



阿尔茨海默病脑健康营养干预专家共识

中华医学会肠外肠内营养学分会脑健康营养协作组,
阿尔茨海默病脑健康营养干预专家共识撰写组, 徐俊^{1*}, 石汉平^{2*}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心, 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100071;

2. 首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科, 临床营养科, 北京 100038

* 联系人, E-mail: neurojun@126.com; shihp@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2021-06-10; 接受日期: 2021-08-09; 网络版发表日期: 2021-12-10

国家自然科学基金(批准号: 82071187, 81870821, 81471215)和北京市青年拔尖团队项目(批准号: 2018000021223TD08)资助

随着全球老龄化程度日益加剧, 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等与衰老相关的神经退行性疾病在疾病谱中的位置不断前移。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告指出, 2015年全球罹患痴呆的人数约为4747万^[1]; 国际阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Disease International, ADI)预测2030年这一人数将增至8200万, 2050年将超过1.52亿^[2]。我国最新流行病学调查显示, 60岁以上1507万痴呆人群中, AD患者高达983万(65.23%)^[3]。2016年全球疾病负担研究表明, 痴呆是全球第五大死亡原因(240万), 由此造成的伤残调整寿命年高达2880万^[4]。2015年, 全球痴呆医疗照护成本约高达8180亿美元, 其中85%的费用来自非医疗护理的家庭和社会支出^[5]。这些均提示AD相关认知障碍是老年人死亡和失能的重要原因, 亦给社会和家庭带来沉重负担。

《“健康中国2030”规划纲要》明确提出: 努力实现“以健康为中心”的战略转变和主动应对“健康老龄化”的战略需求^[6]; “预防脑衰老, 保持脑健康”已成为健康老龄化的高阶目标。王拥军等人^[7]于2020年撰写的“脑健康提案”中将脑健康定义为: 具有年龄相当的最佳整合功能、精神和认知功能, 且无影响脑正常功

能的显性脑疾病。该定义的提出强调了多维度、多学科合作对监测和管理脑功能、促进脑健康的重要意义。为进一步落实“领航营养、健康中国”理念, 2020年8月, 中华医学会肠外肠内营养学分会(Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, CSPEN)成立了脑健康营养协作组。国家卫生健康委发布的《探索老年痴呆防治特色服务工作方案》也明确, 要对基层医院、社区和二级以上综合医院不同认知障碍阶段的老年AD人群制定分层分级的营养干预措施^[8]。

自AD命名的120年以来, 其主要治疗手段仍以胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEIs)和N-甲基-D-门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂为代表的神经递质环路的对症支持治疗为临床诊疗依据。2019年11月, 我国药品监督管理局批准甘露特钠胶囊(GV-971)上市用于治疗轻至中度AD, 提出了靶向“肠道菌群-肠-脑轴”降低全身和神经炎症损害, 从而改善认知功能的创新机制^[9]。成年人肠道菌群主要有厚壁菌(51%)、拟杆菌(48%)、变形杆菌和放线杆菌(1%)四类; 随着衰老和膳食营养变化, 肠道菌群的多样性和组成发生明显改变^[10]。新近研究证实, 肠道菌群失调普遍存在于AD相关认知障碍, 甚至轻度认知障碍

引用格式: 中华医学会肠外肠内营养学分会脑健康营养协作组, 阿尔茨海默病脑健康营养干预专家共识撰写组, 徐俊, 等. 阿尔茨海默病脑健康营养干预专家共识. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1762–1788
Expert Committee of Chinese Society of Nutritional Interventions for Brain Health in Patients, Brain Health Nutrition Alliance, Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition with Alzheimer's Disease, Xu J, et al. Nutritional interventions for brain health in patients with Alzheimer's disease: an expert consensus (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1762–1788, doi: [10.1360/SSV-2021-0196](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0196)

(mild cognitive impairment, MCI)患者中^[11]. 改良地中海-生酮饮食模式可通过影响肠道菌群调节短链脂肪酸生成, 降低MCI患者脑脊液中与AD相关生物标志物水平(Aβ40, Aβ42, T-tau和P-tau181)^[12]. 纵向研究结果揭示了某些营养素(如维生素B₁₂、同型半胱氨酸)或地中海饮食模式(Mediterranean-type diet, MeDi)与脑容量或脑完整性之间的关系^[13,14]; 终身营养对老年人认知功能有直接影响^[15]. 这些证据强烈提示特定膳食模式与营养干预作为可调节因素在促进脑健康和预防AD中的潜在研究价值. 2020年12月, 第十四届CSPEN会议再次强调, 营养治疗可影响身体、心理、社会角色、灵性、经济五个方面, 具有显著改善临床结局和节约医疗费用的双重作用^[16]. 重视AD脑健康的营养干预不仅可以进一步丰富和完善临床诊疗规范, 对减轻AD所致社会经济负担亦具有重要意义.

近年来, 对营养与AD相关认知障碍的认识不断提高, 但目前临床对AD脑健康营养干预的理念严重滞后: (i) 神经病学、营养学、老年医学等在AD的多学科综合管理体系亟待建立; (ii) 老年高危人群、MCI以及AD患者各阶段营养问题的识别和干预欠缺规范; (iii) 基于特定饮食模式和特殊医学用途食品(简称特医食品)(food for special medical purposes, FSMP)的研究证据有限, 结论不一; (iv) 现代膳食结构和生活方式带来的影响认识不足; (v) 国人营养风险的筛查评估、诊断治疗、随访评价体系仍未建立. 本共识经由肠外肠内营养学会、老年医学学会认知障碍分会、中国卒中学会脑健康分会等多位中国认知障碍和营养领域专家们反复讨论, 通过对PubMed、Scientific Index、万方、维普以及知网等国内外资源的痴呆/营养相关文献进行荟萃分析, 根据2011版牛津循证医学中心证据分级标准确认证据级别和推荐意见级别(表1), 借鉴国外AD营养相关研究和管理经验, 对中国AD脑健康营养干预提出指导建议, 以加强临床医生对AD患者各阶段营养风险筛查和干预策略的规范管理, 为患者和照料者提供参考和指导意见, 为我国的老年痴呆防治营养干预特色提供依据.

1 AD脑健康的干预现状

1.1 AD的“三级”预防

近些年, AD的遗传和发病机制等研究领域取得诸

多进展, 其中“肠道菌群-肠-脑轴”等创新理论强烈提示AD是多因素、多靶点参与的复杂性系统性疾病. 重视营养、生活方式以及危险因素调控等非药物干预, 将其作为预防或延缓AD的基本措施, 提高脑认知储备、减少脑损伤, 可预防或延缓35%~40%的痴呆患病^[17,18]. 鉴于此, 本共识在目前国际上普遍认可的AD一级和二级预防的基础上, 提出AD的“三级”预防策略.

(1) 零级预防. 零级预防指通过全人群健康干预, 全面预防疾病相关危险因素的出现, 从而提高人群的健康水平^[19]. 我国中国工程院院士吴以岭曾提出: “起居有常、营养均衡、身心保养”是作为疾病零级预防最简单直接、成本最低的管理策略. 然而, 目前国际上对AD相关认知障碍的零级预防认识尚浅, 我国缺乏疾病零级预防的系统性预防体系, 人们对现代膳食结构和生活方式改变所带来的影响亦不够重视^[20,21]. 这就要求认知障碍、营养学以及老年医学等多学科领域专家和临床医生本身意识到良好的营养和平衡的膳食及其干预策略在AD相关认知障碍病程中的重要地位, 并对老年人群及其照料者进行健康宣教和科普培训, 以加强这类人群养成良好生活习惯、均衡膳食和身心放松的健康意识, 尽可能地在早期干预以预防或延缓AD发生.

(i) 营养不良对AD的影响贯穿疾病全程. 2015年, 欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)指南提出, 痴呆患者最突出的营养相关状况是体重下降和营养不良, 这两种改变可出现在疾病各个阶段, 且随着疾病进展更加明显^[22]. 研究表明, 老年人短期内出现不明原因体重下降被认为是AD临床前期表现^[23,24], 轻至中度AD患者体重可减轻30%~40%^[25]. 一项纳入8个低至中收入国家的横断面研究(国际10/66研究)显示, 痴呆严重程度与体重下降之间的直接联系存在阶梯效应, 即二者之间的关系随着痴呆进展逐渐增强^[26]. 前瞻性多中心研究显示, 与营养状况正常的临床前期和临床期AD患者相比, 营养不良的AD患者病程进展比例更大; 营养不良是疾病进展的独立危险因素(OR: 2.4, 95%CI: 1.1~5.1)^[27]. 与轻至中度患者相比, 重度AD患者营养不良风险更高, 体重和体重指数(body mass index, BMI)均较低^[28]. 一项长达6.5年的前瞻性队列研究表明, AD患者体重快速下降(6个月内下降≥5 kg)可作为死亡的预测因素^[29]. 由此可见, 营养不良对AD的影响可贯穿

表 1 牛津循证医学中心证据级别(2011)^{a)}

Table 1 Levels of evidence based on Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2011)^{a)}

	第一步(1级*)	第2步(2级*)	第3步(3级*)	第4步(4级*)	第5步(5级*)
问题有多常见?	当地和当前随机抽样调查(或人口普查)	符合当地情况的调查**	本地非随机样本**	病例系列**	无
诊断或监测试验的准确性?	参考标准和盲法一致的横断面研究进行系统评价	参考标准和盲法一致的单个横断面研究	非连续研究或参考标准不一致的研究**	病例对照研究, 或“质量差或非独立性参考标准”**	基于机制的推理
如果不添加治疗会怎样?	前瞻队列研究的系统评价	前瞻队列研究	队列研究或随机试验的对照研究**	病例系列或病例对照研究, 或质量差的预后队列研究**	无
干预有帮助?	随机试验或单病例随机, 对照试验的系统评价	随机试验或具有戏剧性效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究**	病例系列, 病例对照研究或历史对照研究**	基于机制的推理
常见危害是什么?	随机试验或巢式病例对照研究系统评价, 疑问患者的单病例随机对照试验, 或具有戏剧性效果的观察性研究	单个随机试验或具有戏剧性效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究(上市后监测)提供足够的数据排除常见危害(对于长期危害, 随访时间必须足够)**	病例系列、病例对照或历史对照研究**	基于机制的推理
罕见危害是什么?	对随机试验或单病例随机对照试验进行系统评价	随机试验或具有戏剧性效果的观察性研究			
试验(早期)有价值?	随机试验的系统评价	随机试验	非随机对照队列或随访研究**	病例系列、病例对照或历史对照研究**	基于机制的推理

a): *根据研究质量、不精确性、间接性(PICO研究与PICO问题不匹配)、研究间不一致性或绝对有效样本量非常小的降级, 有效样本量大或非常大的升级; **系统评价优于单个研究。牛津循证医学中心推荐意见级别(2009): A级推荐, 一致的1级证据; B级推荐, 一致的2或3级证据, 或1级证据的推断; C级推荐, 4级证据或2或3级证据的推断; D级推荐, 5级证据, 或严重不一致, 或不确定的任何级别证据

疾病起始、进展以及预后全过程, 尽早营养干预对预防或延缓AD相关认知障碍营养不良甚至疾病发生十分重要。

此外, 照料者有责任保证AD患者的饮食环境和营养状况, 但对其体重变化、营养摄入不足、更高的营养需求有许多负担和忧虑。队列研究显示, 无论是基线还是随访1年后, 营养不良组照料者负担均明显增加^[30]。另一方面, 照料者本身的压力和负担也增加了AD患者的营养问题: 纵向研究表明, 照料者负担与AD患者厌食行为恶化明显相关^[31], 且明显加重轻至中度AD患者短期内体重下降的风险^[32], 形成恶性循环。因此, 重视对照料者的营养健康宣教和营养技能培训可能更有意义, 而这一点在临床常常被忽略。

推荐意见: 营养不良对AD的影响贯穿疾病起始、进展以及预后全程, 其与AD疾病进展和照料者负担之间均存在严重的恶性循环(Ⅱ级证据, B级推荐)。

(ii) AD患者营养不良的原因。首先, AD患者出现体重下降和营养不良的原因尚不十分明确, 可能与生理和认知衰弱、疾病本身发病机制以及特殊临床表现

等有关。由各种因素引起的与衰老相关的多个器官或系统储备和功能下降的复杂临床综合征称为衰弱, 主要表现为不明原因体重减轻、疲乏感、握力降低、步速减慢以及体能下降^[33]。AD作为衰老相关疾病可出现明显衰弱, 衰弱亦会导致或加剧MCI和AD相关认知障碍^[34-36]。同时, 衰弱与营养不良之间也相互影响: 老年住院患者衰弱或衰弱前阶段与营养不良及其发生风险显著相关^[37], 营养不良所致不良预后更可能与生理衰弱有关^[38]。2013年, 国际营养与衰老研究所和国际老年病学协会提出“认知衰弱”的概念, 即老年人同时出现MCI和生理衰弱的临床综合征^[39]。横断面研究显示, 认知衰弱与营养不良和抑郁明显相关^[40], 进一步揭示AD、衰弱和营养不良之间的密切联系。

其次, 诸多研究强调特定脑区的神经退化过程、遗传因素以及炎性改变在AD患者体重下降中的作用。AD早期下丘脑的CA1区萎缩可通过影响患者食欲调节和饮食行为损伤能量平衡^[41]; 边缘系统损害也与AD患者低BMI相关^[42,43]; 在认知功能下降早期甚至发病数年前, 嗅觉系统的病理变化被认为是导致营养摄入

减少和体重下降的原因^[44]。载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE) ϵ 4等位基因可能与AD患者体重减轻和BMI下降有关^[45]。此外,研究发现, A β 沉积可激活脑内星形胶质细胞和小胶质细胞产生促炎细胞因子,通过影响调控饱食与摄食中枢的下丘脑的葡萄糖敏感神经元来抑制进食^[46]。与衰老相关的慢性炎症改变可通过上调白细胞介素6和C-反应蛋白等炎性分子水平,促使肌肉质量、力量以及功能丧失引起肌肉减少症和衰弱,从而加重营养不良^[47]。

