

阿尔茨海默病和血管性痴呆的病理机制及相关临床研究比较

吴佳慧 刘剑刚 李浩 韦云 刘美霞

【摘要】 阿尔茨海默病与血管性痴呆在老年期痴呆中有着较高的发病率及致死率。以往研究认为,阿尔茨海默病及血管性痴呆有着不同的致病因素及病理机制,临床表现各不相同。而近年来研究发现,阿尔茨海默病及血管性痴呆不仅有着相同致病因素,且病理机制交互错杂,尤其当阿尔茨海默病混有血管性致病因素时,两种疾病的临床诊断变得更加困难。本研究比较阿尔茨海默病和血管性痴呆病理机制及近年来临床研究,探讨之间共同病理机制,以进一步明确两者潜在的共同特征。

【关键词】 阿尔比海默病 血管性痴呆 临床研究 病理机制

阿尔茨海默病与血管性痴呆为老年期痴呆的两种主要类型,随着中国逐步进入老龄化社会,阿尔茨海默病及血管性痴呆患病人数不断增长。阿尔茨海默病起病隐匿,早期以记忆力减退为主诉,病程渐进性加重,相较于阿尔茨海默病发病机制的复杂性及临床特点的不可逆性,血管性痴呆发病原因则较为明确,为一系列心脑血管疾病包括缺血性、低灌注、出血性脑损伤导致的智能及认知功能障碍综合征,故被称为“可逆性痴呆”。然而,越来越多的证据表明,阿尔茨海默病与血管性痴呆有着相同的危险因素^[1],两者的发病机制有一定交叉与共同之处。特别是在高龄老人中,多种疾病并存极为常见^[2]。本文系统分析阿尔茨海默病及血管性痴呆在病理机制异同和临床诊疗及表现的差异,以进一步明确两者潜在共同特征。

1 病理机制比较

1.1 阿尔茨海默病的病理机制 研究表明,阿尔茨海默病作为一种缓慢进行的中枢神经系统退行性疾病,其典型的组织学病理特征为细胞外 β 淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)聚集形成的老年斑、神经细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结,大量丢

失神经元^[3],脑皮质细胞减少、皮质动脉和小动脉血管的淀粉样变性^[4]。A β 亦与 Tau 蛋白的形成有关,二者常相互作用^[5]。A β 的聚集、沉积, Tau 蛋白磷酸化过程的中间产物及微管解聚所致的神经毒性,都是阿尔茨海默病进展的重要环节^[6]。此外,多发性微梗死、小动脉硬化及阿尔茨海默病早期出现的脑白质病变同样是导致阿尔茨海默病的重要原因^[7-10]。

1.2 血管性痴呆的病理机制 通常认为,血管性痴呆是由脑血管及相关病变导致的脑组织血流灌注障碍,引起的局部脑组织细胞损害,从而引起认知功能障碍甚至痴呆的临床综合征。主要病理机制包括脑梗死(多发性梗死、腔隙性梗死)、脑血管病变(尤其是小血管病变)、白质损伤及神经元损伤等^[11]。各种原因引起局部组织缺血缺氧坏死致使梗死灶的发生是导致血管性痴呆最常见的病理机制。高血压、动脉粥样硬化及各种栓塞性疾病等是引起多发性梗死的重要病因。研究发现,腔隙性梗死、微梗死和皮质下脑白质病变等脑小血管改变,是血管性痴呆常见类型^[12]。

1.3 机制的共性 血管性痴呆患者脑内亦可见 A β 沉积,由于 A β 毒性影响神经血管内 Ca²⁺ 稳态,导致血管张力失调,同时, A β 也降低内皮一氧化氮(NO)合成并上调有效的血管收缩剂 ET-1, 受损的血管舒张和被动的血管收缩可协同作用于血管舒缩的中断,导致血管自体调节减弱慢性灌注不足,并且对 A β 沉积的清除力降低, 这些因素构成了 A β 在血管内沉积的恶性循环,从而影响了阿尔茨海默病及血管性痴呆病程^[13]。

此外,由于神经元或树突树连接丢失,导致脑结构和功能变化所致的海马神经元萎缩是构成阿尔茨海默病、血管性痴呆与脑卒中后迟发性痴呆的重要病

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.11.2018-23

基金项目:中国中医科学院自主选题资助项目“十二五重点领域研究专项”(ZZ0808003);北京市科技计划课题“首都临床特色应用研究与成功推广”项目资助(Z171100001017106)

