

专家共识

混合性认知障碍诊治中国专家共识（2025年版）

中国老年学和老年医学学会老年病学分会

通信作者：唐毅，首都医科大学宣武医院神经内科，北京 100053，Email: tangyi@xwhosp.org; 郭起浩，上海交通大学医学院附属第六人民医院老年病科，上海 200233，Email: qhguo@sjtu.edu.cn

【摘要】 阿尔茨海默病（AD）和血管性认知障碍（VCI）共同病理所致的认知障碍在临床中相当常见，称为混合性认知障碍（MixCI）。然而，目前 MixCI 的概念仍不明确，且早期识别和诊断 MixCI 较为困难。随着近年全球在 AD 和 VCI 发病机制和诊治研究方面取得重大进展，并基于 2024 年 AD 诊断和分期标准的修订，以及《中国血管性认知障碍诊治指南（2024 版）》的更新，中国老年学和老年医学学会老年病学分会通过深度检索 MixCI 的相关文献，包括荟萃分析、系统评价、随机对照试验、队列研究、临床病例对照研究等，根据国际指南标准化评级系统制订的推荐等级和证据水平分类，从概念发展、流行病学、发病机制、临床表现及分型、诊断及鉴别、预防和治疗等方面对 MixCI 的诊治提出了专家推荐，以期进一步提高临床工作中对 MixCI 的认识和重视程度，并为 MixCI 的规范化精准管理提供更有效的指导方案。

【关键词】 混合性认知障碍；阿尔茨海默病；血管性认知障碍；诊断标准；专家共识

基金项目：科技部科技创新 2030 重大项目（2022ZD0213400）；国家自然科学基金（82171198）

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mixed cognitive impairment (2024 edition)

Geriatrics Branch of China Association of Gerontology and Geriatrics

Corresponding author: Yi Tang, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: tangyi@xwhosp.org; Guo Qihao,

Department of Gerontology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China, Email: qhguo@sjtu.edu.cn

[Abstract] Cognitive impairment caused by the combined pathology of Alzheimer's disease (AD) and vascular cognitive impairment (VCI) is quite common in clinical practice, which is named mixed cognitive impairment (MixCI). However, the concept of MixCI remains unclear, and early identification and diagnosis of MixCI are challenging. In recent years, significant progress has been made globally in understanding the pathogenesis, diagnosis, and treatment of AD and VCI. Based on the 2024 revised criteria for diagnosis and staging of AD, as well as updates to the Chinese guidelines for the diagnosis and management of VCI (2024 edition), the Geriatrics Branch of China Association of Gerontology and Geriatrics performed a comprehensive review of literatures related to MixCI, including meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, cohort studies, and clinical case-control studies. We developed the expert recommendations for MixCI management containing the concept development, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and subtypes, diagnosis and differential diagnosis, prevention, and treatment according to the international guideline-standardized grading system for recommendation levels and evidence classification. The expert consensus aims to enhance clinical recognition and awareness of MixCI and provide more effective guidance for standardized and precise management of MixCI.

[Key words] Mixed cognitive impairment; Alzheimer's disease; Vascular cognitive impairment; Diagnostic criteria; Expert consensus

Fund program: Science and Technology Innovation 2030-Major Project of Ministry of Science and Technology (2022ZD0213400); National Natural Science Foundation of China (82171198)

认知障碍包括轻度认知障碍（mild cognitive impairment, MCI）和痴呆两个阶段，MCI 是介于认知生理性老化和痴呆之间的过渡阶段，且具有较高的痴呆转化

风险^[1-2]。在认知障碍进程中，通常存在多种病理改变共同影响认知功能，这种情况称为混合性认知障碍（mixed cognitive impairment, MixCI）。需要强调的是，本专家共识中所述的 MixCI 是一个狭义的概念，主要是阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）和血管性认知障碍（vascular cognitive impairment, VCI）共同病理所致的认知障碍，并需排除其他引起认知功能损害的病因。MixCI 包括混合性 MCI（MixMCI）和混合性痴呆（mixed dementia, MixD），它强调了血管因素的重要以及血管病变与 AD 病理的相互作用，可以帮助早期预防、诊断及治疗疾病^[3]。尤其在 β -淀粉样蛋白（ $A\beta$ ）靶向治疗取得重要进展的现阶段，因其主要不良反应与血管损伤密切相关，如果忽视血管性因素可能会产生严重不良反应，故更需同时密切关注两类病因。另一方面，随着 2024 年 AD 诊断和分期标准的修订^[4]，以及《中国血管性认知障碍诊治指南（2024 版）》^[5]和《中国脑小血管病的神经影像学诊断标准及名词标准化定义——来自中国卒中学会的专家共识》^[6]的发布，MixCI 的概念和诊断标准亟须同步更新。因此，本专家共识围绕 MixCI 的概念发展、流行病学、发病机制、临床表现及分型、诊断及鉴别、预防和治疗等方面做以详细阐述，以进一步提高临床医生或相关研究人员对 MixCI 的认识及重视程度，更有效地对 MixCI 进行规范管理。

一、共识制定过程及方法学

在循证医学原则指导下，中国老年学和老年医学学会老年病学分会组织国内相关领域权威专家，于 2024 年 7 月启动撰写工作，通过文献检索、证据总结及结合专家临床实践经验，形成共识框架及初拟推荐意见。通过多轮线上及线下相结合的研讨与审查程序，推荐意见经多次讨论后于 2025 年 3 月定稿。

在证据收集方面，检索数据库包括 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library 等英文数据库和中华医学期刊全文数据库、中国知网、万方数据等中文数据库。检索中英文关键词包括“mixed cognitive impairment”“mixed dementia”“Alzheimer's disease”“vascular cognitive impairment”“vascular dementia”“cerebral small vascular disease”“amyloid-beta”“mild cognitive impairment”“diagnosis”“management”“treatment”“混合性认知障碍”“混合性痴呆”“阿尔茨海默病”“血管性认知障碍”“血管性痴呆”“脑小血管病”“ β -淀粉样

蛋白”“轻度认知障碍”“诊断”“管理”“治疗”等。纳入文献类型包括临床指南、专家共识、系统综述、荟萃分析和原创性研究，剔除重复发表文献、无法获取全文的文献以及证据级别较低的文献。证据检索截止日期为 2025 年 1 月。

本专家共识按照《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022 版）》^[7]，并采用美国心脏学会（AHA）指南标准化评级系统（2020 更新）（表 1）^[8]，按照推荐等级（COR）和证据水平（LOE）系统进行分类：COR 表示推荐的强度，包括获益与风险比例的估计和确定性，LOE 反映了相应支持证据的质量。推荐意见采用专家一致性原则，存在不同专家意见时，采用投票超过 2/3 的专家意见，直至达成推荐意见。部分措施虽缺乏高级别证据支持，但存在临床疗效。推荐意见的证据等级为 B 或 C 时并不代表推荐程度弱，因为指南或共识中提到的很多重要的临床问题并不能通过临床试验证实；因此，即使缺乏 RCT，有些检验和治疗的有效性仍然可能达到非常一致性的意见，形成 I 级或 II 级推荐意见。

表 1 AHA 推荐中使用的推荐等级和证据水平标准（2020 更新）

Tab 1. Class of recommendation and level of evidence in AHA guidelines (2020)

推荐等级		证据水平	
等级	意义	水平	依据
I 级（强烈推荐）	获益>>>风险	A 级	高质量 RCT 研究或高质量 Meta 分析
IIa 级（中度推荐）	获益>>风险	B-R 级	中等质量 RCT 研究或中等质量 Meta 分析
IIb 级（弱推荐）	获益≥风险	B-NR 级	设计执行良好的非随机研究、观察性研究或注册研究
III 级：无获益（不推荐）	获益=风险	C-LD 级	设计或实施中有方法学缺陷的随机或非随机的观察性或登记研究
III 级：有害（强烈不推荐）	风险>获益	C-EO 级	基于临床经验的专家意见形成的共识

AHA：美国心脏学会；RCT：随机对照试验；R：随机；NR：非随机；LD：有限的数
据；EO：专家意见

二、MixCI 概念的发展

“MixD”最早由 Delay 等于 1962 年提出，用于描述既具有退行性痴呆又具血管性痴呆特征的痴呆亚型^[9]。1992 年，Chui 等提出 MixD 的定义：当缺血性血管疾病和其他导致痴呆的病理（如 AD、甲状腺功能减退或帕金森病）共存时，诊断为 MixD，这一定义沿用至今。2017 年血管性认知障碍分类共识研究（VICCCS）指南将 MixCI 与卒中后认知障碍并列，定义为在 VCI 概念下的一个合并非血管性病理的亚组，并细分为 VCI-AD、VCI-路易体痴呆（DLB）等^[10]。

然而，大多数研究仍将“混合性”仅定义为血管病理和 AD 病理的共存。在诊断标准上，MixD/MixCI 的概念存在争议。例如，Hachinski 缺血量表（HIS）的中间评分曾被认为有助于诊断 MixD，但荟萃分析表明该量表在区分 MixD 与 AD/血管性痴呆（VaD）时缺乏特异性。随着神经影像学技术的进步，AD 和 VCI 的特征得到更深入理解，为 MixCI 的精准诊断提供了基础^[11-12]。IWG-2 标准要求混合性 AD 的定义必须包括 AD 和脑血管病的临床和生物标志物证据^[13]。

在中国，MixCI 的定义曾多次变动，且缺乏统一的专家共识^[14]。2016 年，章军建等提出“混合性认知损害”概念，定义为由 AD 病理和脑血管性损伤共同导致的临床综合征，强调影像学在诊治中的重要性^[15]。2024 年《中国血管性认知障碍诊治指南》指出，MixCI 的诊断应结合临床表现、影像学特征和生物标志物，反映两种病理对认知障碍的不同影响，但该指南对 MixCI 的描述仍以 VCI 为主，缺乏详细讨论^[5]。

三、流行病学

中国是全球痴呆患者最多的国家，60 岁以上老年人群痴呆患病率为 6.19%，65 岁以上人群痴呆发病率为 12.14/（1000 人·年）^[16]。2020 年调查显示，60 岁及以上人群的 MCI 患病率为 15.5%^[17]。AD 是最常见的痴呆类型，占有所有痴呆的 50%-70%，VaD 是常见的非变性痴呆，占 15%-20%^[2]。

痴呆患者中，AD 与 VaD 常常共存。一项研究发现，在 94 例符合 AD 神经病理标准的痴呆患者中，45%伴有明显脑血管病变^[18]。此外，在仅有少量 A β 斑块病理表现的患者尸检中发现，并存血管病变的个体中痴呆的患病率更高^[19]。临床上，被确诊为单纯 AD 的患者可能常常合并脑血管疾病^[18]。然而，对于 MixCI

发病率及患病率的调查研究相当有限，多数是基于 MixD 的数据，尚无 MixMCI 相关数据。国外小样本数据显示，MixD 在所有类型痴呆中占比 35%-50%^[20-21]。其他几个基于尸检的研究发现，痴呆患者脑血管疾病和 AD 的混合病变的比例为 5%-35%。一项纳入 2000 例老年人群的研究显示，33.6% 的 AD 患者合并严重脑白质病变，提示 MixD^[22]。因此，仍需有关 MixCI 流行病学的大规模研究，其真实发病率和患病率可能更高，或超过单纯 AD 及 VCI。

四、发病机制

大量研究表明，AD 与 VCI 之间存在相互作用。AD 和 VCI 具有相同的危险因素，比如高血压、2 型糖尿病、高脂血症和载脂蛋白 E (APOE) 基因突变等^[23]。同时，两者间存在相似的关键病理改变，包括神经炎症、氧化应激或血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 破坏等，引起神经血管单元障碍，最终导致认知障碍，这为 MixCI 的形成提供了可能。不仅如此，很多证据表明，AD 和 VCI 存在相互影响，进一步加重神经退行性变和认知损害，而不能仅归因于共病^[24]。