再次, AD患者在不同阶段由于认知障碍、精神行为症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)或咀嚼吞咽障碍等不同临床表现导致营养不良(表2)^[22]。在痴呆前阶段(包括临床前AD和MCI),患者可能因为嗅觉和味觉下降、食欲改变而影响摄食量;轻度痴呆阶段,因认知功能下降,患者忘记进食或准备食物能力下降等导致营养摄入不足;随着疾病进展,患者出现各种BPSD,如淡漠使得食欲减退和活动下降,有研究表明,淡漠是AD患者体重减轻的危险因素^[48];另一方面,患者也无法提供激越、谵妄等过度活动所需的能量,出现体重下降和营养不良^[49]。疾病晚期,患者由于丧失进食能力、吞咽困难等出现营养不良。

最后, AD患者受累脑区突触丢失和功能紊乱是疾病特异性病理改变,被认为是神经元丢失前的早期机制。突触丢失促使突触更新需求增加,从而导致患者对特定的营养素需求更高^[50]。随机对照试验显示, Sou-

venaid(一种FSMP)对大脑功能连接有良性影响,给予轻度AD患者Souvenaid营养干预来支持突触功能可能与提高记忆力有关^[51],提示营养与AD突触功能的相关性。综上, AD患者一方面需要摄入足够的能量与营养素来满足病理生理过程以及BPSD所需的高营养需求,另一方面需要补偿因摄入不足和吸收下降所致的营养不良,即呈现疾病特异性营养需求。

推荐意见: AD病程各阶段均可出现营养相关状况,建议进一步开展基础和临床研究以阐明AD患者出现营养不良和体重下降的确切机制以及营养干预能否改善AD患者临床认知症状(专家共识)。

(iii) 营养与AD发病机制的关系。AD是多因素、多病理途径参与的复杂脑疾病综合征,营养作为环境因素可从多方面影响疾病发生发展。进行性神经元和突触缺失是AD早期的重要特征。磷脂是构成包括突触膜在内的神经细胞膜的主要成分,二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)作为 ω -3多不饱和脂肪酸(omega-3 polyunsaturated fatty acid, ω -3PUFAs)最重要的成分之一,高度富集在突触质膜和突触囊泡的磷脂中^[52]。研究显示,给予Kennedy途径的底物(即尿苷、DHA和胆碱)不仅可以增加膜磷脂的合成^[53],还可以通过提高突触蛋白水平、促进神经突起生长以及增加树突棘密度等方式促进突触形成^[54]。补充B族维生素(叶酸、维生素B₁₂和B₆)可增加胆碱和DHA的利用率,进而促进神经细胞膜磷脂合成^[55,56]。这些证据提示,联合补充多种营养素(DHA、胆碱、磷脂、叶酸、B族

表 2 不同疾病阶段出现营养不良原因及其干预措施

Table 2 Nutritional problems and interventions for patients with Alzheimer's disease at different disease stages

痴呆阶段	营养不良原因	干预措施
痴呆前阶段	嗅觉和味觉障碍, 食欲改变	督促进食
轻至中度痴呆阶段	记忆力受损(忘记进食、进食不规律)	监督进食、能量密集饮食
	注意力受损(识别食物能力下降、饮食不当)	喂食、增加进食护理时间、能量密集饮食
	执行功能受损(购物和准备食物困难)	陪同或帮助购物、家庭支持、照料者与患者同吃同住
	决策力受损(食物选择和摄食能力下降)	
中至重度痴呆阶段	失用(协调障碍, 丧失进食技巧)	帮助进食、轮椅上吃饭、进食能力训练
	失认(不能区分食物和非食物、不能确认餐具)	增加进食护理时间
	精神行为异常(淡漠、抑郁)	鼓励进食、情感支持、加强用餐期间的互动和交流
	精神行为异常(躁动、激越、脱抑制等)	情感支持、能量密集饮食
重度痴呆阶段	吞咽困难	吞咽训练、改变食物性状、必要时肠内/外营养支持
	拒绝进食	情感支持、必要时肠内/外营养支持

维生素等可通过提供营养前体物质和辅助因子来支持神经细胞膜的形成功能,以补充AD所致的突触减少和功能丧失以及膜相关病理改变^[57,58]。

其次,小胶质细胞和星形胶质细胞介导的神经炎症改变是AD患者脑组织的另一个重要特征^[59,60]。“肠道菌群-肠-脑轴”对脑功能和脑健康的影响是近年来一大研究热点。临床研究发现,MCI和AD患者有相对特定的肠道菌群谱,尤其是具有抗炎活性的脆弱拟杆菌和直肠真杆菌含量明显下降^[11,61]。肠道菌群失调可通过改变菌群多样性、释放代谢产物、调节胃肠信号分子和神经递质等多途径诱发机体代谢改变和慢性炎症应答,进一步诱导神经炎症改变,影响AD发生发展^[62,63]。饮食中富含的特定营养素、进食节律以及喂养方式等均能调节肠道菌群的组成和多样性,影响脑功能^[64]。研究显示,MeDi膳食模式可通过促进拟杆菌和普氏菌等益生菌增殖,同时降低厚壁菌和变形杆菌比例^[65],下调神经炎症改变和氧化应激反应,从而延缓AD患者认知功能下降^[66,67]。

此外,近年来强调了表观遗传学在AD发展与营养关系之间的重要作用。DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA(noncoding RNAs, ncRNAs)是AD病理生理学中主要的表观遗传学机制。营养与膳食是参与AD表观遗传途径与其相关的环境因素^[68]。突触可塑性、学习、记忆、神经元基因表达的调节、神经元的存活和修复都依赖于DNA甲基化;**维生素B₁₂**参与甲硫氨酸循环,其缺乏可降低S-腺苷甲硫氨酸水平,干扰DNA甲基化过程^[69]。报道称,DHA通过参与组蛋白去甲基化过程以及降低组蛋白去乙酰化酶浓度影响学习和记忆^[70]。铝是一种与神经退行性病变和晚发性AD有关的强效神经毒素,可以通过影响某些ncRNAs和氧化应激机制干扰神经元活性^[71]。

推荐意见:膳食营养可能通过Kennedy途径增加神经细胞和突触膜的完整性,调节肠道菌群多样性和组成靶向“肠-脑”轴,以及参与表观遗传学等途径多层次影响AD的发生发展(专家共识)。

推荐意见:鼓励开展临床和基础研究以探讨良好的营养和平衡的膳食是否能作为AD相关认知障碍的零级预防策略(专家共识)。

(2) 一级预防。AD的一级预防是指早期识别可控的危险因素并积极干预,以预防或延缓疾病发生。AD的危险因素分为不可干预因素和可干预因素,前者

主要包括年龄、性别、父母家族史和遗传因素,其中最重要的危险因素就是衰老。研究显示,65岁及以上人群中痴呆发病率呈指数增长,约80%痴呆患者年龄在75岁以上^[72,73]。这一方面可能是衰老促使海马萎缩、A β 失衡以及与记忆相关脑区神经元衰退所致^[74],另一方面也可能与老年患者共病率增加以及不同临床表现之间相互作用有关。AD的可干预因素大致分为生活方式与居住环境、受教育程度和经典血管危险因素3类。2020年,贾建平团队^[3]纳入我国12个省46011名60岁以上人群的横断面研究发现,痴呆和MCI的9个可干预危险因素分别是居住环境(农村)、低教育程度、独居、婚姻状况(丧偶/离异)、吸烟、高血压、高脂血症、心脏疾病、脑血管疾病。同年,郁金泰团队^[75]基于243项前瞻性观察研究和153项随机对照试验的系统回顾和荟萃分析确定了21条干预建议用于AD预防,19条I级推荐中A级证据共10条,分别与认知活动、晚年(>65岁)BMI、糖尿病、脑创伤、中年(<65岁)高血压、直立性低血压、高同型半胱氨酸血症、抑郁、压力和教育有关。*The Lancet*最新发布的痴呆危险因素是在2017年报道的低教育程度、中年高血压、听力障碍、吸烟、中年肥胖、晚年抑郁、缺乏体育锻炼、糖尿病和社会接触少这9个危险因素基础上,再增加3个痴呆危险因素:过度饮酒、创伤性脑损伤和空气污染^[4,18]。

推荐意见:早期识别并积极干预痴呆危险因素,如低教育程度、糖尿病、高血压、创伤性脑损伤、抑郁状态、吸烟、肥胖、高同型半胱氨酸血症等有利于降低或延缓AD发生(I级证据,A级推荐)。

(3) 二级预防。2017年,欧洲防治AD协作组发表了关于临床前AD认知功能干预专家共识,提出该阶段是最佳治疗或干预时间窗^[76]。与其他疾病的二级预防不同,AD的二级预防是指早期发现特征性病理生理改变并在临床前阶段进行干预,以识别高危无症状人群^[21]。然而,如何进行早期干预却没有明确可行的推荐方案。国家老龄化与老年痴呆协会(National Institute on Aging—Alzheimer's Association, NIA-AA)提出的ATN(amyloid, tau, and neurodegeneration)研究框架寄希望于对临床前AD进行有效干预,但目前国内绝大多数医院因患者来源、检测水平以及设备配置等各方面限制无法在临床诊治中常规应用ATN分类系统^[77]。因此,将良好的膳食和均衡的营养(零级预防)和危险因素干预

(一级预防)作为AD的主要预防措施以减少或延缓疾病发生似乎更切实可行。

1.2 AD药物及非药物治疗策略

2020年初,我国发布了AD患者“ABC全面管理”专家共识,强调对患者认知功能(cognition)下降、精神行为(behavior)异常及日常生活能力(activity)减退三大类症状领域综合管理的重要性,以及重视药物与非药物治疗相结合的总体治疗原则^[78]。现阶段,AD药物治疗主要分为改善认知功能和控制BPSD两大类,其中改善认知功能的药物主要包括ChEIs, NMDA受体拮抗剂以及二者联合使用。ChEIs适用于各阶段AD,不仅可以改善认知功能、整体印象以及日常生活能力,对精神症状的改善亦有一定作用^[79],但现有证据显示,ChEIs并不能改善MCI患者认知功能下降,且存在许多安全性问题^[80]。以美金刚为代表的NMDA受体拮抗剂适用于中至重度AD患者,可以改善患者认知功能、日常生活能力、全面能力甚至BPSD^[81]。与二者单药治疗相比,美金刚与ChEIs联合用药治疗中至重度AD患者,不仅可以延缓认知功能下降,改善总体认知功能,也具有较好的耐受性^[82]。此外,2019年末,中国国家药品监督管理局批准新药甘露特钠胶囊(GV-971)用于轻至中度AD,改善患者认知功能^[9]。最新发布为期36周的多中心随机双盲III期临床试验结果显示, GV-971可持续改善认知功能,并具有良好的安全性和耐受性^[83],但该药在真实世界的有效性和安全性仍需进一步研究证实。

美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)尚未批准任何药物用于AD的BPSD治疗,目前临床所用药物均属于超适应症使用(off-label),需遵循个体化、低剂量起始、缓慢增量、短期使用和密切监测等原则^[84]。BPSD治疗应以抗痴呆药物为基础:多奈哌齐可改善患者焦虑、抑郁和情感淡漠;美金刚则在改善妄想、激越、攻击、严重的刻板行为等方面疗效显著^[85,86]。在此基础上,如果非药物干预无效或患者BPSD加重或出现药物安全问题,才考虑使用控制精神症状的药物^[87]。控制精神症状药物主要包括不典型抗精神病药物(如利培酮、阿立哌唑、奥氮平等)和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药物(如氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰等)两类。此外,非药物治疗策略作为药物治疗的有效补充,一定

程度上改善AD患者的“ABC”症候群^[88],主要包括认知干预、BPSD的非药物调控、日常生活能力训练、物理疗法、运动疗法、传统医学以及照料者支持等^[78]。

推荐意见: 建议明确诊断AD的患者选用ChEIs(多奈哌齐和卡巴拉汀),中重度AD患者可以选用美金刚或美金刚联合ChEIs改善认知功能和日常生活能力(I级证据, A级推荐)。

推荐意见: 甘露特钠可用于改善轻中度AD患者的认知功能(II级证据, B级推荐)。

推荐意见: BPSD治疗需要充分考虑患者的临床获益和潜在风险个体化用药,在抗痴呆药物基础上增加非药物干预或抗精神症状药物(II级证据, B级推荐)。

2 营养干预具体策略

2.1 重视AD患者营养不良的三级诊断

(1) 营养风险筛查和评估。老年人群普遍存在“营养衰弱”风险,这种状态是持续且动态变化的,若不及时有效地干预可导致失能,增加致残率和死亡率^[89]。多中心横断面研究显示,早期营养筛查和更好的营养护理可以降低营养不良发生率^[90]。ESPEN指南提出,应该对任何65岁以上老年人进行营养风险筛查,尤其是同时存在衰弱、慢性非传染性疾病(如糖尿病、肿瘤等)、独居、依靠社会服务或日常生活需要生活机构帮助的老年人以及住院患者^[91]。对于认知障碍科门诊就诊及住院患者而言,应该在其首次就诊即进行营养风险筛查;对于已确诊AD的患者而言,应在疾病诊断、开始治疗以及症状波动时进行筛查,记录基线时营养状况。经筛查提示为高营养风险人群,需要进一步完善营养评估,为随后的营养不良诊断与分级,以及制定营养管理计划提供临床依据(图1)。经筛查未提示存在营养不良风险者,需常规门诊随访,随访频率以1~3个月1次为宜。营养评估主要包括病史采集(现病史,营养史,社会心理学病史,能量、蛋白和液体的摄入)、人体测量(身高、体重变化、BMI、身体成分)、营养方面体格检查(一般外观、头发、皮肤、眼睛、嘴巴、指甲、肌肉或皮下脂肪丢失的迹象以及微量营养素缺乏的表现)、实验室检验(微量营养素、生化指标等)和功能状态(身体活动、日常生活能力)^[92]。

