

[文章编号] 1007-7669(2024)09-0691-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.11

联用甘露特钠对轻中度阿尔茨海默病患者精神行为症状的疗效研究

魏红辉, 孙宁宁, 王越, 李洋, 张滢

(浙江省立同德医院 / 浙江省精神卫生中心, 浙江 杭州 310000)

[关键词] 甘露特钠; 阿尔茨海默病; 痴呆; 痴呆的行为精神症状

[摘要] 目的 探讨联用甘露特钠对轻中度阿尔茨海默病(AD)患者精神行为症状的疗效。方法 选取2021年1月至2022年6月本院门诊及住院部就诊的伴痴呆的行为精神症状(BPSD)的轻中度AD患者,随机分为2组。对照组口服多奈哌齐,初始剂量 $5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,4周后增加为 $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$;研究组在多奈哌齐的基础上联合使用甘露特钠,每次450 mg,每日2次,共治疗8周。在基线和治疗4周、8周后进行简易智力状态检查量表(MMSE)、神经精神问卷(NPI)测评和比较,采用一般线性模型分析联用甘露特钠治疗8周对NPI评分改善的影响。结果 最终有60例患者完成研究,研究组和对照组各30例。治疗4周、8周末,2组NPI总分均较基线显著下降($P<0.05$),且研究组较基线下降更显著,组间比较有显著差异($P<0.05$)。与基线相比,研究组在治疗4周末,NPI中情感淡漠、抑郁、焦虑、易激惹评分显著下降($P<0.05$),在治疗8周末激越、妄想评分亦显著下降($P<0.05$)。与对照组相比,研究组在治疗4周末抑郁、焦虑、激越、易激惹、食欲评分较基线下降更显著($P<0.05$),在治疗8周末情感淡漠评分的下降亦更显著($P<0.05$)。2组MMSE总分在4周末及8周末均显著高于基线($P<0.05$)。2组不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。结论 联用甘露特钠不仅能够改善AD患者的认知功能,也可以改善BPSD,特别是焦虑、抑郁、激越、易激惹等情绪问题,且无明显不良反应。

[中图分类号] R745.7; R971

[文献标志码] A

Study on efficacy of combined use of sodium oligomannate on psychological and behavioral symptoms in patients with mild to moderate Alzheimer's disease

WEI Hong-hui, SUN Ning-ning, WANG Yue, LI Yang, ZHANG Ying

(Tongde Hospital of Zhejiang Province/Zhejiang Mental Health Center, Hangzhou ZHEJIANG 310000, China)

[KEY WORDS] sodium oligomannate; Alzheimer's disease; dementia; behavioral and psychological symptom of dementia

[ABSTRACT] AIM To investigate the efficacy of combined use of sodium oligomannate on psychological and behavioral symptoms in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (AD). METHODS Mild to moderate AD patients with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) who visited the outpatient department and inpatient department of our hospital from January 2021 to June 2022 were randomly divided into two groups. The control group was orally administered with donepezil at an initial dose of $5\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, which increased to $10\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ after 4 weeks. On the basis of taking donepezil, the study group combined the use of sodium oligomannate, 450 mg each time, twice a day. The two groups were all treated for 8 weeks. The mini-mental state examination (MMSE) and neuropsychiatric inventory (NPI) were assessed and compared between the two groups at baseline and after 4 and 8 weeks of treatment. The general linear

