京脑科医院精神病学博士唐勇对本文给予的指导

### 参 考 文 献

- [1] Fitten LJ. Management of behavioral and psychiatric symptoms in dementia. *J Nutr Health Aging*, 2006, 10:409.
- [2] Benoit M, Arbus C, Blanchard F, et al. Professional consensus on the treatment of agitation, aggressive behaviour, oppositional behaviour and psychotic disturbances in dementia. *J Nutr Health Aging*, 2006, 10:410-415.
- [3] Dickinson JL, McLain-Kark J, Marshall-Baker A. The effects of visual barriers on exiting behavior in a dementia care unit. *Gerontologist*, 1995, 35:127-130.
- [4] Forstl H, Bums A, Levy R, et al. Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*, 1994, 165:53-59.
- [5] Sukonick DL, Pollock BG, Sweet RA, et al. The 5-HTTPR\*S/\*L polymorphism and aggressive behavior in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2001, 58:1425-1428.
- [6] Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, et al. Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57:1165-1173.
- [7] Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2003, 160:341-349.
- [8] Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 2001, 49:355-361.
- [9] Hirano N, Mega MS, Dinov ID, et al. Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Arch Neurol*, 2000, 57:861-866.
- [10] Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, 2002, 125(Pt 2):391-403.
- [11] 夏仲, 肖世富. Cohen-Mansfield 激越问卷信度和效度. *临床精神医学杂志*, 2003, 13:145-146.
- [12] 盛建华, 陈美娟, 高之旭, 等. 阿尔茨海默病病理行为评分表信度和效度. *临床精神医学杂志*, 2001, 11:75-77.
- [13] 周卉, 盛建华, 高之旭, 等. 加利福尼亚痴呆行为问卷的信度和效度检验. *上海精神医学*, 2000, 12:84-85.
- [14] Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, et al. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27:164-172.
- [15] Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*, 2008, 289:210-216.
- [16] Campbell N, Ayub A, Boustani MA, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging*, 2008, 3:719-728.
- [17] Tangwongchai S, Thavichachart N, Senanarong V, et al. Galantamine for the treatment of BPSD in Thai patients with possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2009, 23:593-601.
- [18] Gerlach J. Atypical antipsychotics: an inspiring but confusing concept. *Psychopharmacologia*, 2000, 148:1-2.
- [19] Liperoti R, Mor V, Lapane KL, et al. The use of atypical antipsychotics in nursing homes. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64:1106-1112.
- [20] Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64:134-143.
- [21] De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19:115-126.
- [22] Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13:722-730.
- [23] Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, et al. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res*, 2007, 4:81-93.
- [24] Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*, 2007, 68:1356-1363.
- [25] De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25:463-467.
- [26] Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2006, 355:1525-1538.
- [27] Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 1:CD003476.
- [28] Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 2005, 294:1934-1943.
- [29] Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*, 2005, 353:2335-2341.
- [30] Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*, 2008, 165:844-854.
- [31] Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar JL, et al. Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64:1259-1268.
- [32] Cassels C. Off-label use of antipsychotics common, concerning. *Psychiatr Serv*, 2009, 12:95-97.
- [33] Deudon A, Maubourguet N, Gervais X, et al. Non-pharmacological management of behavioural symptoms in nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24:1386-1395.
- [34] Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, et al. The expert consensus guideline series; treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med*, 2005, Spec No:6-22.
- [35] Kalapatapu RK, Neugroschl JA. Update on neuropsychiatric symptoms of dementia: evaluation and management. *Geriatrics*, 2009, 64:20-26.
- [36] Taylor D, Paton C, Kapur S. The maudslay prescribing guidelines. 10th ed. London: Informa Healthcare, 2009: 422-430.

(收稿日期:2010-02-22)