作者单位:100039 北京市中西医结合医院医务科(吴佳慧);中国中医科学院西苑医院(刘剑刚、李浩、韦云、刘美霞)

通信作者:李浩, E-mail:xyhplihao1965@126.com

理基础^[14]。A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化过程中产生的寡聚体、突触外 NMDA 受体以及含于突触后致密区的 Shank 蛋白,是导致突触丢失的重要原因^[15]。与此同时,大脑的慢性缺血,年龄增长及血管因素造成的长期低灌注,可引起钙超载,进一步导致的脑内神经元、突触的损伤或丢失,从而引发认知功能障碍甚至痴呆^[16]。

氧化应激与炎症反应均为加重阿尔茨海默病及血管性痴呆病理环节的重要因素。氧化应激可提高 β 分泌酶、 γ 分泌酶的活性,从而参与 A β 神经毒性的调节;另一方面 A β 的大量沉积及清除障碍,可促使活性氧自由基产生,并加剧氧化应激反应,如此形成恶性循环^[1]。而细菌内毒素脂多糖可诱发脑内神经免疫炎症反应,促进 Tau 蛋白磷酸化及 A β 生成^[17-18]。

近年来研究发现,血管因素如高血压是脑血管疾病和脑萎缩的危险因素,会增加老年期痴呆的风险^[19]。此外,动脉粥样硬化、高胆固醇血症、高同型半胱氨酸血症等会增加脑血管发生氧化应激和炎性反应的概率,易引起阿尔茨海默病、血管性痴呆及其他神经退行性病变。尤其中年人 TG 水平的升高,预示着认知正常者的大脑在 20 年后中会出现 A β 及 Tau 蛋白的病理性变化,即脂质可参与血管性痴呆及阿尔茨海默病发展的早期阶段^[20]。

2 诊断和治疗的比较

2.1 阿尔茨海默病的临床诊断和治疗 国际通用的阿尔茨海默病诊断标准有美国精神障碍诊断和统计手册第四版(DSM-IV)诊断标准,国际疾病分类第 10 版(ICD-10)诊断标准,美国国立神经病、语言交流障碍及脑卒中-阿尔茨海默病及相关疾病学会工作组(NINCDS-ADRDA)诊断标准,以及 2011 年由美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会(NIN-AA)制定修改的新的阿尔茨海默病诊断标准^[21],该标准将阿尔茨海默病视为一个包括轻度认知功能障碍在内的连续的疾病过程,使其在早期识别诊断及治疗上更加完善。此外,2014 年国际工作组(IWG)美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会推出了新版阿尔茨海默病诊断标准(IWG-2)^[22],首次将结构 MRI 和氟化脱氧葡萄糖(flucose-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, 18 F-FDG PET)作为疾病的进展标记物,并提出 A β 需与 Tau 蛋白联合作为诊断标志物,同时将致病基因突变纳入到诊断标志物中。基于各种诊断标准不同优缺点,临床医师及研究者可基于不同需要,选用不同标准。

目前国内外首选治疗阿尔茨海默病的药物为乙酰

胆碱酯酶(AchE)抑制剂,如多奈哌齐,因其可抑制颅内的 AchE 的降解,增加 Ach 神经元的活性,从而改善认知功能,故常用于阿尔茨海默病轻中度的治疗;其他还包括抗氧化剂、非甾体抗炎药、他汀类以及维生素 E 等药物,但这些药物在重度阿尔茨海默病患者中的作用仍需进一步证实^[23]。阿尔茨海默病患者常伴有血管因素、脑血流量及组织耗氧量减低,可在基础用药的同时给予血管活血药物(或抗氧化剂)和改善脑细胞代谢(促智剂)的药物。早期应用传统中药也可明显改善患者的学习记忆能力,延缓大脑病理进程^[24]。

2.2 血管性痴呆的临床诊断和治疗 国际常用的血管性痴呆诊断标准多由阿尔茨海默病诊断标准演化而来。包括 DSM-IV 标准、ICD-10 标准、NINDS-AIREN 标准和美国加利福尼亚阿尔茨海默病诊断和治疗中心(ADDC)标准。以上 4 个标准均符合痴呆的诊断标准,有脑血管病变的证据,且脑血管病变与痴呆有相互因果关系^[25]。对于研究者而言,可根据不同的目的及要求选择相应诊断标准。因 NINDS-AIREN 标准^[26]包含很可能血管性痴呆诊断标准,故在研究中应用最为广泛。