VCI 带来的脑实质损伤，包括梗死、微梗死、出血和脑白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH) 等，可能直接参与 AD 的进展。比如，微出血可能归因于 A β 级联反应和血管假说，因为它是这两条通路的常见下游产物，且可以加剧神经退行性变^[25]。同时，队列研究也发现了 WMH 的纵向体积增加与 A β -正电子发射计算机断层扫描 (positron emission tomography, PET) 摄取和认知的变化显著相关，特别是在中年群体中^[26]。此外，继发性神经变性也可能加重 AD，如通过小胶质细胞激活等方式，加重 AD 的神经炎症。同时，AD 病理学可能加重 VCI。游离 A β 或斑块的增多可以通过氧化应激等方式直接作用于内皮细胞，造成血管内皮损伤和低灌注。此外，AD 也可以通过继发脑血管损伤加重 VCI，比如 BBB 受损可能是 WMH 形成的重要步骤。最后，AD 还可能通过增加卒中风险的方式引起 VCI 并促进其进展。

五、临床表现和分型

尽管已经有研究试图总结 AD 合并 VCI 的临床特征，但 MixCI 的神经心理学模式仍存在争议。一般认为，MixCI 的认知损害更接近于 VCI，但病程更接近

AD^[27]。MixCI 患者相比 AD 更容易出现情绪障碍、并伴有局灶性神经体征。然而，考虑到 AD 患者尸检中常见血管损害，上述总结可能并不全面。VICCCS 诊断指南建议通过 AD 和 VCI 的前后顺序，区分两者对 MixCI 的贡献，提出 AD-VCI 或 VCI-AD 的分类^[28]。因此，我们将 MixCI 分为 3 种类型：偏 AD 型 MixCI (MixCI-AD)、偏血管型 MixCI (MixCI-Va) 和同等重要型 MixCI (MixCI-AV)。

(一) MixCI-AD

临床症状类似 AD，且经实验室及影像学检查发现具备与 AD 和 VCI 相符的病理损害，且 AD 病理占主导的患者称为 MixCI-AD^[29]。患者通常隐匿起病，呈慢性病程，表现为以遗忘性记忆障碍为主的渐进性认知功能衰退^[30]。学习和保留新信息的能力受损是其突出的早期特征^[31]。有观点认为，不同于 AD 的逐渐进展，MixCI-AD 呈阶梯式发展，其关键节点可能在于情绪障碍等精神行为症状的出现，将预示进展为痴呆的速度加快^[32-33]。

(二) MixCI-Va

临床症状类似 VCI，经实验室或影像学检查发现具备与 VCI 和 AD 相符的病理损害，且血管性因素占主导的患者称为 MixCI-Va，可进一步细分为 MixCI-PS (卒中后型) 和 MixCI-CSVD (脑小血管病型)^{[10][28]}。MixCI-PS 的疾病发生和进展在时间上与一次或多次的 6 个月以内脑血管事件相关，预示着急性起病和波动式或阶梯式的病程，并在事件发生的 3~6 月内变化最大^[34]。依据卒中部位，认知损害可能是异质性的，例如，右侧半球卒中的注意障碍可能更明显，旁正中丘脑的损伤则可有记忆障碍^[35]。严重者还可能发生失语、吞咽困难或其他卒中后体征^[36]。MixCI-CSVD 的认知损害则提供了另一种呈缓慢起病的模式，通常是小血管受损引发脑白质、基底节和/或丘脑病变的体现。常表现为注意/执行而非记忆功能受损，并可伴有早期出现的情绪障碍、步态障碍和尿失禁，晚期可能伴大便失禁等^[37]。其中，情绪变化可能最突出，以抑郁为主；步态障碍特征为速度较慢、基底较宽和步幅较短^[38]。然而，这样的缓慢进展往往可由于急性卒中事件而加重，并伴随对应的神经功能损害，如单一肢体的无力、麻木等^[34]。

(三) MixCI-AV

经实验室或影像学检查发现同时具备 AD 和 VCI 病理损害，但临床症状及检查结果尚不能区分两者对认知障碍的贡献时，称为 MixCI-AV，这种类型提示

着后续预防和治疗过程中，对 AD 和 VCI 的并重。

推荐意见 1: 应根据临床特征、实验室检查和影像学表现，对所有 MixCI 患者进行临床分型，具体种类包括：MixCI-AD、MixCI-Va（MixCI-PS 和 MixCI-CSVD）和 MixCI-AV（IIa 级推荐，C-EO 级证据）。

六、诊断标准与鉴别诊断

目前针对 MixCI 的诊断仍缺乏统一意见。阿尔茨海默病诊断和治疗中心（ADDTc）标准认为，当存在典型 AD 和与痴呆明确相关的脑血管损害，应诊断为 MixD，并且应当根据证据等级，使用“可能”、“很可能”、“确定”来分别描述 AD 和 VaD 诊断的可靠情况^[39]。比如，由可能的 AD 和很可能的 VaD 引起的 MixD。而国家神经疾病和中风研究所以及国际神经科学研究与研究协会（NINDS-AIREN）标准则限定必须先通过卒中病史和局灶神经体征确定 VaD 存在后，再通过 AD 病理诊断为 MixD^[10]。显然，这些标准往往将 MixD 作为 AD 或 VaD 的亚型而非独立疾病，并导致了诊断标准的倾向性，比如 ICD-11 就将 MixD 视为 AD 的一种亚型^[40]。值得一提的是，IWG-2 标准在“混合性 AD”的诊断中要求，必须同时存在 AD 和 VaD 的临床和生物标志物证据^[13]。因此，本共识推荐，MixCI 的诊断应当在对二者同等重视的前提下，识别其显性成分，以针对性预防和治疗。

（一）诊断流程

认知障碍的诊断应包括三个部分：（1）明确是否存在认知障碍；（2）明确认知障碍的病因；（3）明确认知障碍的严重程度。并通过病史采集、体格检查、神经心理评估、实验室检查和影像学检查 5 个部分来完成^[2]。尤其对于 MCI 患者，应当进行跟踪评估，以明确诊断和检测认知状态变化^[41]。

1. 病史采集：病史是最重要的诊断工具，由于患者可能有健忘或失认症，而家属提供的信息可能缺乏细节，故应综合患者本人和家属（或亲密知情者）提供的信息^[42]。现病史应重点了解认知变化的性质、幅度和过程。性质指认知受损的内容，如情景记忆、语言或人格等；幅度指损害的严重程度，如工作能力或日常生活能力的下降程度；过程包括起病时间、进展速度及诱因等。既往史应关注可能影响认知的疾病，如血管疾病风险因素（高血压、糖尿病等）、脑部疾病（脑

卒中、脑外伤等），以及酒精或药物滥用、毒物接触史（非药物滥用）、肿瘤病史等^[5]。如果既往有卒中事件，应进一步明确卒中事件与认知障碍的时间关系。家族史可提示 65 岁以下早发性痴呆。病史采集有助于初步判断认知障碍的存在及其病因。

2. 体格检查：应注重神经系统体征和相关的全身体征。神经系统体征除高级认知功能外，还应包括局灶性神经功能缺损、锥体外系体征或锥体束损害证据。全身体征包括基础生命体征和脏器情况等，可为鉴别其他疾病引起的认知障碍提供线索，如代谢性疾病等^[42]。应特别注意直立性低血压，其带来的意识模糊和跌倒风险可能加重痴呆患者的残疾甚至导致死亡^[43]。

推荐意见 2：病史采集中是否发生脑卒中事件，认知障碍与脑卒中事件的时间关系，以及体格检查中局灶性神经功能缺损体征的存在，可以作为血管损伤导致 MixCI 的依据（I级推荐，C-EO 级证据）。

推荐意见 3：病史采集中血管疾病的相关危险因素对于评估血管风险对 MixCI 的影响及早期诊断有重要意义（I级推荐，C-EO 级证据）。

3.神经心理评估：（1）总体认知评估：总体认知功能评估工具一般包括多个认知域的检测，相对快速全面地了解患者的认知状态，对认知障碍的诊断及病因分析起到重要作用。常用的有简易精神状态检查（mini-mental state examination, MMSE）（需支付版权费）、蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment, MoCA）及基础版^[44]、Addenbrooke 认知功能检查量表第 3 版的中文版（ACE-III-CV）^[45]。阿尔茨海默病评估量表-认知部分（Alzheimer's disease assessment scale-cog, ADAS-cog）常用于轻中度 AD 的疗效评估^[46]。在此基础上增加数字广度、数字划销、符号数字转换、言语流畅性和迷宫测验等 5 个反映注意/执行功能的分测验，称为血管性痴呆评估量表（VaDAS-cog），对脑血管病负担敏感性更强，或许更适用于 MixCI^[47]。

（2）单认知域的评估：记忆、注意、语言、执行功能、空间功能、社会认知等不同认知域的全面评估，有利于精准诊断、亚型判断及病因分析^[48]。

记忆障碍是典型 AD 最重要的临床特征，患者常有较早出现的情景记忆障碍，和（或）后来出现的语义记忆障碍；而 VCI 则主要累及信息提取和语义记忆。常用的记忆检查量表有各种版本的听觉词语学习测验与非语言记忆测验、

Wechsler 成人记忆量表 (WMS)、中国医学科学院心理所成人记忆量表等。WMS 第 4 版超过 1 h, 通常选择 1~2 个分测验, 如逻辑记忆分测验^[49]。完整的测验步骤通常包括材料的瞬时回忆、短时延迟回忆、长时延迟回忆、长时延迟再认等^[50]。“纯”VCI 和“纯”AD 的学习与遗忘曲线颇为不同, 而目前尚缺乏针对 MixCI 记忆功能的研究。

注意/执行功能障碍常见于 VCI, Vasquez 的荟萃分析发现信息加工速度下降与执行功能损害是非痴呆 VCI 的特征性表现^[51]。执行功能成分包括认知的一系列过程, 如工作记忆、抑制控制、认知灵活性等, 可以根据评估侧重点的不同选用不同的方法。比如符号数字模式测验 (SDMT) 和连线测试可用于评估注意力^[52]。另有图片完成分测验、口语词语联想测验、Mattis 痴呆量表的启动-保持分测验、字母或图形删除测验、韦氏成人智力量表领悟分测验、威斯康星卡片分类测验、Stroop 测验和迷宫测验等, 分别针对执行功能的不同成分进行评估^[53-54]。

语言功能损害常表现为找词困难和语无伦次, 可用 Boston 命名测验、语言流畅度等评估^[55], 国内常采用汉语失语成套测验, 但它们对 MCI 往往不敏感^[56]。其他评估还包括运用、视空间及结构能力评估等, 前者主要通过患者执行命令的情况进行评估, 后者常使用图形临摹、画钟测验等^[57]。

(3) 精神行为症状评估: AD 和 VCI 患者的精神行为症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) 存在相当程度的重叠, 主要表现为冷漠、易激惹、抑郁、睡眠障碍等, 但二者的行为模式是否有显著差异仍存在争议^[58-59]。可以肯定的是, 更严重的 BPSD 预示着认知障碍或其他功能障碍的恶化。因此, 评估 BPSD 的具体表现并针对性用药有重要意义^[60]。同时, 需要注意对非认知性神经精神症状 (neuropsychiatric symptoms, NPS) 的评估, 后者在 MCI 中较常见, 是预测 MCI 向 AD 进展的重要指标^[61]。此外, 明确 BPSD 还有助于判断痴呆类型, 如视幻觉对区别 DLB 和 AD 特异性达到 99%。常使用的量表包括额叶行为问卷、汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD)、Cohen-Mansfield 激越量表 (CMAI)、神经精神问卷 (neuropsychiatric inventory, NPI)、轻度行为损害清单 (MBI-C) 等。然而, 目前尚无针对 MixCI 患者 BPSD 评估的研究。