目前,尚无为AD患者设计的广泛使用且涵盖所有

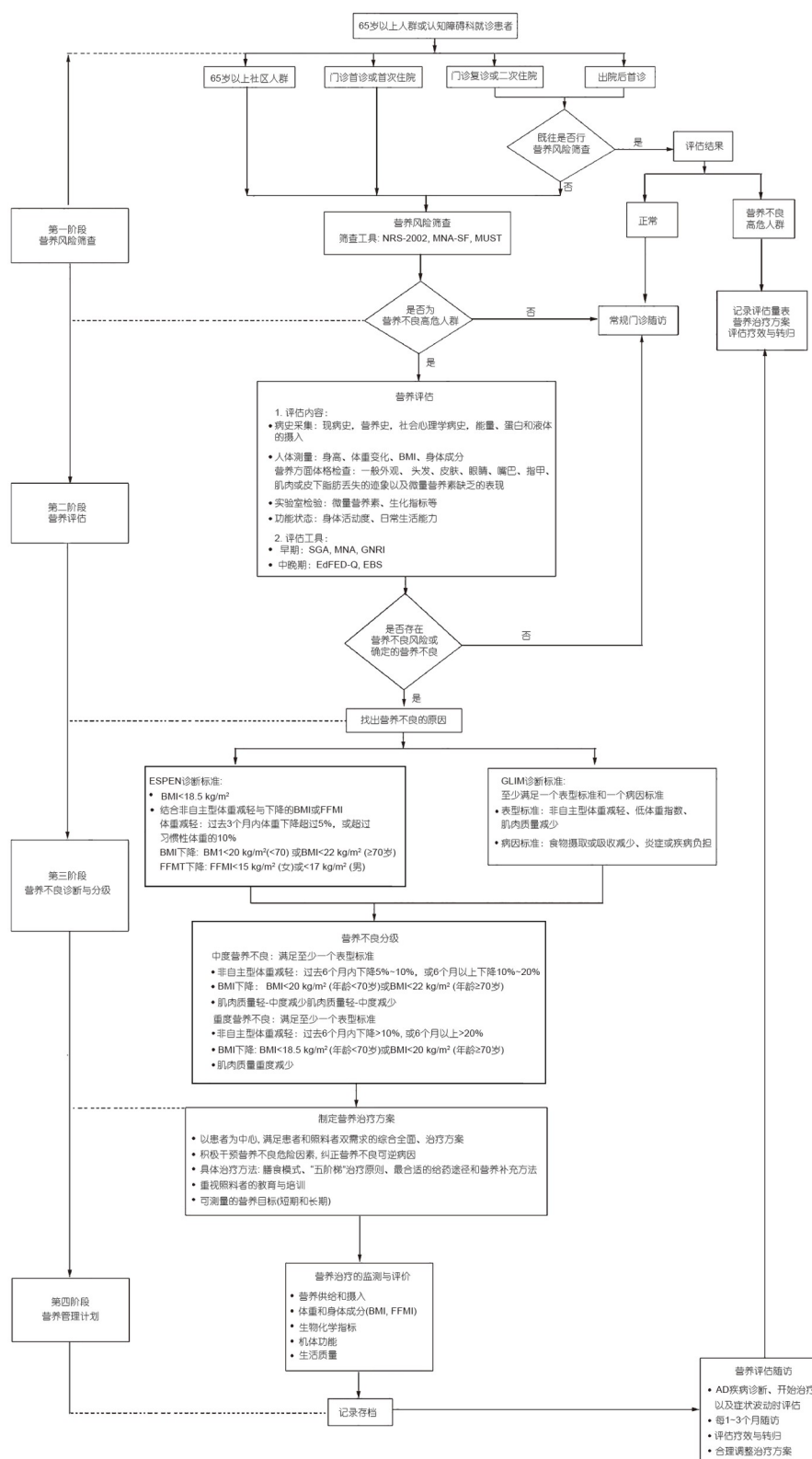


图 1 阿尔茨海默病脑健康营养干预流程图

Figure 1 Flow diagram of the nutritional interventions for brain health in patients with Alzheimer's disease

代谢条件的的营养筛查和评估工具。大量研究证据显示, 营养风险筛查-2002(nutrition risk screening-2002, NRS-2002)和营养不良通用筛查工具(malnutrition universal screening tool, MUST)在成人(18~90岁)研究中的预测结果方面表现良好^[93,94]。ESPEN评估比较二者临床应用价值发现, MUST与ESPEN营养不良定义标准有更好的相关性, 即在风险筛查期间, MUST可以更有效地识别营养不良患者^[95]。对老年人(≥ 65 岁)而言, ESPEN推荐使用营养评价精法(mini-nutritional assessment, MNA)完整版和简易版(mini-nutritional assessment short-form, MNA-SF)。这两个量表弥补了MUST和NRS-2002量表中缺乏功能性评估、心理和认知参数的缺点, 且MNS-SF因既有完整版预测能力又有测量耗时少的优点在临床更为推荐使用^[94,96]。其他营养风险筛查工具还包括营养不良筛查工具(malnutrition screening tool, MST)和短期营养评估问卷(short nutritional assessment questionnaire, SNAQ), 它们在筛查营养不良风险方面与NRS-2002具有相似的准确性^[97]。主观总体评价(Subjective Global Assessment, SGA)、MNA和老年营养风险指数(geriatric nutrition risk index, GNRI)是专门为老年人开发的营养状况评估工具, 且在大多数国家都得到了很好的验证^[98]。对于痴呆中晚期患者而言, 如果存在主动进食障碍或BPSD所致进食行为异常, 可以采用爱丁堡痴呆进食评价问卷(Edinburgh feeding evaluation in dementia questionnaire, EdFED-Q)^[99,100]和进食行为评估量表(eating behavior scale, EBS)等工具评估以便协助决策进食和营养问题^[101,102]。值得注意的是, 量表涉及的问题应该由照料者或专业护理人员回答, 以便获得可靠的信息并尽量减少误判。

推荐意见: 建议对65岁及以上老年人群、认知障碍科门诊及病房首次就诊患者进行常规营养风险筛查, 经筛查提示为高营养不良风险人群需要进一步完善营养评估。推荐使用MNA和MNA-SF进行营养风险筛查和营养评估(Ⅱ级证据, B级推荐)。

(2) 营养不良诊断与分级。迄今为止, 尚无统一的营养不良诊断标准应用于AD患者。ESPEN指南提出, 营养不良的诊断应基于BMI降低($<18.5 \text{ kg/m}^2$), 或结合非自主型体重减轻与BMI或去脂体重指数(fat free mass index, FFMI)下降^[103]。体重减轻是指过去3个月内体重下降超过5%或超过习惯性体重的10%; BMI下

降是指BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ (<70 岁)或BMI $<22 \text{ kg/m}^2$ (≥ 70 岁); FFMI下降是指FFMI $<15 \text{ kg/m}^2$ (女性)或 $<17 \text{ kg/m}^2$ (男性)。全球领导人营养不良倡议(The Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM)提出, 营养不良的诊断至少要满足一个表型标准(非自主型体重减轻、低体重指数和肌肉质量减少)和一个病因标准(食物摄取或吸收减少、炎症或疾病负担)^[104]。营养不良的严重程度可根据体重减轻、BMI下降以及肌肉质量减少程度划分(图1)。

推荐意见: 建议采用营养不良三级诊断方法, 即利用营养风险筛查工具选出高营养不良风险者; 其次, 对这类患者进行营养评估, 以明确营养不良的类型与原因; 最后, 做出营养不良的诊断及严重程度分级, 为下一步制定营养治疗计划提供依据(Ⅰ级证据, A级推荐)。

2.2 营养管理计划

(1) 营养支持总体原则。基于上述营养评估和诊断结果, 多学科医生、护理人员以及照料者需要制定以患者为中心全面、合理的营养治疗方案, 该方案应具备可以合理解释、提供疗效建议以及再评估的能力, 即营养管理计划。ESPEN共识提出, 营养管理计划应包括以下几方面: 满足能量、液体和营养素需要量, 可衡量的营养目标(近期和长期), 营养治疗类型和形式, 最合适营养治疗通路和方法, 营养治疗预计疗程, 监测和评估参数, 出院计划和家庭培训^[103]。营养不良的规范治疗应该遵循五阶梯治疗原则: 首先选择营养教育, 然后依次向上晋级选择口服营养补充(oral nutritional supplements, ONS)、全肠内营养(total enteral nutrition, TEN)、部分肠外营养(partial parenteral nutrition, PPN)、全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN); 当下一阶梯不能满足60%目标能量需求3~5天时, 应该选择上一阶梯^[105]。

(2) AD患者不同阶段的营养支持。对于AD患者而言, 除上述普遍的营养护理, 还应该结合疾病特点, 在疾病不同阶段寻找营养不良的原因, 给予相应的营养干预措施(表2)^[22]。这些干预措施一方面应弥补现有的营养不良, 同时应尽可能促进患者日常生活独立。

(3) 重视对照料者的教育与培训。现阶段, 我国大部分AD患者采用居家照料模式, 照料者以家庭成员和近亲属为主, 多为非正规护理人员。配偶照料者往往年迈,

可能受到多种共病和功能残疾的影响^[106]。研究显示,照料者具备营养相关任务的能力存在性别差异,即男性照料者与AD患者的较低营养摄入有关^[107]。前文所述的照料者负担与AD患者营养不良之间的恶性循环也提示教育和协助照料者管理患者饮食摄入和营养补充的重要性。适宜的照料管理模式不仅可以延缓痴呆患者病情进展、改善其生活质量,还可以减轻照料者负担^[108]。对照料者或护理人员进行培训和知识教育可能会对痴呆患者的营养行为和进食能力产生积极影响^[109,110]。例如,提供关于体重减轻、食欲减退和饮食技能丧失等处理方式,培训营养需求、用餐期间的交流策略以及适当的用餐任务技术等方面的信息。然而,现阶段关于照料者营养教育与培训在AD患者病程中是否有明确作用的研究证据十分有限,这可能与研究很难进行、训练效果很难验证以及评估受多种因素影响等有关。

(4) 营养治疗的监测与评价。对接受营养治疗的患者进行疗效监测与评价十分重要,它可以检查营养供应是否正在进行,营养摄入或供应是否充足,患者是否耐受,以及预期目标和结果是否实现,进而调整营养治疗方案。营养治疗后的监测与评价是一系列流程,主要包括以下方面^[91]。(i) 营养供给和摄入:是否满足计算出的液体、能量和蛋白质需求?(ii) 体重和身体成分:体重、BMI、FFMI是否按预期变化?(iii) 生物化学指标:现阶段没有最佳生物标志物评价营养状况,血浆白蛋白和甲状腺素/前白蛋白浓度主要用于指示和监测分解代谢活性,但受炎症干扰,它们作为营养指标的有效性很低。(iv) 功能:单独评价握力、椅子上升测试和步态速度,或结合综合功能评分,如简易机体功能评估法^[111]。(v) 生活质量:如健康指数量表-5D可作为营养状况变化的非特异性粗略测量指标^[112](图1)。

(5) 记录。营养管理计划应该同医疗、饮食和护理一样记录至医学电子病例中,并给予出院后指导方案,用于营养不良的三级诊断、营养治疗方案与预期目标、治疗的时间与疗效评价以及负责跟进人员的说明,以确保营养治疗的持续性和随访^[113]。患者随访形式多样,可以面诊、通话、视频甚至远程交流。

推荐意见: 建议根据营养不良三级诊断结果制定以患者为中心、满足患者和照料者双重需求的营养管理计划,包括营养治疗方案及对其监测、评价和记录,以便随时调整营养方案;同时加强对照料者营养护理的教育和培训(Ⅱ级证据, B级推荐)。

3 营养支持与脑健康

3.1 单一营养素

(1) 碳水化合物。营养素主要包括宏量营养素(即碳水化合物、蛋白质、脂肪)和微量营养素(维生素和矿物质)两大类。糖尿病是AD的可干预危险因素,糖尿病患者出现不同程度认知功能障碍亦可见报道^[114,115]。胰岛素管理海马等区域的葡萄糖代谢,并在直接调节AD早期记忆受损相关激酶中发挥关键作用^[116]。脑内胰岛素抵抗可出现营养分配中枢调控作用受损、认知和情绪调节功能障碍以及大脑特异性神经退行性病变^[117]。正因AD与糖尿病和胰岛素抵抗相关认知损害具有共同的分子和细胞特征,近年来,有学者提出将AD视为“3型糖尿病”,强调脑葡萄糖失调与AD发病机制间的联系^[118,119]。然而,现阶段仍无证据表明2型糖尿病与AD存在任何病理学层面有意义的联系,二者是由胰岛素抵抗和代谢异常所致相似因素引起的平行现象,还是以某种方式与恶性病理生理循环相关的协同疾病仍需进一步探讨。同时,也无研究证实补充或限制碳水化合物对AD患者临床表现和预后的影响。

(2) 氨基酸和蛋白质。蛋白质及其组成氨基酸(amino acid, AA)是饮食结构中不可缺少的组成部分,对维持神经细胞功能和完整性至关重要。蛋白质/AA可能通过影响与认知功能下降相关的危险因素发挥重要作用^[120]。荟萃分析显示,3种支链AA(异亮氨酸、亮氨酸和缬氨酸)水平下降与AD相关认知障碍风险升高有关^[121]。随机对照研究表明,循环中谷氨酰胺及其代谢产物可预防认知功能下降,在AD患者中起到保护作用^[122]。然而,蛋白质/AA摄入在AD患者认知功能的作用机制不十分清楚,关于所需蛋白质最佳摄入量的研究证据十分有限。一项近1000名受试者的大规模调查显示,高膳食蛋白质摄入量与非语言学习、语言记忆以及MCI或AD风险减低呈正相关^[123],但纳入7个病例对照研究的荟萃分析表明,与对照组相比,AD患者未见明显的蛋白与能量摄入下降^[124]。

(3) 磷脂和脂肪酸。脂肪酸与AD关系研究最为广泛的即 ω -3PUFAs,它包括 α -亚麻酸、硬脂酸、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid, DPA)和DHA。研究表明, ω -3PUFAs摄入减少与AD相关认知障碍风险增加有关^[125],海洋来源的DHA与较低AD风险有关^[126]。然而,

磷脂和脂肪酸在AD预防或治疗方面的作用仍存在争议. 研究显示, 补充海藻DHA(2 g/d)并不能减缓轻至中度AD患者认知功能下降的速度^[127]. 荟萃分析表明, ω -3PUFAs可能对认知障碍患者的某些认知域有保护作用, 但在健康人群或AD患者中没有发现这种作用^[128]. 另一项纳入3个随机对照研究的荟萃分析显示, 尚无令人信服的证据提示 ω -3PUFAs补充剂治疗轻至中度AD的有效性^[129].