[收稿日期] 2023-04-10 [接受日期] 2024-08-07

[作者简介] 魏红辉,男,主治医师,硕士,主要从事阿尔茨海默病性痴呆的研究, E-mail: weihonghui1100@126.com

[责任作者] 张滢, E-mail: bluefather@163.com

model was used to analyze the effect of combined use of sodium oligomannate on the improvement of NPI scores after the 8-week treatment. RESULTS Finally, 60 patients completed the clinical study, with 30 in each group. The total score of NPI in two groups was significantly decreased compared with baseline after 4 weeks and 8 weeks of treatment ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the study group with significant difference between groups ($P < 0.05$). Compared with the baseline, the scores of apathy, depression, anxiety, and irritability in the study group were significantly decreased at the end of 4 weeks ($P < 0.05$), and agitation and delusion scores were also significantly decreased at the end of 8 weeks ($P < 0.05$). Compared with the control group, the study group showed a more significant decrease in depression, anxiety, agitation, irritability, and appetite scores compared to baseline after 4 weeks of treatment ($P < 0.05$), and a more significant decrease in emotional apathy score after 8 weeks of treatment ($P < 0.05$). The MMSE scores of the two groups were significantly higher than those of the baseline at the end of 4 and 8 weeks ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). CONCLUSION Combined use of sodium oligomannate can not only improve the cognitive function of AD patients, but also improve their BPSD, especially emotional problems such as anxiety, depression, agitation, and irritability, without obvious adverse reactions.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统原发退行性变性疾病^[1]。世界卫生组织 (WHO) 估计全球 65 岁以上老年人群 AD 的患病率为 4%~7%, 我国 60 岁以上 AD 患病率为 3.9%^[2]。AD 患者不仅认知功能减退, 且伴痴呆的行为精神症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD), 如焦虑、抑郁、淡漠、易激惹、幻觉、妄想等, 有研究发现 BPSD 总体发生率高达约 90%^[3]。AD 患者出现 BPSD, 是导致功能障碍和照顾者负担增加的重要因素^[4], 也可导致较差的预后和认知能力加速衰退^[5]。尽管 BPSD 的发生频率和严重程度很高, 但目前还没有明确的药物治疗方案。因非典型抗精神病药可增加患者过度镇静、锥体外系反应、认知损害及心脑血管疾病发生率和异常死亡率等不良结局^[6], 为此美国食品和药物管理局对非典型抗精神病药物用于治疗 AD 患者 BPSD 时, 提出黑框警告^[7], 临床亟需一种安全有效的 BPSD 治疗方案。有研究显示多奈哌齐、美金刚等促智药对 AD 患者的 BPSD 有一定疗效^[8,9]。甘露特钠作为一种新型的促智药, 其对 BPSD 的疗效研究罕有报道, 本研究尝试探讨联用甘露特钠对 AD 患者 BPSD 的疗效, 为其临床治疗提供参考依据。

对象与方法

研究对象 选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月在本院门诊及住院部就诊的伴 BPSD 的轻中度 AD 患者作为研究对象。入组标准: (1) 满足 ICD-10 AD 的诊断标准; (2) 简易智力状态检查量表 (MMSE) 总分 ≥ 11 分, 文盲 ≤ 19 分, 小学 ≤ 22 分, 初中及以上 ≤ 26 分; (3) 头颅核磁共振成像 (MRI) 显示内侧颞叶萎缩视

觉评定量表 ≥ 2 级; (4) 年龄 ≥ 65 岁; (5) 神经精神问卷 (NPI) 评分 ≥ 1 分。排除标准: (1) 精神分裂症、抑郁症、双相障碍等其他精神障碍; (2) 血管性痴呆、额颞叶痴呆、路易小体痴呆等其他痴呆; (3) 过敏体质和对多种药物过敏者; (4) 近 3 个月内参加其他临床试验的患者; (5) 患其他重大躯体疾病, 如严重肝肾功能障碍、心力衰竭、肺部感染等。所有患者均获本人或家属知情同意, 且经浙江省立同德医院伦理委员会审查同意。

分组和给药 符合入组标准的患者在双盲情况下按随机数字表法随机进入对照组和研究组, 对照组采用盐酸多奈哌齐片 [卫材 (中国) 药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H20050978, 规格为每片 5 mg] 治疗, 初始治疗剂量 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 4 周后增加为 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 研究组患者在多奈哌齐的基础上联合使用甘露特钠胶囊 (上海绿谷制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20190031, 规格为每粒 150 mg) 治疗, 每次 450 mg, 每日 2 次。研究组和对照组均治疗 8 周。