(4) 日常功能评估: 日常生活能力 (Activities of daily living, ADL) 是独立

照顾自己所需的基本技能，分为基本日常生活能力（BADL）和工具性日常生活能力（IADL）。其中 MCI 患者应表现为 BADL 正常，工具 IADL 轻度受损，痴呆患者 ADL 损害则应当更重^[62]。推荐对较轻的患者使用社会功能问卷（functional activities questionnaire, FAQ）和 IADL 量表进行评价；对较重的患者使用阿尔茨海默病协作研究重度患者日常能力量表（Alzheimer's disease cooperative study-ADL-severe, ADCS-ADL-severe）和痴呆残疾评估（disability assessment for dementia, DAD）等^[61]。

推荐意见 4：推荐采用 MoCA 基础版和 ACE-III-CV 用于 MixCI 认知功能的筛查（I 级推荐，B-NR 级证据）；

推荐意见 5：认知域的评估，有助于 MixCI 的分级和分型（I 级推荐，B-NR 级证据）。

推荐意见 6：所有 MixCI 患者应进行工具性 ADL 或社会功能检查（I 级推荐，B-NR 级证据）。

4. 实验室检查：（1）一般血液检查：认知障碍可由感染、代谢、中毒等因素导致，血液检查可以为病因诊断提供重要参考依据。建议对所有首诊患者进行以下血液学检测：全血细胞计数、红细胞沉降率、肝肾功能、电解质、血糖、血脂、同型半胱氨酸、甲状腺功能、维生素 B12、叶酸、肿瘤标志物、梅毒血清学检测、获得性免疫缺陷综合征相关检测、非特异性血管炎的检测，如系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关血管炎，以及其他少见的感染性血管炎，如克雅氏病等。

（2）AD 相关血液标志物检查：近年来，对 AD 血液生物标志物的研究取得很大进展。A β 作为核心标志物，尽管可以在血液中测量，但其与脑淀粉样变性的相关性存在争议^[63-64]。相对而言，血浆 A β 42/A β 40 比值预测脑内 A β 沉积方面表现更好，且与脑脊液（cerebrospinal fluid, CSF）和 A β -PET 状态高度一致^[65-66]。

AD 的另一个重要标志物是磷酸化 tau 蛋白（phosphorylated tau, p-tau），目前主要有 p-tau181、p-tau217 和 p-tau231 共 3 种亚型。血浆中这 3 种 p-tau 亚型的浓度与脑中 A β 和 tau 病理相关，并能准确区分 AD 与正常人群或其他变性疾病，预测 AD 的发生^[67-69]。血浆 p-tau217 在这些标志物中有着最优的诊断和预测效能^[70]。与 p-tau181 相比，p-tau217 对 A β -PET 阳性的预测效能（曲线下面积：

0.91 比 0.89) 和与 tau-PET 的相关性 (相关系数: 0.80 比 0.72) 更强^[68]。2024 年 AD 诊断和分期标准将 AD 的生物标志物分为核心标志物、非特异性标志物和非 AD 共病标志物三大类。核心标志物分为核心 1 与核心 2 标志物。核心 1 标志物用于 AD 的诊断, 核心 2 标志物用于 AD 的分期。血浆 p-tau217 诊断 AD 的效能优于其他血液标志物, 包括 A β 42/A β 40, 是唯一可用作核心 1 标志物的血液标志物, 也就是说, p-tau217 阳性可以诊断为生物学 AD^[4]。血液中核心 2 标志物包括含有残基 243 的微管结合域 tau 蛋白 (MTBR-tau243) 以及其他 p-tau, 如 p-tau205 等。

AD 非特异性标志物主要为神经丝轻链 (neurofilament light chain, NfL) 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)。NfL 在 AD 临床症状出现前 10 年开始升高, 能反映神经变性的起始和疾病进展, 但缺乏特异性。GFAP 特异表达在星形胶质细胞中, 血浆 GFAP 在无症状期即开始增加, 并随着 AD 的进展而增加^[71]。GFAP 在血浆的变化幅度比 CSF 更大, 与 A β 病理的相关性更强, 但与 tau 病理相关性不强^[72]。

(3) VCI 血液标志物: 目前, 尚无特异性生物标志物用于诊断 VCI。一些炎症标志物, 如血液 C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 等, 可能与血管损伤及 VaD 相关。研究表明, 基底节出血后 VaD 患者血清中人类可溶性蛋白 100 β (S-100 β) 水平显著升高, 与患者认知功能呈负相关^[73]。此外, 血清 NfL 在 VaD 患者中明显升高, 是 VaD 患者认知能力下降的独立危险因素, 可作为预测 VaD 患者认知障碍的潜在外周血标志物^[74]。虽然 NfL 缺乏特异性, 但在 AD 和 VaD 中均升高, 并与认知减退相关, 因此可能成为预测 MixCI 患者认知损害程度的重要标志物。血液微小 RNA (miRNA) 在不同痴呆亚型中表现出独特的表达谱, 显示出较好的稳定性和可重复性, 成为有潜力的生物标志物。

(4) CSF 检查: CSF 变化与中枢神经系统的病理改变密切相关, 且可在临床发现认知障碍前数年检出, 故 CSF 分析对认知障碍的早期诊断和预后很有帮助。对怀疑继发性认知障碍的患者应进行对应 CSF 检查以完善诊断, 如血管炎、感染、自身免疫性脑炎等。

CSF 中 A β 42 与 A β -PET 具有良好的相关性, 且在时间上可能出现得更早^[75]。多种 p-tau 亚型表现出诊断 AD 的潜力, 其中 p-tau 217 可能具有最佳的诊断效

能，且与 tau-PET 相关性最强^[76]。CSF 中 A β 42/40、t-tau/A β 42、p-tau181/A β 42 等复合指标具有更好的诊断效能，与 A β -PET 具有较强的相关性^[77]。这些标志物也被最新的诊断分期标准列为核心 1 标志物，即具有诊断 AD 价值的标志物^[4]。此外，CSF 中 MTBR-tau243 与 tau-PET 相关性高，能特异性地反映 tau 聚集性病理变化，与 A β 病理变化无关^[78]。因此，CSF MTBR-tau243 被列为核心 2 标志物。

迄今为止，CSF 中常见的 AD 生物标志物，如 p-tau、A β 等对 VCI 的诊断价值仍存在争议，这可能与广泛存在的 MixCI 有关^[79]。尤其对于脑淀粉样血管病（Cerebral amyloid angiopathy, CAA）和 AD，这些指标更是难以区分^[80]。尽管缺乏特异性指标，但与 AD 类似，NfL、YKL-40、特定细胞因子等反映神经功能损害的指标显示与 VaD 患者认知功能和血管病理显著相关^[81]。

（5）基因检测：早发型 AD 与遗传密切相关，目前已确认分别位于 14、1、21 号染色体上的 *PSEN1* 基因、*PSEN2* 基因和淀粉样前体蛋白（*APP*）基因为 AD 致病基因。位于 19 号染色体 *APOE* ϵ 4 基因可使晚发型 AD 的风险增加 3-15 倍^[82]。大规模全基因组关联研究（GWAS）为风险基因的发现提供新的手段，已鉴定出 11 个变异与 A β 病理相关，7 个变异与脑 tau 病理相关，8 个变异与脑神经变性相关^[83]。多种与 VCI 相关的脑血管病由显性遗传特征引起，如脑常染色体显性遗传性动脉病伴皮质下梗死和白质脑病（*NOTCH3* 基因突变）、荷兰型淀粉样变性遗传性脑出血等。GWAS 同样鉴定了 VCI 的风险基因，包括 *ZNF652*、*HBEGF* 等；不同的差异基因表达谱有助于鉴别认知障碍的具体亚型，包括 AD 和 VCI，显示出对 MixCI 鉴定的极大潜力^[84]。

推荐意见 7: 对于可疑 MixCI 的患者，体液中核心 1 标志物（CSF A β 42/40、p-tau 181/A β 42、t-tau/A β 42、p-tau217 以及血液 p-tau217）可作为 AD 病理存在的证据，核心 2 标志物（血浆和 CSF MTBR-tau243、p-tau205 等）可用于评估 AD 病理改变的严重程度（I 级推荐，A 级证据）。

5. 影像学检查：（1）MRI：内侧颞叶，尤其是海马和内嗅皮质改变是 MRI 在 AD 研究最经典的发现。海马体积缩小常作为 AD 诊断和判断疾病进展的指标之一。内侧颞叶萎缩（medial temporal lobe atrophy, MTA）在区分轻、中度 AD 与正常人的敏感性和特异性均超过 85%^[85]，用于鉴别 AD 与其他痴呆，包括 VaD

的敏感性和特异性均在 90%以上^[86]。荟萃分析发现，MTA 对于提示 MCI 向 AD 的转化敏感性 73%，特异性 81%^[87]。

头颅 MRI 是 VCI 影像诊断的“金标准”，建议使用的 MRI 序列包括：T1 加权成像（T1WI）、T2 加权成像（T2WI）、液体衰减反转恢复（FLAIR）和弥散加权成像（DWI）、T2*WI 或磁敏感加权成像（SWI）序列^[88]。VCI 神经影像评估首先应识别卒中后认知障碍相关影像，重点应关注和脑卒中事件相关的影像学改变。包括：①缺血性脑卒中：症状性脑梗死是支持 VCI 诊断的条件之一，DWI 是识别急性脑梗死的关键序列。其中皮层/皮层下较大面积、左侧以及累及关键部位的梗死更容易造成 VCI^[89-90]。②脑出血：头颅 CT 对于识别新发脑出血有重要意义，大面积出血、关键部位出血、多发出血或梗死后出血常与 VCI 相关。

皮质下缺血，即 CSVD 的影像学表现在 VCI 诊断中非常重要。根据 2023 年发表的血管性神经病变的影像报告标准-2（STRIVE-2），CSVD 的特征性影像包括以下几种：①新近皮质下小梗死：在小穿支动脉供血区存在近期（约 3 周内）梗死的影像学证据，且具有相对应的临床症状。DWI 序列呈皮质下高信号，病灶最大直径≤20 mm。②腔隙：位于皮质下圆形或卵圆形、直径 3~15 mm、中心充满 CSF 样液体的空洞。病灶中心为 T1WI、FLAIR 低信号，T2WI 高信号。③WMH：脑白质内形状不一的异常信号区域，多呈点状或斑片状，双侧对称分布。T2WI、FLAIR 序列呈高信号，T1WI 序列呈等或低信号。WMH 在 VCI 发病中占重要地位，目前主要评估手段包括 Fazekas 评分、改良 Scheltens 量表、年龄相关白质改变评分等。④血管周围间隙：小穿支血管周围圆形、卵圆形或线形的充满液体的潜在性间隙，T1WI、FLAIR 序列上呈低信号，T2WI 序列上呈高信号，通常横轴面直径<3 mm。⑤微出血（CMB）：脑小血管受损导致红细胞渗漏，被巨噬细胞吞噬后形成的含铁血黄素沉积。在 T2*WI 或其他磁敏感序列上表现为直径 2~5 mm、圆形或椭圆形的低信号病灶。⑥脑皮质表面铁沉积（cSS）：皮质表面或皮质上可见的慢性血液产物沉积的神经影像学证据。在 T2*WI 或其他磁敏感序列上表现为线形低信号，可表现为沿脑沟走行的“双轨征”。⑦凸面蛛网膜下腔出血（cSAH）：局限于脑凸面的单个或多个皮质脑沟内的非创伤性 SAH。FLAIR 序列上表现为沿脑凸面分布的线样高信号影，伴或不伴 T2*WI 或其他磁敏感序列上相应部位的低信号。cSS 和 cSAH 是 CAA 较特征性的影像学表现。