对于血管性痴呆的一级和二级预防是血管性痴呆治疗的基础^[27]。血管性痴呆的病情可随脑血管病的好转而改善,因此血管性痴呆的预后要好于阿尔茨海默病。血管性痴呆的治疗目的在于改善主要症状,延缓病情进展,以及对影响认知功能的继发因素的治疗。血管性痴呆的治疗药物临床常用有血管扩张剂(尼麦角林片)、脑代谢类药物(奥拉西坦胶囊)、促智剂(银杏叶片)、钙通道阻滞剂(尼莫地平片)以及神经递质类药物(盐酸多奈哌齐片)等。此外,使用定量脑电图引导神经反馈训练,对于阿尔茨海默病及血管性痴呆的认知能力具有一定改善作用^[28]。中药多从益气活血角度改善患者血管内皮和血液的流动性,提高血管性痴呆患者的认知功能。

3 临床研究比较

3.1 镜像书写研究 轻度的镜像书写在健康老年人也可见到,是由于老年人脑的整合功能减退所致。然而,认知障碍患者常可见到镜像书写,其发生率及分度等级可间接反映痴呆的严重程度。研究发现,阿尔茨海默病及血管性痴呆两组镜像书写的发生率差异无统计学意义,只是阿尔茨海默病患者发生镜像书写的程度较血管性痴呆患者重^[29]。一项关于阿尔茨海默病患者镜像书写的简要病例报告^[30]中指出,33 例中国阿尔茨海默病患者中 17 例有镜像书写错误,多表现为单个字母或数字,而完整单词或单词的反转短语却非常罕见。因此,镜像书

写可作为阿尔茨海默病和血管性痴呆脑功能衰退的检测方法之一。

3.2 量表表现异同 运用神经心理学量表来分析两种疾病认知损害的不同表现形式已取得较多研究。由于血管性痴呆缺乏统一的诊断标准,因此认知量表对血管性痴呆的灵敏度和特异度较低,使得临床研究结果具有不同差异。国内临床研究^[31-32]表明,两者认知功能减退主要区别于记忆力、注意力和语言能力三个方面,阿尔茨海默病患者记忆力、语言及执行能力较血管性痴呆患者减退明显,血管性痴呆患者的注意力较阿尔茨海默病患者为差。并且,阿尔茨海默病患者表现为语义贫困,即连接的语音中词语检索的显著缺陷^[33];血管性痴呆患者则在情景记忆编码和语义记忆方面的损伤较小^[34]。其机制可能为:阿尔茨海默病患者脑内的情景记忆中枢即海马受损明显,从而导致阿尔茨海默病记忆障碍以情景记忆缺失为主^[35]。而血管性痴呆多由缺血性疾病引发,病变主要发生在皮质下白质,导致该部位的神经纤维损伤,皮质下环路受损,患者常伴发局灶性神经功能障碍而出现注意力和执行功能下降^[36]。

3.3 脑电图研究 脑电图是一种反映大脑生物电活动变化的精确的非侵入性和廉价诊断工具,可用于识别和监测疾病的进展。在阿尔茨海默病和血管性痴呆的脑电图中均可见到 δ 和 θ 波活动增加, α 和 β 波活动减少,且 δ 波的增加多发生在阿尔茨海默病及血管性痴呆的中晚期^[37],且 θ 波的增加被认为与认知功能下降有关^[29]。不同的是,阿尔茨海默病早期可见低幅波 α 波活动减少,中晚期慢波的增加为其特征性表现之一,而血管性痴呆患者无论何种程度均可见 α 电活动。此外,国内研究发现,阿尔茨海默病及血管性痴呆患者额叶及颞叶的 $(\theta+\delta)/(\alpha+\beta)$ 值均明显升高,若单纯大脑萎缩而缺乏脑白质疏松症和缺血灶,脑电图出现中重度异常则进一步支持阿尔茨海默病的诊断^[38-39]。