观察指标 采用 MMSE 和 NPI 在治疗前和治疗第 4 周、8 周末分别对 2 组患者的认知功能和精神行为症状进行评估。MMSE: 该量表是标准化智力状态检查工具之一, 包括时间定向、地点定向、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、命名、语言能力、视空间能力等方面, 其作为认知功能的评估, 最高分为 30 分, 得分越低, 痴呆越严重。NPI: 该量表用于评估 AD 患者的精神行为症状, 包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、情感高涨、情感淡漠、脱抑制、易激惹、运动行为异常、睡眠、食欲 12 个方面, 患者评估分值最高 144 分, 护理者苦恼评分最高 60 分, 得分越高, 精神行为症状越重, 对照料者造成的苦恼程度

越重。由经统一培训的专业人员进行量表测评, 测评过程中采用统一指导语, 记录和比较 2 组基线和治疗第 4 周、8 周末 MMSE 总分、NPI 总分及 12 个条目分。

统计学方法 运用 SPSS 26.0 统计软件对所获数据进行统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对样本 *t* 检验; 计数资料采用卡方检验。采用一般线性模型分析联用甘露特钠治疗 8 周对 NPI 评分改善的影响。 $P < 0.05$ 被认为差异具有显著意义。

结 果

一般资料 本研究共纳入 70 例患者, 其中对照组 34 例, 研究组 36 例。在治疗过程中, 对照组有 3 例失访, 有 1 例因病情恶化严重退出; 研究组有 3 例失访, 有 2 例家属认为无效自行停用, 有 1 例因病情恶化严重退出。最终有 60 例患者完成临床观察研究, 研究组和对照组各 30 例。2 组基线资料比较无显著差异, 具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组一般资料比较 n=30

指标	对照组	研究组
年龄 / 岁	75.3 \pm 5.3	75.7 \pm 4.7
病程 / 月	40.5 \pm 15.7	37.2 \pm 12.6
性别 / 例 (%)		
男	13 (43)	12 (40)
女	17 (57)	18 (60)
文化程度 / 例 (%)		
文盲	3 (10)	3 (10)
小学	4 (13)	5 (17)
初中及以上	23 (77)	22 (73)
MMSE 总分 / 分	16.80 \pm 5.12	17.80 \pm 5.05
NPI 总分 / 分	48.90 \pm 10.09	49.47 \pm 11.83

MMSE: 简易智力状态检查量表, NPI: 神经精神问卷。经 *t* 或 χ^2 检验, 组间比较均 $P > 0.05$

NPI 总分 2 组患者基线 NPI 总分组间比较无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗 4 周、8 周末, 2 组 NPI 总分均较基线显著下降 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 研究组治疗 4 周、8 周末 NPI 总分较基线下降更显著, 组间比较有显著差异 ($P < 0.05$)。见表 2。

NPI 各条目分 与基线相比, 对照组在治疗 4 周、8 周

末情感淡漠评分显著下降 ($P < 0.05$); 研究组在治疗 4 周末情感淡漠、抑郁、焦虑、易激惹评分显著下降 ($P < 0.05$), 在治疗 8 周末激越、妄想评分亦显著下降 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 研究组在治疗 4 周末抑郁、焦虑、激越、易激惹、食欲评分较基线下降更显著 ($P < 0.05$), 在 8 周末情感淡漠评分的下降亦更显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

对 NPI 总分改善的效应分析 采用一般线性模型, 将病程和基线 NPI 总分作为协变量、是否联用甘露特钠作为固定因子, 探讨甘露特钠对治疗 8 周末 NPI 总分改善的影响, 结果发现联用甘露特钠与病程无交互作用 ($P > 0.05$), 与基线 NPI 总分存在交互作用 ($P < 0.05$), 联用甘露特钠能显著影响 NPI 评分的改善值 ($P < 0.05$), 见表 4。

MMSE 总分 与基线相比, 2 组 MMSE 量表总分在治疗 4 周末及 8 周末均显著升高 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 研究组 MMSE 量表总分在治疗 4 周末及 8 周末有高于对照组的趋势, 但差异无显著意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