⑧脑萎缩：与局灶性损伤无关的脑体积减小。表现为脑皮质厚度减少、脑沟增宽、脑室扩大、体积增加。可通过 MTA 视觉评估量表、全脑皮质萎缩量表等来评估。

⑨脑皮质微梗死：局限于皮质的，直径通常 ≤ 4 mm 的微小梗死。一般可通过高分辨率 MRI 发现。

⑩偶发 DWI 阳性病灶：DWI 上偶然发现的轴向直径 ≤ 20 mm 的高信号病变，大多不伴有新的局灶性神经功能缺损^{[6][91]}。需要特别注意的是，尽管上述影像学表现与血管性病理高度相关，但仍需要结合临床表现并排除相关疾病才能诊断 VCI。

有些 MRI 影像学特征可分别在 AD 和 VCI 中出现，对两者的鉴别和 MixCI 的诊断及严重程度评估可能有重要意义。脑萎缩可广泛见于 AD 和 VCI，MTA 是 AD 早期的特征性改变，随着病程进展，出现广泛脑区萎缩。CSVD 多呈弥漫性脑萎缩，颞叶萎缩在早期可能不明显，但后期脑萎缩受累脑区与 AD 有重叠，是否有特征性的空间分布模式仍不清楚^[92]。类淋巴系统是最重要的中枢神经系统的清除系统，可以使液体通过脑实质从动脉端流向静脉端，以及使 CSF 与血管沟通以清除脑实质中的代谢物，在 AD 和 VCI 的发病过程中均起到重要作用^[93]。近年来开发了一种结合弥散张量成像（DTI）与 SWI 计算髓静脉周围间隙弥散系数（ALPS）指数的方法，反映类淋巴系统的功能^[94]。研究显示，DTI-ALPS 可以预测 AD 患者 A β 沉积、脑萎缩及疾病进展^[95]。同时，DTI-ALPS 与 VCI 患者的认知障碍密切相关^[96]。

（2）PET 扫描：可以用于评估 A β 、tau 沉积和脑代谢，反映 AD 的核心病理改变^[36]。A β -PET 显像作为一种无创性显示 A β 沉积的影像方式，可以用于辅助诊断 AD，并预测 AD 患者的认知功能下降^[97]。目前常用的淀粉样蛋白显像剂包括：¹¹C-匹兹堡复合物 B（Pittsburgh compound-B, ¹¹C-PIB）、¹⁸F-氟贝他吡（¹⁸F-florbetapir, ¹⁸F-AV45）、¹⁸F-贝他苯（¹⁸F-florbetaben, ¹⁸F-FBB）等。¹¹C-PIB 半衰期较短，仅限于部分医院生产使用。目前使用最多的是 ¹⁸F-AV45，可以准确获取 A β 沉积证据，预测 AD 患者的认知水平下降，并用于鉴别 AD 与其他神经退行性疾病^[98]。¹⁸F-FBB 是国内首个获批用于 AD 诊断的淀粉样蛋白 PET 显像剂，与 ¹¹C-PIB 有良好的相关性^[99]。鉴于 A β -PET 的独特优势，2024 年修订的 AD 诊断与分期标准中明确指出，A β -PET 作为 AD 的核心 1 标志物，可用于 AD 的诊断，A β -PET 阳性即可诊断生物学 AD^[4]。需要注意的是，DLB 也可能表现为 A β -PET

阳性。因此，对于 A β -PET 阳性患者，可以通过除临床特征、突触前多巴胺能等对 AD 和 DLB 进行鉴别。tau 蛋白显像可以显示脑内的病理性 tau 蛋白沉积以及神经纤维缠结情况。病理性 tau 蛋白在 AD 患者大脑中沉积呈特征性的分布和进展模式，临床上常用 Braak 分期来描述^[100]。¹⁸F-AV1451、¹⁸F-MK-6240、¹⁸F-APN-1607 是常用的 tau 蛋白显像剂。tau-PET 可以很好地检测早期和晚期神经纤维缠结，并可预测无症状老年人在未来认知功能下降的可能性^[100-102]。因此 tau-PET 可作为核心 2 标志物，用于 AD 的分期。脑葡萄糖代谢主要反映神经元突触的活动程度，最常用的显像剂为 ¹⁸F-脱氧葡萄糖（¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG）。¹⁸F-FDG PET 为神经元变性的标志物，可以反映 AD 患者认知下降的程度，并预测 AD 的进展^[103]。然而，¹⁸F-FDG 显像并非 AD 特异性检测。

VCI 中 PET 应用较少，¹⁸F-FDG PET 显像作为神经元损伤的定性和定量检查方法，可能用于 AD 和 VaD 及其他痴呆类型的鉴别诊断，前者表现为海马、颞顶叶和后扣带回的葡萄糖代谢降低，而后者则为局灶性皮质、皮质下、深灰核和小脑区域，具体与脑血管受累的病灶区域相关^[104]。此外，还有其他非特异性的认知障碍指标，如反映神经炎症的转运蛋白或外周苯二氮卓受体、与 BBB 相关的 P-糖蛋白等，但尚未得到普遍认可。MixCI 是否有特征性的 PET 影像尚需进一步研究。

推荐意见 8: 对所有可疑的 MixCI 患者，应进行头颅 MRI 检查以确认 VCI 病理的存在和严重程度（I 级推荐，A 级证据）。

推荐意见 9: A β -PET 和 tau-PET 可以作为拟诊断 MixCI 的患者 AD 病理存在的证据，并用于 AD 的病理分期（I 级推荐，A 级证据）。

（二）诊断标准

结合 AD 和 VCI 的诊断框架，本共识制订了 MixCI 的诊断标准流程，采用“临床症状+生物标志物+神经影像”模式，以适用于我国临床环境的痴呆筛查和药物临床试验等研究目的^[105-106]。MixCI 临床诊断路径见图 1。

第 1 步：确定认知障碍的存在。通过详细的病史采集、体格检查和神经心理评估，确定 ≥ 1 个认知领域损害的客观证据；患者存在日常生活能力受损，且这些症状不能用谵妄或重度精神障碍来解释。确定存在认知障碍后，需进一步评估其严重程度，用 MCI 和痴呆进行区分。MCI 患者复杂的工具性日常能力可以有

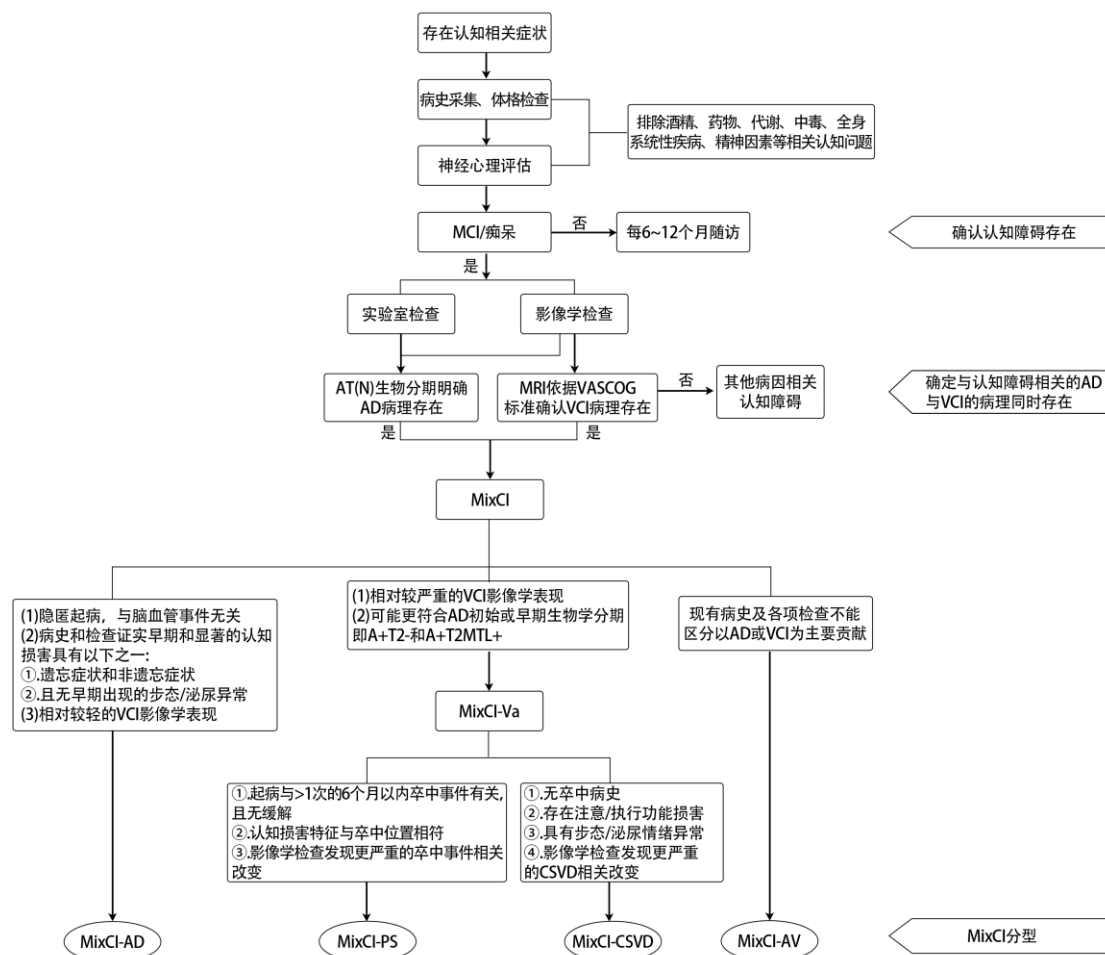
轻微的损害，但保持独立的日常生活能力^[107]。同时，应注意评估患者的 NPS。若满足 ≥ 2 个认知领域损害，且由于认知障碍引起工作和日常活动能力严重受损，可诊断为痴呆^[108]。