3.4 影像学研究 CT 和 MRI 是目前临床应用较多的检查工具。阿尔茨海默病早期阶段脑 CT 可能正常,血管性痴呆中可见大脑皮层、基底节区和皮层下不同程度的梗死灶。随病情发展,在阿尔茨海默病及血管性痴呆中均可见到脑沟、脑裂、脑池增宽,脑室系统扩大,脑室周围白质改变和脑实质的体积减少^[40]。但 MRI 中阿尔茨海默病患者海马萎缩(平均海马体积减少 20%~25%)是阿尔茨海默病区别于血管性痴呆的特征性改变^[41],同时,阿尔茨海默病患者颞角深度较血管性痴呆增高。

单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)可显示阿尔茨海默病

患者额、颞、顶区局部血流量降低。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)早期可见阿尔茨海默病颞顶叶氧代谢降低和血流降低,在阿尔茨海默病晚期可出现额叶氧代谢和血流减低。而在血管性痴呆中,SPECT 和 PET 均可显示脑部血流灌注量和脑代谢减低。此外,18 F-FDG PET 在阿尔茨海默病海马、内侧颞叶、后扣带回、楔前叶和颞叶外侧皮质中表现出典型的代谢减退,在后扣带回皮质中见到最可靠的早期变化。血管性痴呆则表现为局灶性不对称代谢降低。通过氢质子磁共振波谱发现,阿尔茨海默病和血管性痴呆患者均存在脑内代谢物的改变,且认知损害程度与左侧海马、扣带回后部的氢质子磁共振波谱具有相似性^[42]。

3.5 死亡原因研究 研究发现,阿尔茨海默病及血管性痴呆首位死因均为肺部感染^[43]。因痴呆患者晚期生活自理能力严重下降,无法自主进食导致贫血、低蛋白血症等营养不良发生,甚至由于吞咽障碍而易发呛食,加之长期卧床,更容易引发感染,尤其是肺部感染。同时心脏性猝死、脑血管意外亦为导致两者死亡的重要原因^[44]。此外,多器官功能衰竭也是阿尔茨海默病及血管性痴呆死亡的原因之一^[45],这可能与痴呆晚期患者免疫功能低下、电解质紊乱、精神障碍相关及营养不良状态有关。研究发现阿尔茨海默病及血管性痴呆出现营养不良的原因各不相同,阿尔茨海默病患者晚期由于认知力下降常出现不知饥饿、忘记进食、拒食、自主进食意愿下降、进食困难等更易引起营养不良,而血管性痴呆患者出现营养不良的原因主要为吞咽功能障碍。

4 小结

综上所述,血管类因素、氧化应激、炎症反应等均可造成 $A\beta$ 在脑血管壁沉积、胆碱能神经元及海马神经元的损伤,导致阿尔茨海默病与血管性痴呆。其中血管性脑损伤与阿尔茨海默病同为 65 岁以上老年人痴呆的最常见病因^[46]。来自体外和流行病学研究的累积数据突出显示了阿尔茨海默病的血管因素,并提出其不仅是治疗血管性痴呆首选,最终也可成为治疗阿尔茨海默病一级预防的希望^[47]。虽当阿尔茨海默病患者混有血管性致病因素表现为混合性痴呆时,与血管性痴呆更难鉴别,但阿尔茨海默病早期以记忆力减退为主诉,且在语言上表现为以连接词表达减少的语言贫困,血管性痴呆则常因反复脑梗死后出现认知障碍,并伴发局灶性神经功能障碍,以执行功能障碍为主,两者可资鉴别。因此,对两种疾病的早发现、早治疗是临床面临的极具挑战性任务,不仅需要先进的检查设备辅助,也需要家属的全力配合。