(4) 维生素. 补充B族维生素和其他抗氧化性维生素(如维生素A, C, E等)对辅助AD管理可能有积极作用. B族维生素影响AD疾病与其参与甲硫氨酸循环有关: 维生素B₁₂参与同型半胱氨酸向甲硫氨酸的转化, 维生素B₆和叶酸是这一反应的辅助因子^[130], 这些维生素的缺乏会导致体内同型半胱氨酸聚集, 从而降低S-腺苷甲硫氨酸水平, 后者作为一种甲基供体诱导DNA去甲基化, 进一步增加与AD发生相关基因的过度表达^[69]. 横断面研究显示, 血清同型半胱氨酸水平越高, 患AD的风险越高; 而高水平叶酸和维生素B₁₂是预防认知障碍的保护因素^[131]. 补充叶酸、维生素B₁₂和B₆可延缓MCI患者认知功能下降^[132]. 研究表明, 低饮食摄入维生素A与痴呆风险增加有关^[133], 长期摄入类胡萝卜素(维生素A前体)与晚年主观认知功能呈正相关^[134]. AD患者血液中维生素C和E水平与痴呆临床表现存在相关性^[135]. 随机对照研究显示, 单独使用维生素E可以减缓轻至中度AD患者的认知功能下降^[136], 食用富含维生素C水果对降低AD风险可能有益^[137]. 历时8年的InCHIANTI研究表明, 血清水平维生素D₃降低与认知障碍风险增加有关^[138].

相反地, 有证据表明, 补充维生素B₁₂和叶酸并不能降低高同型半胱氨酸水平的老年人认知障碍发生率^[139], 对该类患者的4个认知域(记忆力、注意力、信息处理速度和执行功能)也无明显有利影响^[140]. 队列研究显示, 长期补充维生素E(400 IU/d)、硒(200 μ g/d)和含硒维生素E(使用时间: 5.4 $\pm$ 1.2年)均未起到预防痴呆的作用^[141]. 给予2034名65岁以上女性1000 mg碳酸钙和400 IU维生素D₃并未降低痴呆或MCI发病率, 对整体或特定领域的认知功能也无明显影响^[142]. 前瞻性研究表明, 水果和蔬菜摄入对认知功能的影响可能因水果/蔬菜种类和认知域而异: 富含维生素C的果蔬以及补充维生素C和E可能提高语言记忆, 但富含 β -胡萝卜素的果蔬可能与执行功能呈负相关^[143]; 这提示研究

单一维生素对认知功能的影响可能存在明显偏倚. 小样本随机对照试验显示, α 硫辛酸和 ω -3FAs联合应用在12个月内减缓了AD患者认知功能下降^[144]; 刚完成的随机对照试验表明, 硫辛酸和鱼油联合使用18个月可以改善AD患者的日常生活能力和认知功能(NCT01058941); 提示多种营养素联合补充可能对改善认知功能更有益.

(5) 矿物质. 人体所需矿物质需要通过饮食获取, 主要包括宏量元素(钙、镁、磷等)和微量元素(硒、铜、铁、锌、钴等)两大类. 有证据表明, AD的神经纤维缠结和老年斑内含有氧化还原活性的过渡金属, 它们根据局部微环境中细胞还原剂和氧化剂之间的平衡决定发挥促氧化或抗氧化活性作用^[145,146]. 尸检分析淀粉样斑块结果显示, 铜、铁和锌沉积量分别是正常大脑水平的5.7、2.8和3.1倍, 提示AD与氧化还原金属稳态失调之间的密切联系^[147]. 荟萃分析表明, 血清铜水平与AD风险呈正相关, 血清锌或铁水平与AD风险呈负相关^[148]. 给予AD患者锌蛋氨酸口服治疗3个月, 认知测试结果(ADAS-cog和MMSE)都比基线水平有所改善^[149]. 前瞻性研究显示, 铁聚集与AD患者tau蛋白聚集和神经元丢失呈正相关, 尤其是在颞下回^[150]. 但随机对照结果表明, 口服铜补充剂对AD进展既无不利影响, 也无促进作用^[151]. 口服补充锌复方制剂并未改善AD患者任何认知测试结果(ADAS-Cog, MMSE, CDR), 且该前瞻性研究纳入样本量(42例)明显大于前述阳性结果试验(4例)^[152]. 值得注意的是, 部分金属元素生理需要量和中毒剂量相近易引起中毒, 这使得许多研究因为安全性问题提前终止. 明确的剂量、哪种形式的矿物质能到达脑内缺陷区域以达到临床效果, 以及补充或限制某种金属及其化合物对AD病程及临床症状的影响均不明确.

推荐意见: 单一营养素的缺乏可能与AD认知功能改变有关, 但不推荐单独补充或限制某种营养素及其化合物以改善患者认知功能或预防AD发生发展(Ⅱ级证据, B级推荐).

3.2 传统中药及其配方

传统中药含有多种有效成分, 可通过多途径、多靶点促进海马区神经再生发挥抗痴呆作用, 符合AD多因素、多种病理机制的发病特点, 但单独使用传统中药对AD的疗效存在争议^[153]. 研究表明, 轻至中度痴呆

患者(AD和血管性痴呆)服用银杏叶提取物(*Ginkgo biloba* special extract, EGb 761[®])240 mg/d可改善认知功能、精神心理学表现和日常生活能力^[154,155], 但其他前瞻性研究显示, 认知功能正常的老年人或MCI患者日二次服用120 mg EGb 761[®]并不能降低AD相关认知障碍的发病率^[156,157]。亚洲临床专家共识提出, EGb 761[®]对MCI、AD甚至血管性痴呆等有辅助治疗作用, EGb 761[®]联合ChEIs和美金刚在改善AD和血管性痴呆患者的认知、行为和日常生活能力具有相同的证据级别(III级证据, B级推荐)^[158]。给予APP/PS1-AD小鼠阿魏酸治疗可以拮抗内皮素-1受体A(endothelin-1 receptor A, ETAR)介导的血管收缩作用, 预防海马毛细血管密度和直径减少, 并改善早期A β 斑块沉积和空间记忆障碍^[159]。多中心前瞻性随机试验表明, 补充Feru-guard(阿魏酸和白芷提取物)的MCI患者在24周时MMSE和ADAS-Cog评分均明显提高^[160], 但另一项研究显示, Feru-guard治疗48周并未减少皮质A β 的沉积, 也不能阻止脑萎缩加重和认知功能下降^[161]。

体内研究表明, 青蒿素通过抑制NF- κ B活性和NALP3炎性小体激活, 对AD病理具有保护作用, 提示靶向NF- κ B和NALP3炎症小体活性对AD的潜在治疗价值^[162]。其他中药及其配方改善痴呆患者认知功能也可见报道^[163]。参麻益智方(人参、天麻、鬼箭羽、川芎)可以明显提高血管性痴呆患者的MMSE评分^[164]; 补阳还五汤(黄芪、赤芍、川芎、当归、地龙、桃仁、红花)显著降低APP/PS1小鼠炎症因子的表达, 提高其学习和行为能力^[165]。尽管有一定的研究证据, 由于传统中药的复杂性, 其治疗AD相关认知障碍的安全性和有效性仍需开展大量基础和临床研究进一步证实。

推荐意见: 传统中药及其配方如银杏叶提取物(EGb 761[®])和Feru-guard可能改善MCI和AD患者的认知功能(III级证据, B级推荐)。

3.3 益生菌与益生元

肠道菌群生态平衡可促进最佳营养物质吸收和利用, 同时最佳营养状况也可以调节肠道菌群的成分和多样性, 减少疾病可能^[166,167]。国际益生菌和益生元科学协会共识称, 一定数量的对机体/宿主健康产生有益影响的活性肠道微生物称为益生菌; 通过选择性刺激有益菌的生长与活性而对宿主产生有益影响的无活性

营养物质则称为益生元, 包括给予的益生菌菌株和定植微生物^[168,169]。动物实验提示, 以益生菌(ProBiotic-4)为靶点的肠道菌群可能通过抑制TLR4和RIG-I介导的NF- κ B信号通路与炎症反应, 对“肠道菌群-肠-脑轴”功能紊乱和衰老相关认知障碍存在潜在治疗价值^[170]。口服短双歧杆菌A1株不仅可以逆转AD小鼠模型交替行为受损, 缩短被动回避实验潜伏期, 还可以抑制A β 诱导的海马炎症和免疫反应基因的表达, 提示益生菌或益生元(如乳酸菌和双歧杆菌)可能通过抑制神经炎症预防AD认知功能损害^[171]。随机临床试验表明, 健康女性摄入益生菌发酵乳制品会影响控制情绪和感觉的大脑区域活性^[172]。给予AD患者益生菌乳200 mL/d, 12周后可以明显提高MMSE评分和胰岛素敏感性, 但对氧化应激和炎症相关生物标志物和脂质水平没有显著影响^[173]。在美国, 已有多种益生菌制剂(如Vivomixx[®], Visbiome[®], DeSimone Formulation[®]等)被视作膳食补充或医疗食品^[174], 提示其潜在营养价值, 但益生菌和/或益生元能否预防AD发生发展以及改善临床症状仍缺乏实质性研究证据。

推荐意见: 单独使用益生菌或益生元可能改善AD患者的认知功能(III级证据, C级推荐)。

3.4 整体膳食模式

无论是单一营养素、传统中药成分还是益生菌/元对改善AD患者认知功能或延缓病情进展的临床研究证据均十分有限。较单一营养素, 整体膳食模式因其含有多种营养素和食物以及彼此之间的协同作用, 在预防和延缓疾病发生发展以及改善临床症状方面发挥更重要的作用^[175]。目前, 与AD相关认知障碍有关的膳食模式主要有MeDi、阻止高血压饮食(Dietary Approach to Stop Hypertension, DASH)、MeDi-DASH饮食延缓神经退行性变(the Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay, MIND)三种^[176]。

MeDi是以大量植物性食物(水果和蔬菜)为基础, 添加面包、坚果等谷物, 适量橄榄油、少许鱼肉以及适度饮酒为特点的健康膳食模式^[177]。荟萃分析显示, MeDi依从性良好, 与MCI和痴呆, 尤其是降低AD发病风险有关^[67]; 高度MeDi依从性不仅可以降低MCI和AD发病风险, 还能降低MCI进展为AD的风险^[178]。先后两个西班牙多中心随机对照试验(PREDIMED研究)表明, MeDi中添加特级初榨橄榄油能提高心血管风险

成年人的整体和额叶认知, 添加坚果能显著改善记忆合成^[179,180]。基于5项随机对照试验和27项观察性研究的系统综述提示, 坚持MeDi与更好的认知表现有关, 但二者之间缺乏明确的因果关系^[181]。Neurology最新发表的横断面研究显示, 高依从性MeDi是预防记忆力下降和大脑中颞部萎缩的保护因素, 且这些关联可能由A β 沉积和tau蛋白病变减少来解释^[182]。

与MeDi相似, **DASH膳食模式也强调了对植物性食物的高消耗量, 并限制了饱和脂肪酸、总脂肪、胆固醇和钠的摄入**。但DASH对认知功能影响的研究证据相对有限, 目前主要集中在对心血管危险因素的预防^[176,183]。对923名平均年龄为81.4岁的老年人追踪调查发现, DASH依从性最高的前1/3与AD低发病率之间存在积极联系^[184]。前瞻性研究表明, 高度坚持DASH与持续较高的认知功能水平相关^[185]。然而, 随机对照试验显示, DASH加上体重管理能显著改善执行功能、记忆力和学习能力, 仅DASH饮食并没有观察到这种效果^[186]。纵向队列研究表明, 以MeDi或DASH饮食评分为特征的膳食模式与老年妇女的认知功能下降无关, 坚持健康的膳食模式并不能改变高血压妇女认知功能下降的风险^[187]。造成上述结论不一致的原因可能与纳入人群年龄和性别差异较大有关, 需要进一步开展前瞻性干预试验和真实世界研究以明确DASH在AD人群中的作用。

MIND膳食模式结合MeDi和DASH两种膳食模式中已被证明具有神经保护作用的饮食成分, 强调天然植物性食物, 限制动物性食物和高饱和脂肪食物的摄入, 并规定了浆果和绿叶蔬菜的消耗^[188]。纵向队列研究显示, MIND膳食模式与降低MCI, AD以及血管性痴呆的发病率有关^[189]。同一团队的两项纵向研究表明, 高度坚持MeDi, DASH和MIND这三种膳食模式均可以降低AD发病风险, 但中度坚持MIND也可以降低AD发病风险(35%), 并且MIND还可以显著减缓衰老相关认知功能下降^[190,191]。荟萃分析提示, 上述三种膳食模式的依从性越高, 认知功能下降和AD患病风险越低^[192], 且这种关联在MIND饮食中最强^[193]。其他健康膳食模式, 如低血糖饮食、限制热量饮食、间歇性禁食(生酮饮食)以及统计数据生成的饮食方法(健康饮食法)等对降低AD相关认知功能障碍和病理改变亦见报道, 但研究证据较少且结论不完全一致^[194-196]。