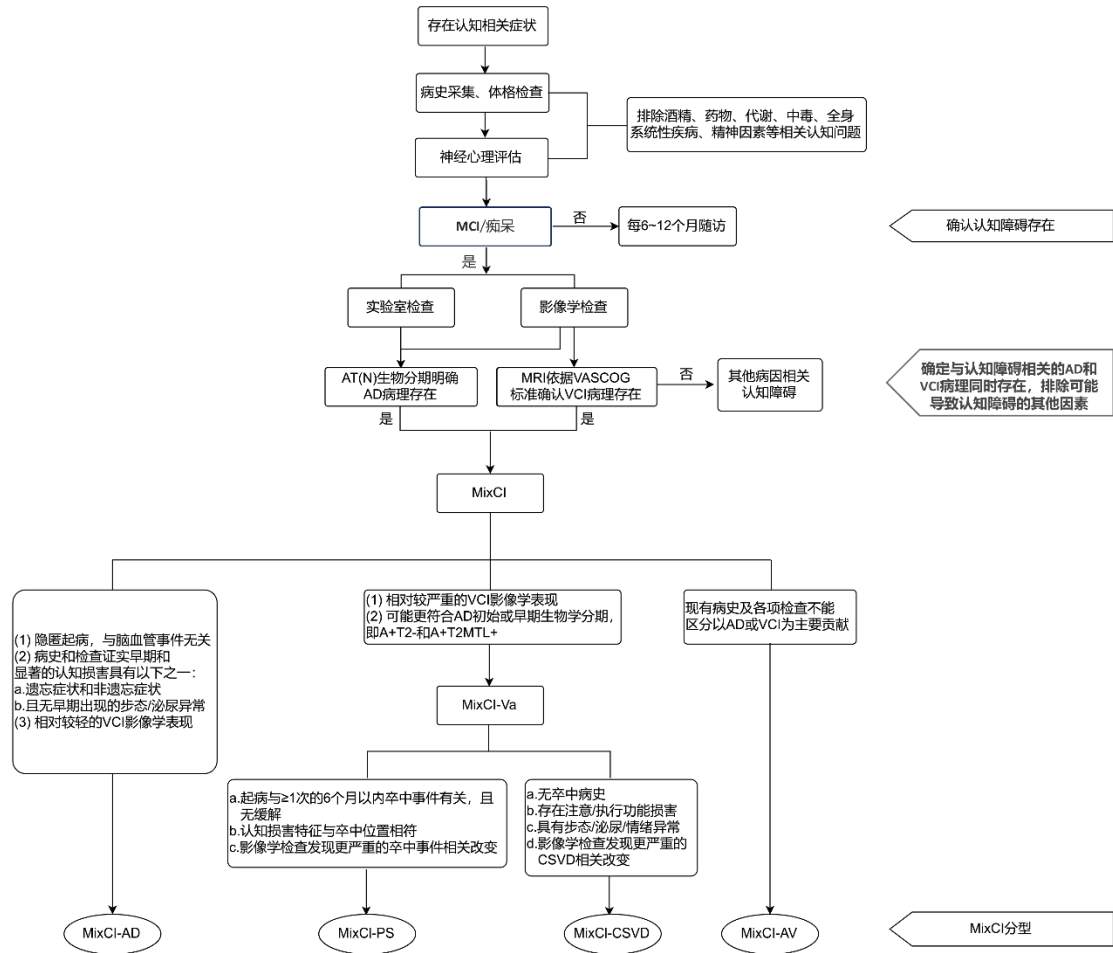
第 2 步，确定与认知障碍相关的 AD 与 VCI 的病理同时存在。AD 的诊断依据 2024 年 AD 协作组修订的 AD 诊断和分期标准^[4]。核心 1 标志物，包括血浆 p-tau217、CSF p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40 和 A β -PET 阳性，即 A+T₁+，提示存在 AD 神经病理改变，可建立 AD 的诊断。若临床中不具体上述检测条件但符合下列条件者，可做出很可能存在 AD 的诊断。（1）隐匿起病，有明确的认知功能恶化病史，病史及检查明确早期和显著的认知损害包括遗忘症状或非遗忘症状（如语言、视空间、执行功能异常）^[108]。（2）其他标志物提示可能存在 AD 病理。如 AD 相关基因，包括 *PSEN1*、*PSEN2*、*APP*、*APOE ϵ 4* 基因等；其他血液或 CSF 标志物的异常，如 A β 42、A β 42/40、t-tau、p-tau181、p-tau231、MTBR-tau243、NfL、GFAP 等；MRI 提示早期存在 MTA；tau-PET 阳性；重要脑区 FDG 代谢减低等。VCI 病理主要依靠影像学标准，推荐使用 VASCOG 影像学诊断标准，至少具备以下影像学表现之一：（1）一个大血管脑梗死足以导致血管源性 MCI，而诊断 VaD 往往需要 2 个或多个大血管脑梗死；（2）单个广泛的或者关键部位（一般位于丘脑或基底节区）的脑梗死，可能足以诊断为 VaD；（3）存在 2 个以上脑干以外的腔梗；1-2 个关键部位的腔隙，或者 1-2 个非关键部位的腔隙同时合并广泛的 WMH；（4）广泛或融合的 WMH，（5）关键部位的脑出血，或者 2 个及 2 个以上的脑出血；（6）以上形式的组合^[5]。

第 3 步，排除认知障碍的其他病因。

第 4 步：对 MixCI 进行分型。MixCI-AD 的患者应额外具备：（1）隐匿起病，与脑血管事件无关；（2）病史和检查证实早期和显著的认知损害具有以下之一：遗忘症状和非遗忘症状，且无早期出现的步态/泌尿异常；（3）相对较轻的 VCI 影像学表现，即仅有上述 VASCOG 影像学诊断标准中的 1 条。MixCI-Va 的患者应额外具备：（1）相对较严重的 VCI 影像学表现，即具备 VASCOG 影像学诊断标准中的 2 条及以上；（2）可能更符合 AD 初始或早期生物学期，即 A+T₂-和 A+T₂MTL+。其中，MixCI-PS 患者起病与 ≥ 1 次的 6 个月以内脑卒中事件有关，认知损害特征与脑卒中位置相符，影像学检查发现更严重的脑卒中事件相

关改变。MixCI-CSVD 患者无脑卒中病史，存在注意/执行功能损害，并可具有步态/泌尿/情绪异常，且影像学检查发现更严重的 CSVD 相关改变^[91] [109]。现有病史及各项检查不能区分以 AD 或 VCI 为主要贡献时应归为 MixCI-AV。应当注意，上述诊断并不是一成不变的，随着疾病进展，可能需要对诊断进行修正。





AD, 阿尔茨海默病; MixCI, 混合型认知障碍; MixCI-AD, 偏 AD 型 MixCI; MixCI-AV 同等重要型 MixCI; MixCI-CSVD, 脑小血管病型 MixCI; MixCI-PS, 卒中后型 MixCI; MixCI-Va, 偏血管型 MixCI; VASCOG, 国际血管性行为与认知障碍学会; VCI, 血管性认知障碍

图 1 MixCI 临床诊断路径图

Figure 1 The flow chart for diagnosis of MixCI

(三) 鉴别诊断

MixCI 的诊断首先需排除其他疾病导致的认知障碍, 如脑肿瘤、多发性硬化、脑炎、抑郁症、中毒, 以及明显影响认知功能的系统性疾病、代谢异常、药物滥用等。谵妄常发生在躯体性疾病损伤或手术后, 主要症状为不同程度的意识障碍、注意障碍、定向障碍及各种形式的错觉和幻觉。但谵妄状态常呈急性发作, 病程短暂, 呈昼轻夜重, 对环境刺激反应快速强烈, 且缓解后认知无明显障碍。老年期抑郁、老年期焦虑与痴呆相似, 均可以出现情感障碍和认知功能损害, 但认知

功能损害常出现在情绪变化之后,且随着抑郁症状的好转,认知功能可逐渐恢复。酒精所致精神障碍,患者一般存在长期大量饮酒史,长期饮酒对认知功能的影响主要体现在 Wernicke 脑病和 Korsakoff 综合征。其与痴呆的主要鉴别点是:长期大量饮酒史、戒断症状、记忆减退,但认知损害不明显。

特别需要注意的是,CAA 是一类由 A β 沉积在大脑皮质和软脑膜小血管导致的年龄相关的 CSVD。A β 沉积引起血管壁完整性破坏可导致临床上复发性脑叶出血及年龄相关认知功能障碍和步态障碍。可见 CAA 虽属于 CSVD 范畴,也可以兼有 AD 病理。伴有典型 CAA 影像学表现及认知障碍时首先考虑 VCI,尽管 AD 相关病理在认知损害方面的贡献很难界定,但很可能在其中发挥作用。因此,CAA 伴有认知障碍很可能本身就是一种 MixCI,后续需要更多的研究来证实。

额颞叶变性是以进行性额叶和(或)颞叶萎缩为共同特征的一组疾病,早期可出现人格和行为改变或语言功能异常,但记忆力减退相对较慢。MRI 可显示早期出现额叶和(或)颞叶萎缩且缺乏脑血管损害的影像特征。DLB 以波动性认知功能障碍、帕金森综合征和形象生动的视幻觉三主征为临床特点,出现快速眼动相睡眠行为异常、对地西洋等神经安定药物反应敏感、PET 显示的基底神经节多巴胺转运蛋白减少可鉴别。帕金森病痴呆是指在确诊帕金森病的基础上,1 年后隐匿出现缓慢进展的足以影响日常生活能力的认知障碍。患者可出现情绪或性格改变、视幻觉或妄想、日间过度睡眠、各种形式的谵妄及其他形式的幻觉^[2]。

推荐意见 10: 核心 1 标志物用于确定可疑 MixCI 患者中是否存在 AD 神经病理改变,并建立 AD 的诊断(I级推荐, A 级证据)。

推荐意见 11: VCI 病理和严重程度的评估主要依靠影像学标准,推荐使用 VASCOG 影像学诊断标准(I级推荐, C-EO 级证据)

七、预防

MixCI 的预防非常重要,包括三级预防,贯穿于 MixCI 的整个病程中。对于可调节的危险因素的干预是预防中重要的一环。然而,对于 MixCI 的特殊危险因素知之尚少,可能包括 AD 和 VCI 的共同危险因素。不同分型的 MixCI 危险因素的侧重点可能有所不同,但由于 AD 和 VCI 相关危险因素有诸多共同点,故

建议尽量控制所有危险因素，尤其是血管危险因素。Lancet 委员会在 2024 年发布的痴呆预防、干预与护理的最新报告指出，有 14 个潜在可干预的危险因素，如果控制到位，理论上可减少 45% 的痴呆风险^[110]。这些危险因素的控制可以从减轻血管损伤、减少痴呆的神经病理、减轻应激和炎症及认知重建和脑功能保留等多个方面预防痴呆的发生。这些危险因素主要针对全因性痴呆，故 MixCI 的预防也需要控制这些危险因素。在早年接受良好教育者痴呆发病的风险降低^[111]，因此建议每个人都能在青少年时期获得优质教育，并鼓励中、老年人持续进行认知刺激活动以保护认知能力。中年期出现听力下降^[112]、抑郁^[113]、创伤性脑损伤^[114]、高低密度脂蛋白胆固醇（LDL）^[115]、低体力活动^[116]、糖尿病^[117]、吸烟^[118]、高血压^[119]、肥胖或超重^[120]、过度饮酒^[121]等均可以增加痴呆的风险，其中后 7 项也是常见的血管疾病的危险因素。因此，建议听力减退者应尽早进行听力辅助治疗，及时、有效治疗抑郁，在活动中注意头部防护，密切监测并按照危险因素分层降低 LDL，积极进行体育锻炼，积极降压、降糖治疗，保持健康的体重，避免过度饮酒。晚年期出现社交隔离与痴呆风险的增加密切相关，因此需要鼓励老年人参与活动 and 与他人共同生活^[122]。空气污染也是重要的危险因素，如空气中 PM2.5 含量增加可增加痴呆发病风险^[123]。因此，建议采取各种手段尽量少地暴露于空气污染。老年人群视力减退的发病率很高，可达 12.6%。未治疗的视力减退同样增加痴呆风险^[124]。因此，需要注意老年人视力减退的筛查，发现视力减退后需及时治疗。

推荐意见 12：积极综合管理 AD 和 VCI 的危险因素，如控制血压、血糖、血脂等可能对预防 MixCI 有益（I 级推荐，B-R 级证据）。

推荐意见 13：通过提高教育水平、积极参与体育锻炼、保持合理体重、健康饮食、戒烟、避免过度饮酒、保持良好情绪、注意头部保护、增加社交活动、减少空气污染暴露、改善听力和视力等生活方式综合预防 MixCI 可能有积极影响（I 级推荐，B-R 级证据）。

八、治疗

（一）药物治疗

1. 改善认知功能：鉴于 AD 和 VCI 在病理生理及发病机制方面有一定重叠性及相互作用，批准用于 AD 治疗的药物，如乙酰胆碱酯酶抑制剂（AChEI）（如多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀等）和非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂（如美金刚）等也可以用于 VCI^[5]。因此，对 AD 和 VCI 均有效的药物理论上也是治疗 MixCI 的主要药物。然而，针对 MixCI 治疗的大型临床试验非常有限，更多数据是来自于有关 AD 或 VaD 合并 MixD 治疗的研究。