5 参考文献

- [1] Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia [J]. *Neuron*, 2013, 80(4):844. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
- [2] 郭冉,孙昕,张淑霞. 探讨阿尔兹海默病与血管性痴呆的诊断方法和治疗效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(90):91-91,98. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2016.90.049.
- [3] Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease [J]. *Neuropeptides*, 2015, 52: 1-18. DOI:10.1016/j.npep.2015.06.008.
- [4] Matthews R. Cerebral Amyloid Angiopathy with Alzheimer's Disease[M]//PET/MR Imaging. Springer, Cham, 2018: 321-323. DOI: 10.1007/978-3-319-65106-4_130.
- [5] Spires-Jones T, Hyman B. The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease[J]. *Neuron*, 2014, 82(4): 756-771. DOI:10.1016/j.neuron.2014.05.004.
- [6] 贾星星, 刘剑刚, 李浩. Tau 蛋白及异常磷酸化在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(5):591-596.
- [7] Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2016, 36(1): 172-186. DOI:10.1038/jcbfm.2015.164.
- [8] Vinters HV, Zarow C, Borys E, et al. Vascular dementia: clinico-pathologic and genetic considerations[J]. *Neuropathology & Applied Neurobiology*, 2018. DOI:10.1111/nan.12472.
- [9] 张艳华,李许涛. 老年人认知功能障碍与缺血性脑白质病变的相关性研究[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(2):200-203. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2018.02.012.
- [10] Cantero JL, Atienza M, Sanchez-Juan P, et al. Cerebral changes and disrupted gray matter cortical networks in asymptomatic older adults at risk for Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2017, 64:58. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.010.
- [11] 陈浪, 王学峰. 血管性痴呆病理机制研究进展[J]. 重庆医学, 2015 (26):3709-3711. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.039.
- [12] Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease[J]. *Acta neuropathologica*, 2016, 131(5): 659-685. DOI:10.1007/s00401-016-1571-z.
- [13] MDi Marco LY, Farkas E, Martin C, et al. Is Vasomotion in Cerebral Arteries Impaired in Alzheimer's Disease? [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2015, 46(1):35-53. DOI: 10.3233/JAD-142976.
- [14] Gemmell E, Bosomworth H, Allan L, et al. Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed poststroke and aging-related dementias[J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 808-814. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.636498.
- [15] 张均田. 神经元-突触丢失与老年痴呆[J]. 神经药理学报, 2011, 1(1):1-15. DOI:10.3969/j.issn.2095-1396.2011.01.001.
- [16] 葛朝亮, 王鑫铭, 李飞龙, 等. 通窍活血汤对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及海马神经元细胞内钙离子浓度的影响[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(8):671-675. DOI:10.11669/cpj.2015.08.004.
- [17] Liu J, Wang D, Li S Q, et al. Suppression of LPS-induced tau hyperphosphorylation by serum amyloid A[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13(1):28. DOI:10.1186/s12974-016-0493-y.
- [18] 张海波, 林爱花, 官平, 等. 神经炎症对阿尔茨海默病中 tau 蛋白的影响 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27 (19):41-48. DOI:CNKI:SUN:ZXYZ.0.2018-19-007.
- [19] Hughes TM, Lockhart SN, Smagula SF. Blood Pressure's Role in Alzheimer Disease Pathology[J]. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2018, 26(1): 23-24. DOI:10.1016/j.jagp.2017.09.019.
- [20] Nagga K, Gustavsson AM, Stomrud E, et al. Increased midlife triglycerides predict brain β -amyloid and tau pathology 20 years later[J]. *Neurology*, 2018, 90(1): e73. DOI:10.1212/WNL.0000000000004749.
- [21] Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, et al. The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia[J]. *Rev Neurol*, 2012, 168(6-7):471-482. DOI:10.1016/j.neurol.2011.11.007.
- [22] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6):614-629. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [23] O'Brien JT, Holmes C, Jones M, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised(third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology[J]. *Journal of Psychopharmacology*, 2017, 31(2): 147-168. DOI:10.1177/0269881110387547.
- [24] 姚爱娜, 王轩, 董联玲, 等. 地黄饮子配合针刺百会穴治疗阿尔茨海默病疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(5):667-670. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.160517.
- [25] 贾建平, 王树英. 血管性痴呆临床诊断标准探讨[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(6):387-389. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2010.06.001.
- [26] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop[J]. *Neurology*, 1993, 43(2): 250-250. DOI:10.1212/WNL.43.2.250.
- [27] Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, et al. Hypercholesterolaemia and vascular dementia[J]. *Clinical Science*, 2017, 131(14): 1561-1578. DOI:10.1042/CS20160382.
- [28] Surmeli T, Eralp E, Mustafazade I, et al. Quantitative EEG Neuro-metric Analysis-Guided Neurofeedback Treatment in Dementia: 20 Cases. How Neuro-metric Analysis Is Important for the Treatment of Dementia and as a Biomarker?[J]. *Clinical Eeg & Neuroscience*, 2016, 47(2):118. DOI:10.1177/1550059415590750.
- [29] 蔡晓杰, 王新德, 彭丹涛, 等. 老年性痴呆和血管性痴呆老年患者的镜像书写研究[J]. 中华老年医学杂志, 2001, 20(3):175-177. DOI:10.3760/j.issn:0254-9026.2001.03.004.
- [30] Sala SD, Calia C, Caro M FD, et al. Transient involuntary mirror