虽然MeDi和MIND膳食模式对预防和延缓AD相

关认知障碍有一定的保护作用, 但研究证据多集中在欧洲和西方国家, 这两种整体膳食模式是否适用于中国人群仍需进一步证实。近日, 中国营养学会根据国务院发布的《国民营养计划(2017-2030年)》中的指导思想, 在《食物与健康-科学证据共识(2016版)》的基础上^[197], 汇集了近5年国内外有关膳食指南的工作进展、膳食与健康研究的新证据, 以我国居民膳食与营养健康现状及问题为导向, 修订发布了《中国居民膳食指南科学研究报告(2021)》。《报告》指出中国居民应遵循“五谷为养, 五畜为益, 五菜为充, 五果为助”的平衡膳食原则, 提倡食物来源的多样性, 提高全谷物、深色蔬菜、新鲜水果以及富含优质蛋白的豆制品的消费, 增加富含多不饱和脂肪酸的水产品和低脂奶制品的摄入, 保证膳食能量来源和营养素充足、比例平衡, 控制糖和含糖食品消费, 进一步减少油、盐 and 高度精细化加工食品摄入等具有中国特色、符合中国国情的营养指导措施^[198]。

推荐意见: 高度依从MeDi或MIND膳食模式, 遵循“五谷为养, 五畜为益, 五菜为充, 五果为助”的平衡膳食原则, 有利于降低AD患病风险并延缓认知功能下降(I级证据, B级推荐)。

3.5 口服营养补充

补充或限制单一营养素对AD疾病进展以及症状改善缺乏有效性证据, 而高度依从MeDi和MIND整体和平衡膳食模式可以降低AD患病风险并延缓认知功能下降, 这强调了营养物质之间及其与食物间的协同作用在改善认知功能中的重要性。除正常食物以外, 经口摄入FSMP以补充日常饮食和能量的不足, 在医学上称为ONS。它是一种口味多样、剂型不一的富含宏量营养素(蛋白质、碳水化合物、脂肪酸)和微量营养素(维生素、矿物质)的复合营养产品, 按照“3+3”模式实施, 即在三顿正餐后加服的FSMP^[199]。ONS在饮食基础上提供额外的营养和能量供给, 当额外能量供给达到400~600 kcal/d时, 有助于改善机体营养状况。随机对照试验表明, ONS比单纯的饮食建议能更有效地改善疗养院中营养不良居民的生活质量和营养摄入^[200], 提示了营养补充的整体改善作用。20世纪70年代以来, 商品化的FSMP逐渐应用于临床, 与AD相关的ONS制剂如Souvenaid、生酮饮品等亦可见报道(表3), 其中研究证据最充分的是Souvenaid。

表 3 口服营养补充研究证据比较

Table 3 Comparison of research evidence of oral nutritional supplements

特医食品	主要成分	作用机制	研究类型	纳入患者	样本量	干预措施	研究时长	主要结果	主要结论	文献
Souvenaid	Fortasyn Connect, 包括1200 mg DHA, 300 mg EPA, 106 mg磷脂, 400 mg胆碱, 625 mg UMP, 40 mg维生素E, 80 mg维生素C, 60 μg硒, 3 μg维生素B ₁₂ , 1 mg维生素B ₆ , 400 μg叶酸	营养补充以支持轻度AD患者突触形成和功能	随机、双盲、多中心、对照试验	未服药的轻度AD患者	225	Souvenaid 125 mL Qd	12周	试验组延迟言语回忆任务显著改善; 改良ADAS-cog及其他量表评分未见差异	补充Souvenaid 12周可改善轻度AD患者的延迟言语回忆	[201]
			随机、双盲、多中心、平行、对照试验	未服药的轻度AD患者	259	Souvenaid 125 mL Qd	24周	试验组神经心理学测试记忆域Z评分显著增加	补充Souvenaid可改善轻度AD患者的记忆功能, 且耐受性良好	[51]
			随机、双盲、多中心、对照试验	轻-中度服用抗痴呆药物AD患者	527	Souvenaid 125 mL Qd	24周	ADAS-cog评分未见差异	在24周内补充Souvenaid并不能延缓轻-中度AD患者的认知功能下降	[202]
			随机、双盲、多中心、平行、对照试验 (LipiDiDiet)	临床前期AD患者	382	Souvenaid 125 mL Qd	24月	两组患者神经心理学测试评分均改变	补充Souvenaid 24个月对临床前期AD患者神经心理学评分无显著影响	[203]
			随机、双盲、多中心、平行、对照试验 (LipiDiDiet)	临床前期AD患者	382	Souvenaid 125 mL Qd	36月	试验组神经心理学测试5项综合指标、临床失智评分、记忆和脑萎缩测量等指标下降幅度均显著减少	综合营养干预延缓临床和其他与认知、功能、脑萎缩和疾病进展有关指标的下降	[204]
			观察性、非干预性研究	轻度AD	54	Souvenaid +AChEI	6月	试验组CDR评分明显增加	Souvenaid在预防认知障碍方面的疗效似乎优于使用AChEI或不进行治疗	[206]

(表3续1)

特医食品	主要成分	作用机制	研究类型	纳入患者	样本量	干预措施	研究时长	主要结果	主要结论	文献
AC-1202	中链甘油三酯, 包括甘油和辛酸 (C8:0)		随机、双盲、多中心、对照试验	轻-中度AD	152	AC-1202 30~60 g Qd	3月	45天时, 试验组ADAS-Cog评分明显改善; 未携带APOE4等位基因受试者, 45和90天 ADAS-Cog评分均改善; 不良事件发生率更高	AC-1202通过升高血清酮体水平, 改善轻-中度AD患者ADAS-Cog评分	[211]
Ketonformula®	以中链甘油三酯为主、磷脂、蛋白质、脂肪酸	通过提高循环中酮体水平, 加倍脑酮摄取, 使机体进入酮症状态, 改善AD病理状态下神经元或胶质细胞的代谢、增强线粒体功能、并减少炎症和凋亡介质的表达	纵向、开放性研究	轻-中度AD	20	Ketonformula 50 g Qd	12周	试验组补充配方120 min后血浆酮体水平明显升高; 8周后, 患者即刻和延迟记忆测试明显改善; 12周后数字符号编码测试和即时记忆测试显著改善	长期服用Ketonformula对AD患者的语言记忆和处理速度有积极影响	[212]
Axona	辛酸甘油三酯		前瞻性、开放性、试点研究	轻-中度AD	22	Axona 40 g Qd	3月	试验组患者MMSE评分并未明显改善, 但耐受性良好	低剂量起始的的Axona可以减轻AD患者胃肠道不良反应	[213]
生酮饮品	中链甘油三酯, 包括12% Captex 355 (60%辛酸, 40%癸酸)和无乳糖脱脂奶		随机、1:1对照试验(BENEFIC)	MCI	52	生酮饮料 50~250 mL (30 g) Qd	6月	试验组患者脑酮代谢增加了230%, 而脑葡萄糖摄取保持不变; 情景记忆、语言、执行功能和处理速度与基线相比有所改善	生酮饮品可以绕过大部分脑葡萄糖缺乏区域, 改善MCI的认知功能	[215]
			随机、双盲、对照试验(BENEFIC)	MCI	83	生酮饮品15 g (125 mL) Bid	6月	自由回忆和线索回忆、言语流利性、波士顿命名测试和追踪测试显著改善	生酮饮品至少部分是通过增加血酮水平来改善MCI的认知预后	[216]

Souvenaid是一种基于MeDi饮食模式, 含有神经细胞膜和突触形成与功能所必需的前体和辅助因子(长链 ω -3脂肪酸、尿苷、胆碱、B族维生素、维生素C、维生素E和硒)的日一次复合饮品^[58]。相关临床试验经过近10年的不断更新: 2010和2012年分别发表的随机对照试验显示, 补充Souvenaid 12周和24周均可以提高未用药轻度AD患者的记忆功能(尤其是延迟言语回忆), 且耐受性良好; 脑电图结果提示Souvenaid对大脑功能连接有影响, 支持营养补充可改变突触活性的基本假设^[51,201]。2013年, 随机双盲对照试验表明, 在24周内补充Souvenaid并不能减缓轻至中度AD患者的认知功能下降, 但其与抗痴呆药物联合应用无药物-营养不良反应^[202], 提示Souvenaid改善认知的益处可能主要体现在AD早期阶段, 而非中晚期。2017年, *The Lancet Neurology*发表的历时24个月的多中心随机对照试验表明, 临床前期AD患者使用Souvenaid两年后认知功能下降减少45%, MRI显示海马萎缩减少26%, 但神经心理测验无显著改善^[203]; 将营养干预时间延长至36个月, 2020公布的临床研究成果显示, 补充Souvenaid不仅明显延缓了认知功能下降和脑萎缩, 神经心理测验评分也明显改善, 提示长期补充Souvenaid可能获益更大^[204]。ESPEN对癌症相关营养不良提出的建议中强调, 长期甚至终身营养有助于改善患者整体状况甚至延长生存时间^[205]。营养补充需要持续一段时间才能体现出治疗效果, 持续时间因人而异, 但至少1个月以确定总摄入量能否满足日常机体需求, 这些证据都强调了长期、持续营养补充的重要性。最新一项真实世界研究表明, 与ChEIs单药或无药物治疗相比, Souvenaid联合ChEIs以及Souvenaid单独应用于轻度AD患者明显改善CDR评分, 且联合应用疗效更佳, 进一步提示营养补充与抗痴呆药物的潜在协同作用^[206]。结合现有研究证据, 最新专家共识提出, 对于早期AD和AD源性MCI患者应考虑选择Souvenaid, 暂不推荐中晚期AD患者使用以改善认知功能^[207]。

生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食模式, 具有类似禁食的效果, 触发机体从葡萄糖代谢系统性转变为脂肪酸代谢;产生的酮体不仅对衰老细胞有神经保护作用, 还可以增强线粒体功能并减少炎性和凋亡介质的表达^[208]。因此, 生酮饮食作为改善AD相关认知功能障碍的潜在治疗方式逐渐引起关注^[209,210]。前瞻性随机试验表明, AC-1202(口服生酮化合物)可以通

过升高AD患者的血清酮体水平来改善其45和90天的ADAS-Cog评分, 尤其是对APOE- ϵ 4基因阴性的受试者^[211]。给予20名轻至中度AD患者以中链甘油三酯(medium-chain triglyceride, MCT)为基础的生酮饮食配方(Ketonformula[®])12周后, 患者的词语记忆和处理速度明显改善^[212]; 但另一项前瞻性开放试验显示, 补充Axona(含MCT的FSMP)3个月, 轻至中度AD患者的认知功能并未改善^[213]。AD患者补充酮单酯(口服强效生酮剂)20个月, 其认知功能、日常生活活动、心境与情绪以及自我照顾等方面均有明显改善, 且耐受性良好^[214]。最新两项随机对照试验表明, MCI患者补充含MCT的生酮饮品6个月后, 情景记忆、语言、执行功能和处理速度等认知功能明显改善, 至少部分是通过增加血酮水平起作用^[215,216]。总体而言, 生酮饮食/饮品在改善AD患者认知功能的有效性证据仍局限在个案研究和小型试点研究, 采用的FSMP配方和摄入量与频率不十分一致, 使得酮症的程度和持续时间具有较大异质性, 结果不十分可靠。期待更多干预性随机对照试验探讨生酮饮食/饮品对AD患者认知功能的影响(NCT03860792)。

其他ONS相关临床研究证据相对较少。2004年报道的关于一种富含微量营养素(维生素E、维生素C、维生素B₁₂、叶酸、锌、铜、锰和精氨酸)的ONS产品的临床研究未见其在预防体重下降和轻度AD疾病进展方面的作用^[217]。西班牙一项关于基于冻干食品(Vegenat[®]-med)全营养配方饮食的随机对照试验表明, 接受饮食建议的晚期AD患者体重增加, 但神经精神功能(认知、抑郁)和不良事件(住院、死亡)未见明显改善^[218]。另一种由叶酸、维生素B₁₂、维生素E、S-腺苷甲硫氨酸、N-乙酰半胱氨酸、乙酰-L-肉碱组成的营养制剂(NF), 旨在通过纠正叶酸缺乏、降低同型半胱氨酸水平和减少氧化应激来实现神经保护作用^[219]。一项多中心II期临床试验表明, 补充NF 3~6个月可以维持或改善AD患者认知功能和情绪/行为异常^[220]; 将观察时间延长至1年发现, 接受NF补充的24名AD受试者在12个月内仍维持基线认知功能和精神/行为表现^[221]。

推荐意见: 补充合适剂量的ONS可以改善AD相关认知障碍患者的营养状况和生活质量(I级证据, B级推荐)。早期AD和AD源性MCI患者可考虑尽早选择Souvenaid补充, 不推荐中重度或晚期AD患者使用任何ONS用以改善认知症状(II级证据, B级推荐)。

3.6 肠内/肠外营养

肠内营养(enteral nutrition, EN)指经消化道途径置入导管或造口给予肠内营养剂的营养治疗方法. ESPEN将EN配方制剂特别局限于FSMP管饲, 食物匀浆管饲不属于该类, 且前文将ONS单独提出, 因此, 这里的EN特指肠内FSMP管饲. 肠内管饲营养包括

TEN、部分EN和家庭EN, 其类型和管饲途径各有特殊的益处和风险^[22]. 晚期或终末期痴呆患者因吞咽困难、终日卧床等原因无法主动进食是照料者和临床医生常要面临的重大挑战. 目前, 肠内管饲营养在AD患者中的应用仍存在争议, 伦理问题也使得评估其潜在利弊的前瞻性临床试验开展受限. 既往研究证据未显示晚期痴呆患者因吞咽困难接受EN后长期生存率得