（1）AChEI：来自巴西的一项研究纳入了 112 例 AD 和 17 例 MixD 患者，随访 12 个月，发现使用 AChEI（多奈哌齐 5~10 mg/d，或加兰他敏 16~24 mg/d，或卡巴拉汀 6~12 mg/d）治疗取得良好响应（MMSE 增加 ≥ 2 ）的比例可达 27.8%^[125]。一项为期 6 个月的开放试验，纳入 77 例 VaD 和 71 例 MixD 患者，使用多奈哌齐 5 mg/d 起始，6 周后加量至 10 mg/d。结果显示，多奈哌齐可以在所有患者中降低简明神经精神量表评分，增加画钟试验评分，并改善语音流畅性。值得注意的是，多奈哌齐可以在 MixD 患者中增加临摹画钟试验评分，并改善语音流畅性^[126]。一项随机双盲多中心安慰剂对照试验纳入 195 例 VaD 和 238 例 MixD 患者，发现加兰他敏 24 mg/d 可以改善 12 个月后患者的认知功能、功能性能力和 BPSD，并具有良好的耐受性^[127]。对于该试验进行事后亚组分析显示，加兰他敏较安慰剂可以明显改善 MixD 患者的认知功能，并持续至少 12 个月。恶心、腹泻、跌倒等不良反应均与安慰剂组相似^[128]。在一项纳入了 1378 例 VCI 和 MixD 患者的荟萃分析中，使用加兰他敏治疗 6 个月的患者，在认知评估和行为评估方面的表现均优于安慰剂，但更易发生胃肠道不良反应^[129]。一项纳入 47 例 MixD 患者的多中心开放试验进行了 26 周随访，结果显示，卡巴拉汀 6~12 mg/d 可以改善 MixD 患者的认知功能及 BPSD，并具有良好的耐受性，不良反应主要为恶心、呕吐、头晕和腹泻^[130]。

（2）谷氨酸受体拮抗剂：美金刚单药或与 AChEI 联合应用常用于治疗中重度 AD^[131]。一项纳入 579 例 VaD 患者的多中心随机双盲安慰剂对照试验显示，美金刚 20 mg/d 可以显著改善轻到中度 VaD 患者的认知功能，不良反应与安慰剂相似^[132]。队列荟萃分析显示，美金刚可以轻度改善 VaD 患者的认知功能状态和精神行为评分^[129]。从理论上讲，美金刚可用作中重度 MixD，特别是 MixD-AD 的治疗，但目前还没有相关临床研究。仅有一项纳入 126 例 AD 和 MixD 患

者的回顾性研究，对比单用美金刚和美金刚联合胞磷胆碱的疗效。结果显示，美金刚单药治疗 6 月和 12 月，患者 MMSE 分值较基线进行性下降，但未做统计学分析^[133]。因此，对于美金刚是否适用于 MixCI 仍需进一步研究。

(3) A β 靶向药物：A β 靶向药物的作用机制可分为四类：①减少 A β 生成；②增强 A β 及其聚集物的降解和清除；③中和可溶性 A β 单体或中和其毒性；④直接抑制 A β 聚集。目前已经获批使用的 A β 靶向药物以 A β 单克隆抗体为主，它能够特异性与 A β 结合，并促进细胞识别和吞噬，从而完成 A β 的降解。

目前已有多种 A β 单克隆抗体通过 III 期临床试验。例如，仑卡奈单抗（Lecanemab）不仅获得 FDA 批准，还在 2024 年 1 月在中国内获批上市。一项纳入 1795 例 AD 源性 MCI 及轻度 AD 患者的多中心随机双盲对照 III 期临床试验显示，与安慰剂相比，每两周接受一次剂量为 10 mg/kg 仑卡奈单抗治疗 18 个月可以减缓认知功能衰退，并减少 A β 在脑内沉积^[134]。根据 Cummings 等^[135]发表的《仑卡奈单抗：合理应用建议》，仑卡奈单抗适用于符合 NIA-AA 临床标准，诊断为 AD 源性 MCI 或轻度 AD 痴呆的患者，要求 MMSE 评分在 22-30 之间，年龄在 50-90 岁之间。同时需要观察到患者淀粉样蛋白生物标志物阳性，即 A β -PET 提示 A β 阳性，或 CSF 中 p-tau/A β 42 增加。此类药物使用前必须接受头颅 MRI 检查，特征性的影像学排除标准包括：（1）任何脑内大出血（直径>10 mm）；（2）超过 4 个 CMB（直径<10 mm）；（3）表面铁沉积；（4）脑血管源性水肿；（5）明显的 WMH；（6）多发腔隙性梗死或任何涉及主要血管区域的脑卒中。这类药物的主要不良反应为淀粉样蛋白相关影像学异常（ARIA），包括水肿或渗出（ARIA-E）及出血（ARIA-H），与该药物引起血管损伤相关^[136]。ARIA 一般需要通过影像学诊断。ARIA-E 影像学表现为脑内水肿或积液，ARIA-H 表现为 CMB 或 cSS，可以根据上述影像学表现的部位、大小和个数划分 ARIA 的严重程度。轻度一般无临床症状，中重度可表现为不同程度的神经功能缺损甚至意识障碍和癫痫发作^[137]。

上述影像学排除标准及 ARIA 与 VCI 的影像学表现有很大程度上的重叠。一般而言，A β 单克隆抗体治疗需要排除较严重 CSVD 患者。除了 CSVD 和脑出血外，有限的证据表明，ARIA 可能增加症状性缺血性脑卒中的风险^[138]。由此可见，虽然此类药物可以减缓 AD 的认知功能减退，但由于可导致 ARIA 风险增

加，可能对血管产生不良影响，导致 VCI 患病率增加。同时，合并血管性因素，如高血压、微出血灶等，以及同时使用的抗栓药物，如双联抗血小板、抗凝、溶栓药物等，都可能增加 A β 单克隆抗体引起出血的风险。因此，A β 单克隆抗体在治疗 MixCI 方面可能存在潜在冲突。在全面评估风险和获益，且患者有强烈意愿使用时，A β 单克隆抗体可能可以试用于 MixCI-AD 且 CSVD 影像学表现较轻并且卒中风险较小的患者。应用时需要严格筛选患者并且适当调整药物剂量，通过 MRI 扫描密切监测 ARIA。以仑卡奈单抗为例，在第 5、7 和 14 次输注前进行 MRI 检查，一旦出现 ARIA 的影像学或临床表现，需停药动态观察。有关 A β 单克隆抗体是否适用于 MixCI 的治疗仍需进一步研究来证实。

(4) 改善血管功能药物：荟萃分析表明，尼莫地平对未分类的痴呆，包括 AD、VaD 和 MixD 患者认知功能的改善有一定益处^[139]。一项纳入 21 例 MixD 的随机双盲安慰剂对照试验表明，随访 24 周时，加兰他敏联合尼莫地平可以改善患者认知功能（ADAS-cog: -3.9, $p=0.029$; MMSE: 1.2, $p=0.037$ ），但与加兰他敏单药治疗相比，联合用药治疗并不能进一步改善患者的认知功能和生活质量^[140]。一项多中心随机双盲安慰剂对照研究显示，丁苯酞治疗有助于改善轻度 VCI 患者的整体认知功能和日常生活能力，并具有良好的安全性和耐受性^[141]。同时，丁苯酞联合多奈哌齐治疗可以改善轻到中度 AD 患者的认知功能和日常生活能力^[142]。研究表明，银杏叶提取物可以单用或联合其他药物，改善 AD 和 VaD 患者的认知功能及日常生活能力^[143]。尽管目前尚无有关丁苯酞和银杏叶提取物用于 MixD 治疗的研究，推测这些药物可能适用于 MixD 的治疗。

(5) 调节肠道菌群药物：甘露特钠是我国自主研发的用于重塑肠道菌群的药物。一项多中心随机双盲安慰剂对照的 III 期临床试验显示，甘露特钠可改善轻度至中度 AD 患者的认知功能，并具有较高安全性^[144]。个案报道显示，甘露特钠联合多奈哌齐和美金刚治疗可显著改善 MixD 患者的认知功能^[145]。但甘露特钠对于 MixCI 治疗的优势需要更多的循证证据验证。

(6) 其他药物：一项纳入 174 例 AD 与 MixD 患者的回顾性研究显示，胞磷胆碱联合卡巴拉汀可以显著提高 9 个月后患者的 MMSE 分值，疗效优于单用卡巴拉汀（0.58 vs. -1.59, $p<0.001$ ）^[146]。另一项纳入 126 例 AD 和 MixD 患者的回顾性研究显示，胞磷胆碱联合美金刚治疗优于美金刚单药治疗，并显著改善患

者的 MMSE 评分 (1.6 vs. -1.1, $p < 0.001$) [133]。可见, 胞磷胆碱可能适用于与其他药物联合使用治疗 MixCI。一项纳入 65 例包括 AD、VaD 和 MixD 患者的多中心随机双盲安慰剂对照研究表明, 奥拉西坦服用 12 周可改善患者的认知功能, 并具有良好的耐受性[147]。荟萃分析提示, 石杉碱甲可以改善 AD 和 VaD 患者的认知功能及日常生活能力, 并具有良好的耐受性[148]。推测奥拉西坦和石杉碱甲可能适用于 MixD 的治疗。

MixCI-AD 患者优先选用 AChEI 和谷氨酸受体拮抗剂。在严格筛选适应证后, 可使用 A β 单克隆抗体, 但需密切监测药物不良反应。可根据临床需要, 酌情使用改善血管功能及调节肠道菌群药物。MixCI-Va 患者推荐使用 AChEI 和谷氨酸受体拮抗剂, 可联合使用改善血管功能药物, 不推荐使用 A β 单克隆抗体。MixCI-AV 患者用药推荐与 MixCI-AD 相似, 但需更慎重使用 A β 单克隆抗体。

推荐意见 14: AChEI (多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀) 可用于 MixCI 的治疗, 改善患者的认知功能和日常生活能力 (I 级推荐, A 级证据)。美金刚用于 MixCI 的治疗效果有待进一步临床评价 (IIa 级推荐, B-R 级证据)。

推荐意见 15: 由于 A β 靶向药物可能引起 ARIA 等不良反应, 对于诊断为 MixCI-AD 的患者, 选用 A β 靶向治疗时, 应严格评估, 并监测血管损害情况 (IIb 级推荐, C-LD 级证据)。

推荐意见 16: 甘露酸钠可改善轻中度 AD 患者的认知功能, 但其对 MixCI 的作用仍需更多循证证据支持 (IIb 级推荐, B-NR 级证据)。

推荐意见 17: 胞磷胆碱、尼莫地平、银杏叶提取物、丁苯酞、奥拉西坦等药物可能对 MixCI 患者认知功能改善有益 (IIb 级推荐, B-R 级证据)。

2. 改善精神行为及其他非认知症状: MixCI 患者可能出现如抑郁、焦虑、妄想、幻觉、躁狂、冲动攻击等 BPSD, 症状早期可选择非药物治疗, 包括心理干预等[149]。使用 AChEI 和 NMDA 受体拮抗剂对 AD 的 BPSD 有一定的改善作用。在精神症状严重时, 可以考虑使用非典型抗精神病药物, 但需注意药物的副作用, 如锥体外系反应、心血管事件和代谢问题, 且此类药物可能导致认知损害进一步加重。一项研究显示, 抗精神病药物 (主要为利培酮) 可以改善包括 AD、VaD 及 MixD 在内患者的精神行为症状, 且不增加痴呆和死亡风险[150]。一项纳入 4 项研究, 包括 941 例 AD 和 MixD 患者 (115 例) 的荟萃分

析显示，利培酮治疗可以减轻上述患者的精神症状，包括妄想、幻听等^[151]。另一项纳入 129 例 AD、VaD 及 MixD 患者的随机双盲安慰剂对照研究表明，肌注阿立哌唑 10 mg 和 15 mg 可以改善急性激越症状，且安全性较好^[152]。其他非典型抗精神病药物，包括奥氮平、喹硫平等可能有效，但缺乏临床研究支持。此类药物治疗原则应遵循低剂量起始，缓慢加量，短期小剂量、个体化使用等原则^[153]。推荐的起始剂量和最大剂量（mg/d）分别为：利培酮：0.20~0.50，2；奥氮平 1.25~2.5，10；喹硫平：12.5，200^[154]。伴随焦虑、抑郁症状的 MixCI 患者可以使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）^[155]。此外，心境稳定剂（如丙戊酸钠等），可用于治疗躁狂或情绪不稳定的症状。睡眠障碍患者曲唑酮可能有效，褪黑素及右佐匹克隆证据不充分，尽量避免使用苯二氮卓类及非苯二氮卓类助眠药物。