- writing triggered by anxiety[J]. *Neurocase*, 2015, 21(5):665–673. DOI:10.1080/13554794.2014.969278.
- [31] 李培忠. 血管性痴呆与阿尔茨海默病患者认知功能及精神行为症状比较[J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(11):34–35. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.201711018.
- [32] 万娜, 成亚纯. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者认知功能、精神行为症状的对比分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016(1):101–104. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2016.01.030.
- [33] Kavé G, Dassa A. Severity of Alzheimer's disease and language features in picture descriptions[J]. *Aphasiology*, 2018, 32(1):27–40. DOI:10.1080/02687038.2017.1303441.
- [34] Rhodes E, Lamar M, Libon DJ, et al. Memory for Serial Order in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: A Competitive Queuing Analysis[J]. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2018. DOI:10.1093/arclin/acy013.
- [35] Schuff N, Matsumoto S, Kmiecik J, et al. Cerebral Blood Flow in Ischemic Vascular Dementia and Alzheimer's Disease By Arterial Spin Labeling MRI[J]. *Alzheimers & Dementia the Journal of the Alzheimers Association*, 2009, 5(6):454. DOI:10.1016/j.jalz.2009.04.1233.
- [36] McGuinness B, Barrett S L, Craig D, et al. Attention deficits in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 2010, 81(2):157–159. DOI:10.1136/jnnp.2008.164483.
- [37] 陈景云, 拓炜, 张晨, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者的脑电图结果比较[J]. *宁夏医科大学学报*, 2017, 39(10):1187–1189. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2017.10.021.
- [38] 柏华, 谭晓坤, 李清勇. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的磁共振成像和脑电图特征比较[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(11):1057–1059. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2014.11.015.
- [39] 周成东, 刘兴高, 成平. 阿尔茨海默病和血管性痴呆的定量脑电图研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(5):633–636. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.013.
- [40] 杨辉, 金贤德. 关于核磁诊断区分阿尔茨海默病和血管性痴呆的临床价值探讨[J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(9):1289–1291. DOI:10.3969/j.issn.1004-4337.2016.09.010.
- [41] Nasrallah IM, Wolk DA. Multimodality Imaging of Alzheimer Disease and Other Neurodegenerative Dementias[J]. *Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine*, 2014, 55(12):2003. DOI:10.2967/jnumed.114.141416.
- [42] 刘致利, 郑加平, 董丽华, 等. 轻度阿尔茨海默病和血管性痴呆患者认知损害及与扣带回后部和海马氢质子磁共振波谱的相关性研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(18):2687–2691. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.18.002.
- [43] Houttekier D, Reyniers T, Deliens L, et al. Dying in hospital with dementia and pneumonia: a nationwide study using death certificate data[J]. *Gerontology*, 2014, 60(1):31–37. DOI:10.1159/000354378.
- [44] Kim JH, Go SM, Seo SW, et al. Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population[J]. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 2015, 40(3–4):210–221. DOI:10.1159/000434626.
- [45] 薛婧, 夏明军. 住院老年痴呆患者死亡原因分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2015(4):268–268.
- [46] Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies[J]. *Psychological Medicine*, 2014, 44(4):673–683. DOI:10.1017/S0033291713000494.
- [47] Safouris A, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Vascular risk factors and Alzheimer's disease pathogenesis: are conventional pharmacological approaches protective for cognitive decline progression? [J]. *Cns & Neurological Disorders Drug Targets*, 2015, 14(2):257. DOI:10.2174/1871527314666150217123147.

(收稿日期:2018-01-02)

(本文编辑:杨丽)

《浙江医学》对图表的要求

稿件中若有图表,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图应冠有图题。说明性的文字应置于图下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。线条图应墨绘在白纸上,高宽比例以 5 : 7 为宜。以计算机制图者应提供激光打印图样。照片图要求有良好的清晰度和对比度;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在照片上。每幅图的背面应贴上标签,注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。电子版投稿中图片建议采用 JPG 格式。表格建议采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标有效位数一致,一般按标准差的 1/3 确定有效位数。

本刊编辑部