表 4 AD脑健康营养干预相关推荐意见

Table 4 Complete list of recommendations on nutritional interventions for brain health in patients with Alzheimer's disease

序号	推荐意见	证据级别	推荐等级
1	营养不良对AD的影响贯穿疾病起始、进展以及预后全程, 其与AD疾病进展和照料者负担之间均存在严重的恶性循环	II 级证据	B级推荐
2	AD病程各阶段均可出现营养相关状况, 建议进一步开展基础和临床研究以阐明AD患者出现营养不良和体重下降的确切机制以及营养干预能否改善AD患者临床认知症状	专家共识	
3	膳食营养可能通过Kennedy途径增加神经细胞和突触膜的完整性, 调节肠道菌群多样性和组成靶向“肠-脑”轴, 以及参与表观遗传学等途径多层面影响AD的发生发展	专家共识	
4	鼓励开展临床和基础研究以探讨良好的营养和平衡的膳食是否能作为AD相关认知障碍的零级预防策略	专家共识	
5	早期识别并积极干预痴呆危险因素, 如低教育程度、糖尿病、高血压、创伤性脑损伤、抑郁状态、吸烟、肥胖、高同型半胱氨酸血症等有利于降低或延缓AD发生	I 级证据	A级推荐
6	建议明确诊断AD的患者选用ChEIs(多奈哌齐和卡巴拉汀), 中重度AD患者可以选用美金刚或美金刚联合ChEIs改善认知功能和日常生活能力	I 级证据	A级推荐
7	甘露特钠可用于改善轻中度AD患者的认知功能	II 级证据	B级推荐
8	BPSD治疗需要充分考虑患者的临床获益和潜在风险个体化用药, 在抗痴呆药物基础上增加非药物干预或抗精神症状药物	II 级证据	B级推荐
9	建议对65岁及以上老年人群、认知障碍科门诊及病房首次就诊患者进行常规营养风险筛查, 经筛查提示为高营养不良风险人群需要进一步完善营养评估. 推荐使用MNA和MNA-SF进行营养风险筛查和营养评估	II 级证据	B级推荐
10	建议采用营养不良三级诊断方法, 即利用营养风险筛查工具选出高营养不良风险者; 其次, 对这类患者进行营养评估, 以明确营养不良的类型与原因; 最后, 做出营养不良的诊断及严重程度分级, 为下一步制定营养治疗计划提供依据	I 级证据	A级推荐
11	建议根据营养不良三级诊断结果制定以患者为中心、满足患者和照料者双重需求的营养管理计划, 包括营养治疗方案及对其监测、评价和记录, 以便随时调整营养方案; 同时加强对照料者营养护理的教育和培训	II 级证据	B级推荐
12	单一营养素的缺乏可能与AD认知功能改变有关, 但不推荐单独补充或限制某种营养素及其化合物以改善患者认知功能或预防AD发生发展	II 级证据	B级推荐
13	传统中药及其配方如银杏叶提取物(EGb 761 [®])和Feru-guard可能改善MCI和AD患者的认知功能	III级证据	B级推荐
14	单独使用益生菌或益生元可能改善AD患者的认知功能	III级证据	C级推荐
15	高度依从MeDi或MIND膳食模式, 遵循“五谷为养, 五畜为益, 五菜为充, 五果为助”的平衡膳食原则, 有利于降低AD患病风险并延缓认知功能下降	I 级证据	B级推荐
16	补充合适剂量的ONS可以改善AD相关认知障碍患者的营养状况和生活质量	I 级证据	B级推荐
17	早期AD和AD源性MCI患者可考虑尽早选择Souvenaid补充, 不推荐中重度或晚期AD患者使用任何ONS用以改善认知症状	II 级证据	B级推荐
18	晚期或终末期AD患者使用肠内管饲或肠外营养支持需要综合考虑宗教信仰、病人生活质量、预期寿命以及家庭照料或机构工作人员的负担等情况个体化使用	III级证据	B级推荐

到改善^[222,223]。系统综述表明,接受EN痴呆患者的死亡率取决于疾病分期和长期预后等可比性条件;EN对患者生活质量的影响尚不清楚,并不建议在临终关怀中盲目使用^[224]。多中心回顾性研究表明,肠内管饲营养可延长痴呆患者生存期^[225],该团队随后开展管饲前后肺炎发病率的研究发现,EN可以减少重度痴呆患者肺炎和抗生素使用的频率^[226]。这些结果并不代表重度痴呆患者应该常规应用EN,需要结合患者预期寿命、生活质量以及护理费用等综合评估。

肠外营养(parenteral nutrition, PN)是通过静脉途径给予患者包括氨基酸、脂肪乳、碳水化合物、电解质、维生素以及注射用水在内的不同营养素组合。根据痴呆患者对EN耐受度以及营养供应情况,选择PPN或TPN支持方式^[227]。需要PN支持的患者常处于AD终末期,现阶段PN在临终关怀中的应用亦存在争议。美国大多数肿瘤科医生不推荐PN用于临终关怀,因为它不仅会增加并延长病人的痛苦,还可能导致严重并发症(如血流感染、肝衰竭)^[227,228]。Cochrane回顾发现,只有5个前瞻性非对照姑息治疗患者使用药物辅助营养的实践,尚无足够质量的前瞻性随机对照试验对AD相关认知障碍患者晚期或终末期是否需要应用PN提出任何建议^[229]。

推荐意见:晚期或终末期AD患者使用肠内管饲或肠外营养支持需要综合考虑宗教信仰、病人生活质量、预期寿命以及家庭照料或机构工作人员的负担等情况个体化使用(Ⅲ级证据, B级推荐)。

4 结论与展望

鉴于目前已知药物对AD患者预防和治疗作用的局限性,营养干预的纳入有效深化了AD的全面管理内涵。本共识是国内首次对AD脑健康营养干预管理策略提出指导建议,经专家组多次讨论、反复修改、协商一致提出全部推荐意见(表4)。本共识强调营养干预应以“早期、协同、整体、长期”为原则,重视膳食营养等生活方式调节作为AD相关认知障碍的“零级预防”策略以及在改善临床症状和整体预后的重要地位,有助于提升临床医生对AD患者各阶段营养风险筛查与评估、诊断与治疗等综合规范管理水平。囿于营养与AD相关认知障碍的临床研究证据不足,期待本共识的推荐意见可以推动更多的国际多中心前瞻性试验及真实世界

研究开展,为今后共识或指南的修订提供更多证据,从而不断提高我国AD相关认知障碍的综合防治水平。

委员会成员

执笔:徐俊(首都医科大学附属北京天坛医院)。

共识撰写秘书组(按姓氏拼音为序):杜振兰(解放军总医院第七医学中心)、姜季委(首都医科大学附属北京天坛医院)、贾平平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)。

共识撰写组成员(按姓氏拼音为序):蔡静(贵州中医药大学第一附属医院)、陈劲龙(广州市第一人民医院)、陈玲(中山大学附属第一医院)、陈志刚(北京中医药大学东方医院)、杜忠礼(国家卫生健康委临床检验中心)、李阳(山西医科大学第一医院)、石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、沈伟(华中科技大学同济医学院附属普爱医院)、汤荟冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、谭小林(重庆市精神卫生中心)、徐德恩(南京医科大学附属无锡二院)、徐俊(首都医科大学附属北京天坛医院)、徐严明(四川大学华西医院)、杨健(首都医科大学附属北京安定医院)、杨文明(安徽中医药大学第一附属医院)、张庆娥(首都医科大学附属北京安定医院)、张振涛(武汉大学人民医院)。

中华医学会肠外肠内营养学分会脑健康营养协作组成员(按姓氏拼音为序):陈劲龙(广州市第一人民医院)、陈兰兰(江苏省苏北人民医院)、陈启华(中南大学湘雅二医院)、陈廷涛(南昌大学)、陈小武(深圳大学总医院)、杜忠礼(国家卫生健康委临床检验中心)、杜振兰(解放军总医院第七医学中心)、方乐(吉林大学中日联谊医院)、高利增(中国科学院生物物理研究所)、葛宇松(大连医科大学附属第二医院)、侯晓霖(宁夏医科大学总医院)、黄天文(福建医科大学附属协和医院)、贺电(贵州医科大学附属医院)、匡华(江南大学食品学院)、罗红波(遵义医科大学第五附属医院)、刘华岩(中国医科大学附属第一医院)、刘萍(浙江大学医学院附属第一医院)、李阳(山西医科大学第一医院)、皮荣标(中山大学)、时建铨(南京市第一医院)、孙丽华(内蒙古医科大学附属医院)、孙逊沙(中山大学附属第一医院)、汤荟冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、汤其强(中国科学技术大学附属第一医院)、唐震宇(南昌大学第二附属医院)、徐德恩(无

锡市第二人民医院)、徐俊(首都医科大学附属北京天坛医院)、徐严明(四川大学华西医院)、杨健(首都医科大学附属北京安定医院)、燕楠(中国科学院深圳先进技术研究院)、张才溢(徐州医科大学附属医院)、赵

敬堃(哈尔滨医科大学附属第一医院)、左年明(中国科学院自动化研究所)、张元(北京联合大学生物化学工程学院)、赵延欣(同济大学附属第十人民医院)、张振昶(兰州大学第二医院)、张振涛(武汉大学人民医院)。

参考文献

- Shi J, Sabbagh M N, Vellas B. Alzheimer's disease beyond amyloid: strategies for future therapeutic interventions. *BMJ*, 2020, 371: m3684
- ADI. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018: the state of the art of dementia research: new frontiers. 2018
- 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
- GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 88–106
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 2017, 390: 2673–2734
- The Xinhua News Agency. The CPC Central Committee and State Council published the "Healthy China 2030" (in Chinese). *ZHONGHUA RENMIN GONGHEGUO GUOWUYUAN GONGBAO*, 2016, 32: 5–20 [新华社. 中共中央 国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》. 中华人民共和国国务院公报. 2016, 32: 5–20]
- Wang Y, Pan Y, Li H. What is brain health and why is it important? *BMJ*, 2020, 371: m3683
- National Health Commission. The National Health Commission issued the “work plan for depression and exploring special services for the prevention and treatment of Alzheimer's disease” (in Chinese). *Health Guide*, 2020, 10 [国家卫生健康委. 国家卫生健康委发布“抑郁症、探索老年痴呆防治特色服务工作方案”. 健康指南, 2020, 10]
- Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res*, 2019, 29: 787–803
- Villarán R F, Espinosa-Oliva A M, Sarmiento M, et al. Ulcerative colitis exacerbates lipopolysaccharide-induced damage to the nigral dopaminergic system: potential risk factor in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2010, 114: 1687–1700
- Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 1357–1366
- Nagpal R, Neth B J, Wang S, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *Ebiomedicine*, 2019, 47: 529–542
- Hooshmand B, Mangialasche F, Kalpouzos G, et al. Association of vitamin B12, folate, and sulfur amino acids with brain magnetic resonance imaging measures in older adults: a longitudinal population-based study. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73: 606–613
- Luciano M, Corley J, Cox S R, et al. Mediterranean-type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort. *Neurology*, 2017, 88: 449–455
- Scarmeas N, Anastasiou C A, Yannakoula M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 1006–1015
- Zheng M Y. The 14th National Conference on parenteral and enteral nutrition held by Chinese Medical Association (in Chinese). *China Med News*, 2020, 35:4 [郑梦莹. 中华医学会第十四届全国肠外肠内营养学学术会议召开. 中华医学信息导报, 2020, 35: 4]
- Scheltens P, Blennow K, Breteler M M B, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2016, 388: 505–517
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 2020, 396: 413–446
- Pandian J D, Gall S L, Kate M P, et al. Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet*, 2018, 392: 1269–1278
- Ko Y, Chye S M. Lifestyle intervention to prevent Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*, 2020, 31: 817–824
- Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9: 71
- Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*, 2015, 34: 1052–1073
- Stewart R, Masaki K, Xue Q L, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia. *Arch Neurol*, 2005, 62: 55

- 24 Xu W, Sun F R, Tan C C, et al. Weight loss is a preclinical signal of cerebral amyloid deposition and could predict cognitive impairment in elderly adults. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77: 449–456
- 25 Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, et al. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71: 637S–642S
- 26 Albanese E, Taylor C, Siervo M, et al. Dementia severity and weight loss: A comparison across eight cohorts. *Alzheimers Dement*, 2013, 9: 649–656
- 27 Izquierdo Delgado E, Gutiérrez Ríos R, Andrés Calvo M, et al. Nutritional status assessment in Alzheimer disease and its influence on disease progression. *Neurología (Engl Ed)*, 2021, doi: 10.1016/j.nrleng.2019.11.006
- 28 Santos T B N D, Fonseca L C, Tedrus G M A S, et al. Alzheimer's disease: nutritional status and cognitive aspects associated with disease severity. *Nutr Hosp*, 2018, 35: 1298–1304
- 29 Guérin O, Andrieu S, Schneider S M, et al. Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clin Nutr*, 2009, 28: 141–146
- 30 Guerin O, Soto M E, Brocker P, et al. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group). *J Nutr Health Aging*, 2005, 9: 81–84
- 31 Rivière S, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, et al. Cognitive function and caregiver burden: predictive factors for eating behaviour disorders in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17: 950–955
- 32 Bilotta C, Bergamaschini L, Arienti R, et al. Caregiver burden as a short-term predictor of weight loss in older outpatients suffering from mild to moderate Alzheimer's disease: a three months follow-up study. *Aging Mental Health*, 2010, 14: 481–488
- 33 Hoogendijk E O, Afilalo J, Ensrud K E, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*, 2019, 394: 1365–1375
- 34 Wallace L M K, Theou O, Godin J, et al. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 177–184
- 35 Gómez-Gómez M E, Zapico S C. Frailty, cognitive decline, neurodegenerative diseases and nutrition interventions. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2842
- 36 Fabrício D M, Chagas M H N, Diniz B S. Frailty and cognitive decline. *Transl Res*, 2020, 221: 58–64
- 37 Ligthart-Melis G C, Luiking Y C, Kakourou A, et al. Frailty, sarcopenia, and malnutrition frequently (co-)occur in hospitalized older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21: 1216–1228
- 38 Wei K, Nyunt M S Z, Gao Q, et al. Association of frailty and malnutrition with long-term functional and mortality outcomes among community-dwelling older adults. *JAMA Netw Open*, 2018, 1: e180650
- 39 Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rationale and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17: 726–734
- 40 Kwan R Y C, Leung A Y M, Yee A, et al. Cognitive frailty and its association with nutrition and depression in community-dwelling older people. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23: 943–948
- 41 Zheng H, Zhou Q, Du Y, et al. The hypothalamus as the primary brain region of metabolic abnormalities in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1864: 263–273
- 42 Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, et al. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology*, 1996, 46: 1585–1591
- 43 Hu X S, Okamura N, Arai H, et al. Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease: a PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26: 1285–1289
- 44 Marin C, Vilas D, Langdon C, et al. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, 18: 42
- 45 Vanhanen M, Kivipelto M, Koivisto K, et al. APOE-epsilon4 is associated with weight loss in women with AD: a population-based study. *Neurology*, 2001, 56: 655–659
- 46 Engelhart M J, Geerlings M I, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia. *Arch Neurol*, 2004, 61: 668
- 47 Fougère B, Boulanger E, Nourhashemi F, et al. Chronic inflammation: accelerator of biological aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72: 1218–1225
- 48 Volicer L, Frijters D H M, van der Steen J T. Apathy and weight loss in nursing home residents: longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14: 417–420
- 49 Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, et al. Malnutrition is associated with behavioral and psychiatric symptoms of dementia in older women with mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *Nutrients*, 2019, 11: 1951