不良反应 研究组出现呕吐 1 例、腹泻 1 例、食欲差 1 例, 不良反应发生率为 10%; 对照组出现恶心 1 例、头晕 1 例, 不良反应发生率为 7%。2 组不良反应发生率无显著差异 ($P > 0.05$)。以上病例用药均改为缓慢加量, 多奈哌齐改为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 后逐步缓慢加量至 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; 甘露特钠改为每次 150 mg, 每日 2 次, 逐步缓慢加量至每次 450 mg, 每日 2 次。患者不良反应减轻, 完成随访。

讨 论

AD 患者的 BPSD 贯穿病程轻度、中度和重度的不同阶段, 近 90% 的 AD 患者在病程中至少会经历一项精神行为症状^[10]。AD 患者出现 BPSD, 会增加照料者的心理压力^[11], 也与较高的死亡率相关, 是患者住院的主要原因^[12,13]。目前临床上虽不能逆转 AD 认知减退的病程, 但针对 AD 患者 BPSD 的治疗, 可以减少患者出现自伤、伤人的风险, 降低照料者及家属的心理和经济负担。

本研究显示, AD 患者联合甘露特钠治疗, 较单用多

表 2 2 组不同时点神经精神问卷总分比较

n=30, $\bar{x} \pm s$, 分

组别	基线总分	治疗 4 周末		治疗 8 周末	
		总分	差值	总分	差值
对照	48.90 \pm 10.09	43.67 \pm 6.97	-5.23 \pm 5.41 ^b	41.43 \pm 6.67	-7.47 \pm 8.02 ^b
研究	49.47 \pm 11.83 ^d	35.70 \pm 8.97	-13.77 \pm 5.67 ^{bc}	30.40 \pm 7.12	-19.07 \pm 6.92 ^{bc}

经 *t* 检验: 与基线比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^d $P > 0.05$, ^c $P < 0.05$

表 3 2 组不同时点神经精神问卷各条目分比较

$n=30, \bar{x} \pm s, \text{分}$

项目	对照组				
	基线	治疗 4 周末	差值	治疗 8 周末	差值
妄想	5.43 ± 2.47	4.87 ± 1.76	-0.57 ± 1.41 ^a	4.53 ± 1.36	-0.90 ± 1.54 ^a
幻觉	3.67 ± 3.01	3.30 ± 2.35	-0.37 ± 1.52 ^a	2.73 ± 2.05	-0.93 ± 1.46 ^a
激越	5.53 ± 2.27	5.67 ± 1.06	0.13 ± 2.09 ^a	5.80 ± 1.22	0.27 ± 2.39 ^a
抑郁	6.87 ± 1.63	6.60 ± 1.40	-0.27 ± 1.14 ^a	6.73 ± 1.44	-0.13 ± 2.28 ^a
焦虑	3.47 ± 0.97	3.13 ± 0.68	-0.33 ± 0.75 ^a	3.20 ± 0.81	-0.27 ± 0.64 ^a
情感高涨	0.07 ± 0.37	0.17 ± 0.46	0.10 ± 0.31 ^a	0.27 ± 0.52	0.20 ± 0.40 ^a
情感淡漠	6.47 ± 3.71	4.17 ± 2.63	-2.30 ± 2.33 ^b	3.83 ± 2.44	-2.63 ± 4.13 ^b
脱抑制	1.00 ± 1.46	0.83 ± 1.23	-0.17 ± 0.53 ^a	0.73 ± 1.05	-0.27 ± 0.58 ^a
易激惹	5.73 ± 3.43	6.13 ± 1.66	0.40 ± 2.25 ^a	5.93 ± 1.70	0.20 ± 3.94 ^a
异常的行为	4.07 ± 3.43	3.23 ± 2.21	-0.83 ± 1.86 ^a	2.80 ± 1.85	-1.27 ± 2.36 ^a
睡眠行为	4.07 ± 3.43	3.33 ± 2.32	-0.73 ± 1.78 ^a	2.93 ± 1.96	-1.13 ± 2.21 ^a
食欲	2.53 ± 3.60	2.13 ± 2.73	-0.40 ± 1.10 ^a	1.80 ± 2.12	-0.73 ± 1.78 ^a