推荐意见 18：轻微 BPSD 应首选非药物治疗（IIa 级推荐，B-R 级证据）。

推荐意见 19：精神症状的控制首选小剂量非典型抗精神病药物，并充分考虑患者的临床获益和潜在风险，特别是导致认知功能下降的风险（IIb 级推荐，B-NR 级证据）。

推荐意见 20：合并焦虑、抑郁的患者推荐选择性 SSRIs（IIb 级推荐，C-LD 级证据）。

（二）非药物治疗

尽管有关非药物手段对 MixCI 治疗的研究非常有限，但现有证据支持非药物治疗改善 AD 和 VaD 症状。物理治疗是非药物治疗的重要手段，包括光、声、电、磁等刺激疗法。一项小样本随机双盲对照试验显示，音乐治疗可以改善 AD 及 MixD 患者的认知功能^[156]。其他物理疗法，包括光线刺激、经颅磁刺激等可能对认知功能的改善有一定帮助。例如，低强度经颅超声刺激可改善 AD 及 VCI 患者的认知功能，提示可能对 MixCI 患者有潜在的治疗效应^[157]。认知促进治疗，也可称为认知刺激疗法，是一种针对轻度至中度痴呆患者的循证治疗方法，其治疗方式主要是通过一系列活动参与和讨论，从而提高其认知及社会功能。此外，通过计算机辅助的认知训练或认知运动双重任务训练，可能改善认知功能^[158]。运动康复疗法，包括有氧运动、抗阻运动、身心运动等对老年期痴呆患者的认知功能改善和康复有良好效果^[159]。其他疗法，如心理干预、针灸等也可以有效。

然而，上述疗法均未有在 MixCI 患者应用的临床试验，需要进一步研究证实。MixCI 患者常有多种基础疾病和合并症，建议组织包括神经科、老年科、精神科、康复治疗及护理等专业人员在内的多学科多模式综合管理。

推荐意见 21：物理治疗可以改善 MixCI 患者的认知功能（IIa 级推荐，B-R 级证据）。

推荐意见 22：认知运动双重任务训练可能对改善 MixCI 患者的认知功能有效（IIa 级推荐，B-R 级证据）。

九、结语

本专家共识旨在推动神经科、老年科、精神科、康复科、全科医学等相关科室临床医师在临床工作中明确 MixCI 的概念及分类，建立规范的 MixCI 临床诊疗路径，启动大规模 MixCI 流行病学调查，开发 MixCI 特征性影像学及体液生物标志物，开展全国性 MixCI 诊疗相关的多中心随机对照研究，建立适于国人的 MixCI 精准诊断与防治体系。

本专家共识仅代表参与编写及讨论的专家观点。共识内容仅用于指导临床实践，不具有法律约束性质。共识内容为该领域的阶段性认识，随着医学研究和临床实践的不断发展，共识内容也将适时更新完善。

执笔：褚鹤龄（上海交通大学医学院附属第六人民医院老年病科），邢怡（首都医科大学宣武医院神经内科），黄筑忆（上海交通大学医学院附属仁济医院健康管理中心），张豫（复旦大学附属华山医院神经内科），魏语心（复旦大学附属华山医院神经内科）

共识讨论小组专家委员会成员（按姓名拼音排序）：

曹云鹏（中国医科大学附属第一医院神经内科）；

郭起浩（上海交通大学医学院附属第六人民医院老年病科）；

郭燕军（首都医科大学附属北京同仁医院神经内科）；

韩瓔（首都医科大学宣武医院 神经内科）；

侯德仁（中南大学湘雅三医院神经内科）；

纪勇（天津市痴呆研究所/天津市环湖医院神经内科）；

黎钢（华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科）；
李放（首都医科大学附属复兴医院神经内科）；
李龙宣（上海交通大学医学院附属新华医院神经内科）；
李旭东（首都医科大学附属北京天坛医院神经内科）；
刘华岩（中国医科大学附属第一医院神经内科）；
楼之茵（上海交通大学医学院附属新华医院神经内科）；
罗本燕（浙江大学医学院第一附属医院神经内科）；
吕继辉（北京老年医院精神心理二科）；
毛善平（武汉大学人民医院神经内科）；
孟新玲（新疆医科大学附属中医医院神经内科）；
潘晓东（福建医科大学附属协和医院神经内科）；
彭国平（浙江大学医学院附属第一医院神经内科）；
钱海蓉（解放军总医院第三医学中心神经内科）；
任庆国（东南大学附属中大医院神经内科）；
孙莉（吉林大学第一医院神经内科）；
唐毅（首都医科大学宣武医院神经内科）；
唐宇平（复旦大学附属华山医院神经内科）；
田仰华（安徽医科大学第一附属医院神经内科）；
王蓓芸（上海交通大学医学院附属第六人民医院老年病科）；
肖军（四川省人民医院神经内科）；
辛佳蔚（福建医科大学附属协和医院神经内科）；
杨宇（吉林大学第一医院神经内科）；
姚秀卿（重庆医科大学附属第二医院康复医学科）；
张昆南（江西省人民医院神经内科）；
张旻（华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科）；
张巍（空军军医大学唐都医院神经内科）；
张巍（首都医科大学附属北京天坛医院老年病科）；
张伟（首都医科大学附属北京友谊医院神经内科）；
赵倩华（复旦大学附属华山医院神经内科）；

赵忠（云南省第一人民医院神经内科）；
章军健（武汉大学中南医院神经内科）；
郑坤木（厦门大学附属第一医院神经内科）；
周爱红（首都医科大学宣武医院神经内科）；
周厚广（复旦大学附属华山医院老年病科）；
周卫东（应急总医院神经内科）

参考文献

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
2. 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准. *中华医学杂志* 2018;98:965-970.
3. 章军建, 彭思思. 重视混合性认知损害的临床研究与诊治. *中华医学杂志* 2022;102:2567-2570.
4. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 2024;20:5143-5169.
5. 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 中国血管性认知障碍诊治指南 (2024 版). *中华医学杂志* 2024;104:2881-2894.
6. 陈玮琪, 徐佳洁, 陆瑶, et al. 中国脑小血管病的神经影像学诊断标准及名词标准化定义——来自中国卒中学会的专家共识. *中国卒中杂志* 2024;19:375-404.
7. 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, et al. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版). *中华医学杂志* 2022;102:697-703.
8. Magid DJ, Aziz K, Cheng A, et al. Part 2: Evidence Evaluation and Guidelines Development: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2020;142.
9. Fierini F. Mixed dementia: Neglected clinical entity or nosographic artifice? *Journal of the Neurological Sciences* 2020;410.
10. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-250.
11. Fierini F. Mixed dementia: Neglected clinical entity or nosographic artifice? *J Neurol Sci* 2020;410:116662.
12. Iadecola C, Dering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3326-3344.
13. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-629.
14. 郭起浩, 洪震. 血管性认知障碍临床诊断中的若干基本概念问题. *内科理论与实践* 2012;7:70-72.
15. 章军建, 王涛. 混合性认知损害--一个临床新概念. *中华医学杂志* 2016;96:3634-3636.

16. Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health* 2020;5:e661-e671.
17. Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances. *Lancet Neurol* 2020;19:81-92.
18. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:564-569.
19. Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, et al. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol* 2005;57:98-103.
20. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis* 2009;18:645-658.
21. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2017;14:e1002267.
22. Claus JJ, Staekenborg SS, Roorda JJ, et al. Low Prevalence of Mixed Dementia in a Cohort of 2,000 Elderly Patients in a Memory Clinic Setting. *J Alzheimers Dis* 2016;50:797-806.
23. Gyanwali B, Shaik MA, Tan BY, Venketasubramanian N, Chen C, Hilal S. Risk Factors for and Clinical Relevance of Incident and Progression of Cerebral Small Vessel Disease Markers in an Asian Memory Clinic Population. *J Alzheimers Dis* 2019;67:1209-1219.
24. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:723-738.
25. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain* 2011;134:335-344.
26. Luo J, Ma Y, Agboola FJ, et al. Longitudinal Relationships of White Matter Hyperintensities and Alzheimer Disease Biomarkers Across the Adult Life Span. *Neurology* 2023;101:e164-e177.
27. Bowler JV, Eliasziw M, Steenhuis R, et al. Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Arch Neurol* 1997;54:697-703.
28. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimer's & Dementia* 2017;14:280-292.
29. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28:750-780.
30. Kawagoe T, Matsushita M, Hashimoto M, Ikeda M, Sekiyama K. Face-specific memory deficits and changes in eye scanning patterns among patients with amnesic mild cognitive impairment. *Sci Rep* 2017;7:14344.
31. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-279.
32. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol* 2017;11:364-370.
33. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:532-539.
34. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a

- VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28:206-218.
35. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res* 2022;130:1252-1271.
 36. Pinter D, Enzinger C, Gattringer T, et al. Prevalence and short-term changes of cognitive dysfunction in young ischaemic stroke patients. *Eur J Neurol* 2019;26:727-732.
 37. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002;1:426-436.
 38. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology* 2019;92:1146-1156.
 39. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992;42:473-480.
 40. WHO. Icd-11 revision [online].
 41. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:126-135.
 42. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *Jama* 2019;322:1589-1599.
 43. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Orthostatic hypotension in older people: considerations, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e275-e282.
 44. Chen KL, Xu Y, Chu AQ, et al. Validation of the Chinese Version of Montreal Cognitive Assessment Basic for Screening Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64.
 45. Pan F-F, Wang Y, Huang L, Huang Y, Guo Q-H. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination III for detecting mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health* 2021;26:384-391.
 46. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:536-546.
 47. Ylikoski R, Jokinen H, Andersen P, et al. Comparison of the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale and the Vascular Dementia Assessment Scale in differentiating elderly individuals with different degrees of white matter changes. The LADIS Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:73-81.
 48. Marshall GA, Rentz DM, Frey MT, Locascio JJ, Johnson KA, Sperling RA. Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:300-308.
 49. Ryan JJ, Kreiner DS, Gontkovsky ST, Teichner G. Wechsler memory scale-fourth edition (WMS-IV) in the neuropsychological evaluation of patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Appl Neuropsychol Adult* 2023:1-8.
 50. Zhao Q, Lv Y, Zhou Y, Hong Z, Guo Q. Short-term delayed recall of auditory verbal learning test is equivalent to long-term delayed recall for identifying amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 2012;7:e51157.
 51. Vasquez BP, Zakzanis KK. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J Neuropsychol* 2015;9:109-136.

52. Zhao Q, Guo Q, Li F, Zhou Y, Wang B, Hong Z. The Shape Trail Test: application of a new variant of the Trail making test. *PLoS One* 2013;8:e57333.
53. 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三):痴呆的认知和功能评估. *中华医学杂志* 2018;98:1125-1129.
54. Chen K, Huang L, Lin B, Zhou Y, Zhao Q, Guo Q. The Number of Items on Each Stroop Test Card Is Unrelated to Its Sensitivity. *Neuropsychobiology* 2019;77:38-44.
55. Zhao Q, Guo Q, Hong Z. Clustering and switching during a semantic verbal fluency test contribute to differential diagnosis of cognitive impairment. *Neurosci Bull* 2013;29:75-82.
56. Yeung A, Iaboni A, Rochon E, et al. Correlating natural language processing and automated speech analysis with clinician assessment to quantify speech-language changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:109.
57. 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗. *中华医学杂志* 2018;98:1294-1301.
58. Anor CJ, O'Connor S, Saund A, Tang-Wai DF, Keren R, Tartaglia MC. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis* 2017;17:127-134.
59. Echávarri C, Burgmans S, Uylings H, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Alzheimers Dis* 2013;33:715-721.
60. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol* 2019;165:5-32.
61. 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024. *中华神经科杂志* 2024;57:715-737.
62. Hsiao JJ, Lu PH, Grill JD, Teng E. Longitudinal Declines in Instrumental Activities of Daily Living in Stable and Progressive Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2015;39:12-24.
63. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15:673-684.
64. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018;554:249-254.
65. Yamashita K, Miura M, Watanabe S, et al. Fully automated and highly specific plasma β -amyloid immunoassays predict β -amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy. *Alzheimers Res Ther* 2022;14:86.
66. Li Y, Schindler SE, Bollinger JG, et al. Validation of Plasma Amyloid- β 42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques. *Neurology* 2022;98.
67. Brickman AM, Manly JJ, Honig LS, et al. Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study. *Alzheimers Dement* 2021;17:1353-1364.
68. Thijssen EH, La Joie R, Strom A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol* 2021;20:739-752.
69. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol* 2021;141:709-724.

70. Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain* 2023;146:1592-1601.
71. Shen XN, Huang SY, Cui M, et al. Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein in the Alzheimer Disease Continuum: Relationship to Other Biomarkers, Differential Diagnosis, and Prediction of Clinical Progression. *Clin Chem* 2023;69:411-421.
72. Pereira JB, Janelidze S, Smith R, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 2021;144:3505-3516.
73. Shi S, Wang G, Zhang K, et al. Expression of S100 β protein in patients with vascular dementia after basal ganglia hemorrhage and its clinical significance. *Exp Ther Med* 2017;13:1917-1921.
74. Ma W, Zhang J, Xu J, Feng D, Wang X, Zhang F. Elevated Levels of Serum Neurofilament Light Chain Associated with Cognitive Impairment in Vascular Dementia. *Dis Markers* 2020;2020:6612871.
75. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* 2018;284:643-663.
76. Leuzy A, Janelidze S, Mattsson-Carlgen N, et al. Comparing the Clinical Utility and Diagnostic Performance of CSF P-Tau181, P-Tau217, and P-Tau231 Assays. *Neurology* 2021;97:e1681-e1694.
77. Schindler SE, Gray JD, Gordon BA, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers measured by Elecsys assays compared to amyloid imaging. *Alzheimers Dement* 2018;14:1460-1469.
78. Horie K, Salvadó G, Barthélemy NR, et al. CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med* 2023;29:1954-1963.
79. Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions - cross-sectional results from the LADIS study. *Eur J Neurol* 2010;17:377-382.
80. Li YF, Ge FF, Zhang Y, You H, Zhang ZX. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Dementia Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy. *Chin Med Sci J* 2015;30:170-173.
81. Olsson B, Hertze J, Lautner R, et al. Microglial markers are elevated in the prodromal phase of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Alzheimers Dis* 2013;33:45-53.
82. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013;9:106-118.
83. Tan MS, Yang YX, Xu W, et al. Associations of Alzheimer's disease risk variants with gene expression, amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:15.
84. A genome-wide association meta-analysis of all-cause and vascular dementia. *Alzheimers Dement* 2024;20:5973-5995.
85. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1:13-21.
86. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 2009;132:195-203.
87. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:404-410.
88. Ismail Z, Black SE, Camicioli R, et al. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement* 2020;16:1182-1195.

89. Weaver NA, Kuijf HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol* 2021;20:448-459.
90. Zhao L, Biesbroek JM, Shi L, et al. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38:1299-1311.
91. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *The Lancet Neurology* 2023;22:602-618.
92. De Guio F, Duering M, Fazekas F, et al. Brain atrophy in cerebral small vessel diseases: Extent, consequences, technical limitations and perspectives: The HARNES initiative. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020;40:231-245.
93. Wang Y, Huang C, Guo Q, Chu H. Aquaporin-4 and Cognitive Disorders. *Aging Dis* 2022;13:61-72.
94. Taoka T, Masutani Y, Kawai H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Jpn J Radiol* 2017;35:172-178.
95. Huang SY, Zhang YR, Guo Y, et al. Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2024;20:3251-3269.
96. Song H, Ruan Z, Gao L, et al. Structural network efficiency mediates the association between glymphatic function and cognition in mild VCI: a DTI-ALPS study. *Front Aging Neurosci* 2022;14:974114.
97. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *Jama* 2019;321:1286-1294.
98. Mattsson N, Palmqvist S, Stomrud E, Vogel J, Hansson O. Staging β -Amyloid Pathology With Amyloid Positron Emission Tomography. *JAMA Neurology* 2019;76.
99. Chang Y, Li C, Yang H, et al. (18)F-Florbetaben Amyloid PET Imaging: A Chinese Study in Cognitive Normal Controls, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease Patients. *Front Neurosci* 2020;14:745.
100. Pascoal TA, Therriault J, Benedet AL, et al. 18F-MK-6240 PET for early and late detection of neurofibrillary tangles. *Brain* 2020;143:2818-2830.
101. Harada R, Lerdsirisuk P, Shimizu Y, et al. Preclinical Characterization of the Tau PET Tracer [(18)F]SNFT-1: Comparison of Tau PET Tracers. *J Nucl Med* 2023;64:1495-1501.
102. Kwan ATH, Arfaie S, Therriault J, et al. Medial temporal tau predicts memory decline in cognitively unimpaired elderly. *Brain Commun* 2023;5:fcac325.
103. Santangelo R, Masserini F, Agosta F, et al. CSF p-tau/A β (42) ratio and brain FDG-PET may reliably detect MCI "imminent" converters to AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:3152-3164.
104. Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W76-85.
105. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-562.
106. 田金洲, 解恒革, 秦斌, et al. 适用于中国人群的血管性痴呆筛查和诊断框架. *中华内科杂志* 2019;58:10-16.

107. Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J Alzheimers Dis* 2014;42:275-289.
108. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
109. Weaver NA, Kuijf HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *The Lancet Neurology* 2021;20:448-459.
110. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024;404:572-628.
111. Hyun J, Hall CB, Katz MJ, et al. Education, Occupational Complexity, and Incident Dementia: A COSMIC Collaborative Cohort Study. *J Alzheimers Dis* 2022;85:179-196.
112. Golub JS, Luchsinger JA, Manly JJ, Stern Y, Mayeux R, Schupf N. Observed Hearing Loss and Incident Dementia in a Multiethnic Cohort. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1691-1697.
113. Yang L, Deng YT, Leng Y, et al. Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354,313 Participants. *Biol Psychiatry* 2023;93:802-809.
114. Gu D, Ou S, Liu G. Traumatic Brain Injury and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2022;56:4-16.
115. Wee J, Sukudom S, Bhat S, et al. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimers Dement (Amst)* 2023;15:e12395.
116. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksima E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med* 2022;56:701-709.
117. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23.
118. Jeong S-M, Park J, Han K, et al. Association of Changes in Smoking Intensity With Risk of Dementia in Korea. *JAMA Network Open* 2023;6.
119. Mahinrad S, Bennett DA, Sorond FA, Gorelick PB. Blood pressure variability, dementia, and role of antihypertensive medications in older adults. *Alzheimers Dement* 2023;19:2966-2974.
120. Qu Y, Hu HY, Ou YN, et al. Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;115:189-198.
121. Kivimäki M, Singh-Manoux A, Batty GD, et al. Association of Alcohol-Induced Loss of Consciousness and Overall Alcohol Consumption With Risk for Dementia. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2016084.
122. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev* 2015;22:39-57.
123. Abolhasani E, Hachinski V, Ghazaleh N, Azarpazhooh MR, Mokhber N, Martin J. Air Pollution and Incidence of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 2023;100:e242-e254.

124. Shang X, Zhu Z, Wang W, Ha J, He M. The Association between Vision Impairment and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128:1135-1149.
125. Miranda LF, Gomes KB, Silveira JN, et al. Predictive factors of clinical response to cholinesterase inhibitors in mild and moderate Alzheimer's disease and mixed dementia: a one-year naturalistic study. *J Alzheimers Dis* 2015;45:609-620.
126. Rockwood K, Mitnitski A, Black SE, Richard M, Defoy I, investigators Vs. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia. *Can J Neurol Sci* 2013;40:564-571.
127. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther* 2003;25:1765-1782.
128. Small G, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS Drugs* 2003;17:905-914.
129. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:Cd003154.
130. Potkin SG, Alva G, Gunay I, Koumaras B, Chen M, Mirski D. A pilot study evaluating the efficacy and safety of rivastigmine in patients with mixed dementia. *Drugs Aging* 2006;23:241-249.
131. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.
132. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297-305.
133. Gareri P, Cotroneo AM, Orsitto G, Putignano S. The CITIMEM study: A pilot study. Optimizing pharmacological treatment in dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;89:104073.
134. Brenman JE. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;388:1631.
135. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:362-377.
136. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain* 2023;146:4414-4424.
137. 王刚, 李彬寅, 任汝静, 肖金雯, 陈生弟, 陈晓春. 关于抗 A β 单克隆抗体的临床应用建议 (2024 版). *中国现代神经疾病杂志* 2024;24:120-126.
138. Bilodeau PA, Dickson JR, Kozberg MG. The Impact of Anti-Amyloid Immunotherapies on Stroke Care. *J Clin Med* 2024;13.
139. Birks J, López-Arrieta J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002.
140. Caramelli P, Laks J, Palmieri ALF, et al. Effects of galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24-week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2014;72:411-417.
141. Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alzheimer's & Dementia* 2015;12:89-99.

142. Wang J, Guo X, Lu W, et al. Donepezil Combined with DL-3-n-Butylphthalide Delays Cognitive Decline in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *J Alzheimers Dis* 2021;80:673-681.
143. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761(®). *CNS Neurosci Ther* 2019;25:288-298.
144. Xiao S, Chan P, Wang T, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy* 2021;13.
145. 房立岩, 尤丰玲, 曹丽平, 吴远华, 蔡静. 甘露特钠联合美金刚和多奈哌齐治疗混合型痴呆 1 例. *国际老年医学杂志* 2022;43:772-775.
146. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVastigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig* 2016;36:1059-1065.
147. Bottini G, Vallar G, Cappa S, et al. Oxiracetam in dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 1992;86:237-241.
148. Xing SH, Zhu CX, Zhang R, An L. Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:363985.
149. Yin Z, Li Y, Bao Q, et al. Comparative efficacy of multiple non-pharmacological interventions for behavioural and psychological symptoms of dementia: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Mental Health Nursing* 2023;33:487-504.
150. Suh GH, Shah A. Effect of antipsychotics on mortality in elderly patients with dementia: a 1-year prospective study in a nursing home. *Int Psychogeriatr* 2005;17:429-441.
151. Katz I, de Deyn PP, Mintzer J, Greenspan A, Zhu Y, Brodaty H. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:475-484.
152. Rappaport SA, Marcus RN, Manos G, McQuade RD, Oren DA. A randomized, double-blind, placebo-controlled tolerability study of intramuscular aripiprazole in acutely agitated patients with Alzheimer's, vascular, or mixed dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2009;10:21-27.
153. 任安然, 郭起浩. 阿尔茨海默病中精神行为症状的研究进展. *中华神经医学杂志* 2023;22:189-193.
154. 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识. *中华精神科杂志* 2017;50:335-339.
155. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
156. Moreira SV, Justi F, Gomes CFA, Moreira M. Music Therapy Enhances Episodic Memory in Alzheimer's and Mixed Dementia: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Healthcare (Basel)* 2023;11.
157. 周颜, 袁城栋, 张益. 低强度经颅超声刺激治疗认知障碍性疾病的机制研究进展. *中华神经医学杂志* 2024;23:831-836.
158. Yu D, Li X, He S, Zhu H, Lam FMH, Pang MYC. The effect of dual-task training on cognitive ability, physical function, and dual-task performance in people with dementia or mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2024;38:443-456.
159. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in

older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama* 2008;300:1027-1037.