- 50 Moore K, Hughes C F, Ward M, et al. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc*, 2018, 77: 152–163
- 51 Scheltens P, Twisk J W R, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31: 225–236
- 52 Glomset J A. Role of docosahexaenoic acid in neuronal plasma membranes. *Sci Signal*, 2006, 321: pe6
- 53 Wurtman R J, Ulus I H, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res*, 2006, 1088: 83–92
- 54 Cansev M, Marzloff G, Sakamoto T, et al. Giving uridine and/or docosahexaenoic acid orally to rat dams during gestation and nursing increases synaptic elements in brains of weanling pups. *Dev Neurosci*, 2009, 31: 181–192
- 55 van Wijk N, Watkins C J, Böhlke M, et al. Plasma choline concentration varies with different dietary levels of vitamins B₆, B₁₂ and folic acid in rats maintained on choline-adequate diets. *Br J Nutr*, 2012, 107: 1408–1412
- 56 van Wijk N, Hageman R, Kamphuis P, et al. Specific nutrients to increase availability of components involved in neuronal membrane synthesis. *Alzheimers Dement*, 2011, 7
- 57 Mango D, Saidi A, Cisale G Y, et al. Targeting synaptic plasticity in experimental models of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 778
- 58 van Wijk N, Broersen L M, de Wilde M C, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's Disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38: 459–479
- 59 Bradburn S, Murgatroyd C, Ray N. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 1–8
- 60 Nizami S, Hall-Roberts H, Warriar S, et al. Microglial inflammation and phagocytosis in Alzheimer's disease: potential therapeutic targets. *Br J Pharmacol*, 2019, 176: 3515–3532
- 61 Vogt N M, Kerby R L, Dill-McFarland K A, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, 7: 13537
- 62 Qian X H, Song X X, Liu X L, et al. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota. *Ageing Res Rev*, 2021, 68: 101317
- 63 Zhang M, Zhao D, Zhou G, et al. Dietary pattern, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Agric Food Chem*, 2020, 68: 12800–12809
- 64 Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, et al. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab*, 2014, 20: 1006–1017
- 65 Oliviero F, Spinella P, Fiocco U, et al. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med Wkly*, 2015, 145: w14190
- 66 Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the Mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73: 318–326
- 67 Psaltopoulou T, Sergentanis T N, Panagiotakos D B, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Ann Neurol*, 2013, 74: 580–591
- 68 Sezgin Z, Dincer Y. Alzheimer's disease and epigenetic diet. *Neurochem Int*, 2014, 78: 105–116
- 69 Athanasopoulos D, Karagiannis G, Tsolaki M. Recent findings in Alzheimer disease and nutrition focusing on epigenetics. *Adv Nutr*, 2016, 7: 917–927
- 70 Wang X, Hjorth E, Vedin I, et al. Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: the OmegaAD study. *J Lipid Res*, 2015, 56: 674–681
- 71 Bitra V R, Rapaka D, Mathala N, et al. Effect of wheat grass powder on aluminum induced Alzheimer's disease in Wistar rats. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7: S278–S281
- 72 Carone M, Asgharian M, Jewell N P. Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *J Am Stat Assoc*, 2014, 109: 24–35
- 73 Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, et al. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: a meta-analysis. *Neurologia*, 2017, 32: 523–532
- 74 Xia X, Jiang Q, McDermott J, et al. Aging and Alzheimer's disease: comparison and associations from molecular to system level. *Aging Cell*, 2018, 17: e12802

- 75 Yu J T, Xu W, Tan C C, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91: 1201–1209
- 76 Ritchie K, Ropacki M, Albala B, et al. Recommended cognitive outcomes in preclinical Alzheimer's disease: consensus statement from the European Prevention of Alzheimer's Dementia project. *Alzheimers Dement*, 2017, 13: 186–195
- 77 Jack Jr C R, Bennett D A, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, 14: 535–562
- 78 Academy of Cognitive Disorder of China, Writing Group of Expert Consensus on Long-term Healthcare of Cognitive Disorders in China. Chinese expert consensus on activity, behavior and cognition comprehensive management of Alzheimer's disease (in Chinese). *Chin J Geriatr*, 2021, 39: 1–8 [中国老年医学学会认知障碍分会, 认知障碍患者照料及管理专家共识撰写组. 阿尔茨海默病患者日常生活能力和精神行为症状及认知功能全面管理中国专家共识(2019). *中华老年医学杂志*, 2021, 39: 1–8]
- 79 Trinh N H, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. *JAMA*, 2003, 289: 210
- 80 Matsunaga S, Fujishiro H, Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71: 513–523
- 81 Tariot P N, Farlow M R, Grossberg G T, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA*, 2004, 291: 317–324
- 82 Schmidt R, Hofer E, Bouwman F H, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2015, 22: 889–898
- 83 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. *Alz Res Ther*, 2021, 13: 62
- 84 Bessey L J, Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21: 66
- 85 Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005, 20: 559–569
- 86 Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1909–1928
- 87 Kales H C, Gitlin L N, Lyketsos C G. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 2015, 350: h369
- 88 Atri A. Current and future treatments in Alzheimer's disease. *Semin Neurol*, 2019, 39: 227–240
- 89 Bales C W, Ritchie C S. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr*, 2002, 22: 309–323
- 90 Eglseer D, Halfens R J G, Lohrmann C. Is the presence of a validated malnutrition screening tool associated with better nutritional care in hospitalized patients? *Nutrition*, 2017, 37: 104–111
- 91 Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*, 2017, 36: 49–64
- 92 Lacey K, Pritchett E. Nutrition care process and model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. *J Am Diet Assoc*, 2003, 103: 1061–1072
- 93 Kondrup J, Allison S P, Elia M, et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*, 2003, 22: 415–421
- 94 Donini L M, Poggiogalle E, Molino A, et al. Mini-nutritional assessment, malnutrition universal screening tool, and nutrition risk screening tool for the nutritional evaluation of older nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17: 959.e11–959.e18
- 95 Poulia K A, Klek S, Doundoulakis I, et al. The two most popular malnutrition screening tools in the light of the new ESPEN consensus definition of the diagnostic criteria for malnutrition. *Clin Nutr*, 2017, 36: 1130–1135
- 96 van Bokhorst-de van der Schueren M A E, Guaitoli P R, Jansma E P, et al. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr*, 2014, 33: 39–58
- 97 Rabito E I, Marcadenti A, da Silva Fink J, et al. Nutritional risk screening 2002, short nutritional assessment questionnaire, malnutrition screening tool, and malnutrition universal screening tool are good predictors of nutrition risk in an emergency service. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32: 526–532
- 98 Abd Aziz N A S, Mohd Fahmi Teng N I, Ab. Hamid M R, et al. Assessing the nutritional status of hospitalized elderly. *Clin Interv Aging*, 2017,

12: 1615–1625

- 99 Watson R, Bagnasco A, Catania G, et al. The Edinburgh feeding evaluation in dementia scale: a longitudinal study in nursing home residents. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2017, 44: 196–202
- 100 Liu W, Watson R, Lou F L. The Edinburgh Feeding Evaluation in Dementia scale (EdFED): cross-cultural validation of the simplified Chinese version in mainland China. *J Clin Nurs*, 2014, 23: 45–53
- 101 Tully M W, Matrakas K L, Muir J, et al. The eating behavior scale: a simple method of assessing functional ability in patients with Alzheimer's disease. *J Gerontol Nurs*, 1997, 23: 9
- 102 Tully M W, Lambros Matrakas K, Musallam K. The eating behavior scale: a simple method of assessing functional ability in patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*, 1998, 2: 119–121
- 103 Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition—An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr*, 2015, 34: 335–340
- 104 Cederholm T, Jensen G L, Correia M I T D, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*, 2019, 38: 1–9
- 105 Shi H P, Xu H X, Li S Y, et al. Five-step treatment of malnutrition (in Chinese). *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2015, 2: 29–33 [石汉平, 许红霞, 李苏宜, 等. 营养不良的五阶梯治疗. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2015, 2: 29–33]
- 106 Raivio M, Eloniemi-Sulkava U, Laakkonen M L, et al. How do officially organized services meet the needs of elderly caregivers and their spouses with Alzheimer's disease? *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2007, 22: 360–368
- 107 Puranen T M, Pietila S E, Pitkala K H, et al. Caregivers' male gender is associated with poor nutrient intake in AD families (NuAD-trial). *J Nutr Health Aging*, 2014, 18: 672–676
- 108 Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum. *Med Clin North Am*, 2019, 103: 263–293
- 109 Lin L C, Huang Y J, Watson R, et al. Using a Montessori method to increase eating ability for institutionalised residents with dementia: a crossover design. *J Clin Nurs*, 2011, 20: 3092–3101
- 110 Suominen M H, Kivisto S M, Pitkala K H. The effects of nutrition education on professionals' practice and on the nutrition of aged residents in dementia wards. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61: 1226–1232
- 111 Guralnik J M, Simonsick E M, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*, 1994, 49: M85–M94
- 112 Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*, 1996, 37: 53–72
- 113 Jie B, Jiang Z M, Nolan M T, et al. Impact of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk: a multicenter, prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals. *Nutrition*, 2010, 26: 1088–1093
- 114 Crane P K, Walker R, Hubbard R A, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*, 2013, 369: 540–548
- 115 Biessels G J, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 591–604
- 116 Lee J H, Jahrling J B, Denner L, et al. Targeting insulin for Alzheimer's disease: mechanisms, status and potential directions. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64: S427–S453
- 117 Arnold S E, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach S L, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14: 168–181
- 118 Kandimalla R, Thirumala V, Reddy P H. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863: 1078–1089
- 119 An Y, Varma V R, Varma S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2018, 14: 318–329
- 120 Glenn J M, Madero E N, Bott N T. Dietary protein and amino acid intake: links to the maintenance of cognitive health. *Nutrients*, 2019, 11: 1315
- 121 Tynkkynen J, Chouraki V, van der Lee S J, et al. Association of branched-chain amino acids and other circulating metabolites with risk of incident dementia and Alzheimer's disease: a prospective study in eight cohorts. *Alzheimers Dement*, 2018, 14: 723–733
- 122 Adams C D. Circulating glutamine and Alzheimer's disease: a mendelian randomization study. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 185–193
- 123 Roberts R O, Roberts L A, Geda Y E, et al. Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32: 329–339
- 124 Doorduijn A S, van de Rest O, van der Flier W M, et al. Energy and protein intake of Alzheimer's disease patients compared to cognitively

- normal controls: systematic review. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, 20: 14–21
- 125 Cole G M, Ma Q L, Frautschy S A. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2009, 81: 213–221
- 126 Zhang Y, Chen J, Qiu J, et al. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103: 330–340
- 127 Quinn J F, Raman R, Thomas R G, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA*, 2010, 304: 1903
- 128 Mazereeuw G, Lanctôt K L, Chau S A, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1482.e17–1482.e29
- 129 Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: CD009002
- 130 Murphy M M, Guéant J L. B vitamins and one carbon metabolism micronutrients in health and disease. *Biochimie*, 2020, 173: 1–2
- 131 Meng H X, Li Y, Zhang W, et al. The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China. *Medicine*, 2019, 98: e17970
- 132 de Jager C A, Oulhaj A, Jacoby R, et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27: 592–600
- 133 Shahar S, Lee L K, Rajab N, et al. Association between vitamin A, vitamin E and apolipoprotein E status with mild cognitive impairment among elderly people in low-cost residential areas. *Nutr Neurosci*, 2013, 16: 6–12
- 134 Yuan C, Fondell E, Ascherio A, et al. Long-term intake of dietary carotenoids is positively associated with late-life subjective cognitive function in a prospective study in US women. *J Nutr*, 2020, 150: 1871–1879
- 135 von Arnim C A F, Herbolzheimer F, Nikolaus T, et al. Dietary antioxidants and dementia in a population-based case-control study among older people in South Germany. *J Alzheimer Dis*, 2012, 31: 717–724
- 136 Dysken M W, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease. *JAMA*, 2014, 311: 33
- 137 Agarwal P, Holland T M, Wang Y, et al. Association of strawberries and anthocyanidin intake with Alzheimer's dementia risk. *Nutrients*, 2019, 11, 3060
- 138 Llewellyn D J, Lang I A, Langa K M, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1135–1141
- 139 Kwok T, Wu Y, Lee J, et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr*, 2020, 39: 2399–2405
- 140 van der Zwaluw N L, Dhonukshe-Rutten R A M, van Wijngaarden J P, et al. Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: Secondary data from an RCT. *Neurology*, 2014, 83: 2158–2166
- 141 Kryscio R J, Abner E L, Caban-Holt A, et al. Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADViSE). *JAMA Neurol*, 2017, 74: 567
- 142 Rossom R C, Espeland M A, Manson J A E, et al. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60: 2197–2205
- 143 Péneau S, Galan P, Jeandel C, et al. Fruit and vegetable intake and cognitive function in the SU.VI.MAX 2 prospective study. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 1295–1303
- 144 Shinto L, Quinn J, Montine T, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38: 111–120
- 145 Sayre L M, Perry G, Harris P L R, et al. *In situ* oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2000, 74: 270–279
- 146 Everett J, Céspedes E, Shelford L R, et al. Evidence of redox-active iron formation following aggregation of ferrihydrite and the Alzheimer's disease peptide β -amyloid. *Inorg Chem*, 2014, 53: 2803–2809
- 147 Lovell M A, Robertson J D, Teesdale W J, et al. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci*, 1998, 158: 47–52
- 148 Li D D, Zhang W, Wang Z Y, et al. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of case-control studies. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 300
- 149 Potocnik F C, van Rensburg S J, Park C, et al. Zinc and platelet membrane microviscosity in Alzheimer's disease. The *in vivo* effect of zinc on platelet membranes and cognition. *S Afr Med J*, 1997, 87: 1116–1119

- 150 Spotorno N, Acosta-Cabronero J, Stomrud E, et al. Relationship between cortical iron and tau aggregation in Alzheimer's disease. *Brain*, 2020, 143: 1341–1349
- 151 Kessler H, Bayer T A, Bach D, et al. Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *J Neural Transm*, 2008, 115: 1181–1187
- 152 Adlard P A, Bush A I. Metals and Alzheimer's disease: how far have we come in the clinic? *J Alzheimers Dis*, 2018, 62: 1369–1379
- 153 Yang W T, Zheng X W, Chen S, et al. Chinese herbal medicine for Alzheimer's disease: clinical evidence and possible mechanism of neurogenesis. *Biochem Pharmacol*, 2017, 141: 143–155
- 154 Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J Psychiatr Res*, 2012, 46: 716–723
- 155 Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al. Treatment effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30: 285–293
- 156 Vellas B, Coley N, Ousset P J, et al. Long-term use of standardised *Ginkgo biloba* extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 851–859
- 157 DeKosky S T, Williamson J D, Fitzpatrick A L, et al. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300: 2253
- 158 Kandiah N, Ong P A, 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
- 159 Wang N Y, Li J N, Liu W L, et al. Ferulic acid ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and repairs cognitive decline by preventing capillary hypofunction in APP/PS1 mice. *Neurotherapeutics*, 2021, 18: 1064–1080
- 160 Kudoh C, Hori T, Yasaki S, et al. Effects of ferulic acid and *Angelica archangelica* extract (Feru-guard®) on mild cognitive impairment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled prospective trial. *J Alzheimers Dis Rep*, 2020, 4: 393–398
- 161 Matsuyama K, Yamamoto Y, Sora I. Effect of Feru-guard 100M on amyloid-beta deposition in individuals with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, 2020, 20: 726–736
- 162 Shi J Q, Zhang C C, Sun X L, et al. Antimalarial drug artemisinin attenuates amyloidogenesis and neuroinflammation in APP^{swe}/PS1^{dE9} transgenic mice via inhibition of nuclear factor- κ B and NLRP3 inflammasome activation. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19: 262–268
- 163 Pei H, Ma L, Cao Y, et al. Traditional Chinese medicine for Alzheimer's disease and other cognitive impairment: a review. *Am J Chin Med*, 2020, 48: 487–511
- 164 Wu Q, Liu F, Liu J G, et al. Effects of Shenma Yizhi Decoction on cognitive function and hemorheological state in mild and moderate vascular dementia (in Chinese). *Chin J Integr Trad Cardio/Cerebrovasc Dis*, 2017, 15: 2381–2385 [吴琼, 刘方, 刘剑刚, 等. 参麻益智方对轻中度血管性痴呆病人认知功能和血液流变性的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15: 2381–2385]
- 165 Yu X F, Dong R, Cao L, et al. Analysis on effect and mechanism of Bu-Yang Huan-Wu Decoction of Alzheimer's disease mice (in Chinese). *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2017, 19: 1846–1850 [于修芳, 董蕊, 曹玲, 等. 补阳还五汤对阿尔茨海默病小鼠的影响及机制研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19: 1846–1850]
- 166 Mills S, Lane J A, Smith G J, et al. Precision nutrition and the microbiome part II: potential opportunities and pathways to commercialisation. *Nutrients*, 2019, 11: 1468
- 167 Szablewski L. Human gut microbiota in health and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62: 549–560
- 168 Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 506–514
- 169 Gibson G R, Hutkins R, Sanders M E, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14: 491–502
- 170 Yang X, Yu D, Xue L, et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 475–487
- 171 Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, et al. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging*, 2020, 12: 5539–5550
- 172 Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1394–1401.e4
- 173 Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's

- disease: a randomized, double-blind and controlled trial. [Front Aging Neurosci](#), 2016, 8: 256
- 174 Baldassarre M E, Di Mauro A, Tafuri S, et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. [Nutrients](#), 2018, 10: 195
- 175 Milte C M, McNaughton S A. Dietary patterns and successful ageing: a systematic review. [Eur J Nutr](#), 2016, 55: 423–450
- 176 Chen X, Maguire B, Brodaty H, et al. Dietary patterns and cognitive health in older adults: a systematic review. [J Alzheimers Dis](#), 2019, 67: 583–619
- 177 Hidalgo-Mora J J, García-Vigara A, Sánchez-Sánchez M L, et al. The Mediterranean diet: a historical perspective on food for health. [Maturitas](#), 2020, 132: 65–69
- 178 Singh B, Parsaik A K, Mielke M M, et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. [J Alzheimers Dis](#), 2014, 39: 271–282
- 179 Martínez-Lapiscina E H, Clavero P, Toledo E, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#), 2013, 84: 1318–1325
- 180 Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline. [JAMA Intern Med](#), 2015, 175: 1094
- 181 Petersson S D, Philippou E. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence. [Adv Nutr](#), 2016, 7: 889–904
- 182 Ballarín T, Melo van Lent D, Brunner J, et al. Mediterranean diet, Alzheimer disease biomarkers, and brain atrophy in old age. [Neurology](#), 2021, 96: e2920–e2932
- 183 Juraschek S P, Miller Iii E R, Weaver C M, et al. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. [J Am Coll Cardiol](#), 2017, 70: 2841–2848
- 184 Appel L J, Moore T J, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. [N Engl J Med](#), 1997, 336: 1117–1124
- 185 Wengreen H, Munger R G, Cutler A, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging. [Am J Clin Nutr](#), 2013, 98: 1263–1271
- 186 Smith P J, Blumenthal J A, Babyak M A, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. [Hypertension](#), 2010, 55: 1331–1338
- 187 Haring B, Wu C, Mossavar-Rahmani Y, et al. No association between dietary patterns and risk for cognitive decline in older women with 9-year follow-up: data from the Women's Health Initiative Memory Study. [J Acad Nutr Diet](#), 2016, 116: 921–930.e1
- 188 Cena H, Calder P C. Defining a healthy diet: evidence for the role of contemporary dietary patterns in health and disease. [Nutrients](#), 2020, 12: 334
- 189 Hosking D E, Eramudugolla R, Cherbuin N, et al. MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. [Alzheimers Dement](#), 2019, 15: 581–589
- 190 Morris M C, Tangney C C, Wang Y, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. [Alzheimers Dement](#), 2015, 11: 1007–1014
- 191 Morris M C, Tangney C C, Wang Y, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. [Alzheimers Dement](#), 2015, 11: 1015–1022
- 192 Samadi M, Moradi S, Moradinazar M, et al. Dietary pattern in relation to the risk of Alzheimer's disease: a systematic review. [Neurol Sci](#), 2019, 40: 2031–2043
- 193 van den Brink A C, Brouwer-Brolsma E M, Berendsen A A M, et al. The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease—A review. [Adv Nutr](#), 2019, 10: 1040–1065
- 194 Yang Y, Zhang L. The effects of caloric restriction and its mimetics in Alzheimer's disease through autophagy pathways. [Food Funct](#), 2020, 11: 1211–1224
- 195 Włodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). [Nutrients](#), 2019, 11: 169
- 196 van de Rest O, Berendsen A A, Haveman-Nies A, et al. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. [Adv Nutr](#), 2015, 6: 154–168
- 197 Yang Y X, Zhang H M. Introduction to dietary guidelines for Chinese residents (2016) (in Chinese). [Acta Nutr Sin](#), 2016, 38: 209–217 [杨月欣, 张环美. 《中国居民膳食指南(2016)》简介. 营养学报, 2016, 38: 209–217]

- 198 Chinese Nutrition Society. The scientific research report on dietary guidelines for Chinese residents (2021) (in Chinese). *Food Health*, 2021, 4: 1–58 [中国营养学会. 《中国居民膳食指南科学研究报告(2021)》正式发布. 食品与健康, 2021, 4: 1–58]
- 199 Hubbard G P, Elia M, Holdoway A, et al. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr*, 2012, 31: 293–312
- 200 Parsons E L, Stratton R J, Cawood A L, et al. Oral nutritional supplements in a randomised trial are more effective than dietary advice at improving quality of life in malnourished care home residents. *Clin Nutr*, 2017, 36: 134–142
- 201 Scheltens P, Kamphuis P J G H, Verhey F R J, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*, 2010, 6: 1–10.e1
- 202 Shah R C, Kamphuis P J, Leurgans S, et al. The S-connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5: 59
- 203 Soininen H, Solomon A, Visser P J, et al. 24-month intervention with a specific multnutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 965–975
- 204 Soininen H, Solomon A, Visser P J, et al. 36-month LipiDiDiet multnutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2021, 17: 29–40
- 205 Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*, 2017, 36: 1187–1196
- 206 Viñuela F, Barro A. Assessment of a potential synergistic effect of Souvenaid® in mild Alzheimer's disease patients on treatment with acetylcholinesterase inhibitors: an observational, non-interventional study. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80: 1377–1382
- 207 Cummings J, Passmore P, McGuinness B, et al. Souvenaid in the management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11: 73
- 208 Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, et al. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3892
- 209 Reger M A, Henderson S T, Hale C, et al. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*, 2004, 25: 311–314
- 210 Krikorian R, Shidler M D, Dangelo K, et al. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 425.e19–425.e27
- 211 Henderson S T, Vogel J L, Barr L J, et al. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab*, 2009, 6: 31
- 212 Ota M, Matsuo J, Ishida I, et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2019, 690: 232–236
- 213 Ohnuma T, Toda A, Kimoto A, et al. Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 29–36
- 214 Newport M T, VanItallie T B, Kashiwaya Y, et al. A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2015, 11: 99–103
- 215 Fortier M, Castellano C A, Croteau E, et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 2019, 15: 625–634
- 216 Fortier M, Castellano C A, St-Pierre V, et al. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT. *Alzheimers Dement*, 2021, 17: 543–552
- 217 Planas M, Conde M, Audivert S, et al. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr*, 2004, 23: 265–272
- 218 Salas-Salvadó J, Torres M, Planas M, et al. Effect of oral administration of a whole formula diet on nutritional and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Clin Nutr*, 2005, 24: 390–397
- 219 Chan A, Paskavitz J, Remington R, et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's Disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2009, 23: 571–585
- 220 Remington R, Bechtel C, Larsen D, et al. A phase II randomized clinical trial of a nutritional formulation for cognition and mood in Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis*, 2015, 45: 395–405
- 221 Remington R, Bechtel C, Larsen D, et al. Maintenance of cognitive performance and mood for individuals with Alzheimer's disease following consumption of a nutraceutical formulation: a one-year, open-label study. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51: 991–995
- 222 Goldberg L S, Altman K W. The role of gastrostomy tube placement in advanced dementia with dysphagia: a critical review. *Clin Interv Aging*,

- 2014, 9: 1733
- 223 Sampson E L, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. [Cochrane Database Syst Rev](#), 2009, 2
- 224 Brooke J, Ojo O. Enteral nutrition in dementia: a systematic review. [Nutrients](#), 2015, 7: 2456–2468
- 225 Takayama K, Hirayama K, Hirao A, et al. Survival times with and without tube feeding in patients with dementia or psychiatric diseases in Japan. [Psychogeriatrics](#), 2017, 17: 453–459
- 226 Takenoshita S, Kondo K, Okazaki K, et al. Tube feeding decreases pneumonia rate in patients with severe dementia: comparison between pre- and post-intervention. [BMC Geriatr](#), 2017, 17: 267
- 227 Baiu I, Spain D A. Parenteral nutrition. [JAMA](#), 2019, 321: 2142
- 228 Lembeck M E, Pameijer C R, Westcott A M. The role of intravenous fluids and enteral or parenteral nutrition in patients with life-limiting illness. [Med Clin North Am](#), 2016, 100: 1131–1141
- 229 Good P, Richard R, Syrmis W, et al. Medically assisted nutrition for adult palliative care patients. [Cochrane Database Syst Rev](#), 2014, 4

Nutritional interventions for brain health in patients with Alzheimer's disease: an expert consensus

Expert Committee of Chinese Society of Nutritional Interventions for Brain Health in Patients,
Brain Health Nutrition Alliance, Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition with
Alzheimer's Disease, XU Jun¹ & SHI HanPing²

1 China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100071, China;

2 Department of Gastrointestinal Surgery/Department of Clinical Nutrition, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

doi: [10.1360/SSV-2021-0196](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0196)