项目	研究组				
	基线	治疗 4 周末	差值	治疗 8 周末	差值
妄想	5.60 ± 1.94	5.07 ± 1.72	-0.53 ± 0.86 ^{ad}	4.53 ± 1.55	-1.06 ± 1.14 ^{bd}
幻觉	3.83 ± 3.40	3.17 ± 2.89	-0.67 ± 0.96 ^{ad}	2.83 ± 2.59	-1.00 ± 1.36 ^{ad}
激越	5.20 ± 2.86	4.27 ± 1.93	-0.93 ± 1.39 ^{ac}	3.83 ± 1.64	-1.37 ± 1.80 ^{bc}
抑郁	7.00 ± 1.15	3.80 ± 1.42	-3.20 ± 1.00 ^{bc}	2.87 ± 1.17	-4.13 ± 1.25 ^{bc}
焦虑	4.03 ± 1.67	1.70 ± 1.34	-2.33 ± 0.80 ^{bc}	1.37 ± 1.22	-2.67 ± 1.02 ^{bc}
情感高涨	0.23 ± 0.57	0.27 ± 0.58	0.03 ± 0.32 ^{ad}	0.30 ± 0.60	0.07 ± 0.44 ^{ad}
情感淡漠	5.00 ± 3.75	3.07 ± 2.61	-1.93 ± 1.59 ^{bd}	2.33 ± 1.75	-2.67 ± 2.35 ^{bc}
脱抑制	1.03 ± 1.69	0.93 ± 1.72	-0.10 ± 0.31 ^{ad}	0.70 ± 1.15	-0.33 ± 0.93 ^{ad}
易激惹	5.93 ± 2.95	4.43 ± 2.16	-1.50 ± 1.31 ^{bc}	3.90 ± 1.79	-2.03 ± 1.67 ^{bc}
异常的行为	4.20 ± 3.66	3.50 ± 2.84	-0.70 ± 1.34 ^{ad}	3.03 ± 2.04	-1.17 ± 1.94 ^{ad}
睡眠行为	4.20 ± 3.66	3.43 ± 2.86	-0.77 ± 1.33 ^{ad}	2.97 ± 2.06	-1.23 ± 1.92 ^{ad}
食欲	3.20 ± 3.74	2.20 ± 2.76	-1.00 ± 1.17 ^{ac}	1.67 ± 1.92	-1.53 ± 2.09 ^{ac}

经 *t* 检验：与基线比较，^a $P>0.05$ ，^b $P<0.05$ ；与对照组比较，^d $P>0.05$ ，^c $P<0.05$

表 4 一般线性模型对联用甘露特钠治疗 8 周末神经精神问卷 (NPI) 总分改善的效应分析

	III 型平方和	<i>F</i>	<i>P</i>	偏 eta 方
病程	2.24	0.10	0.75	0.00
基线 NPI 总分	1 999.58	89.87	0.00	0.62
是否联用甘露特钠	1 869.58	84.03	0.00	0.60

表 5 2 组简易智力状态检查量表总分比较 $n=30, \bar{x} \pm s, \text{分}$

组别	基线	治疗 4 周末	治疗 8 周末
对照	16.80 ± 5.12	19.63 ± 5.24 ^b	20.20 ± 5.29 ^b
研究	17.80 ± 5.05 ^d	20.70 ± 5.42 ^{bd}	21.40 ± 5.45 ^{bd}

经 *t* 检验：与基线比较，^b $P<0.05$ ；与对照组比较，^d $P>0.05$

奈哌齐治疗，对 BPSD 改善更明显。以往研究报道单用多奈哌齐对 AD 患者淡漠症状有一定改善作用^[14]，本研究发现，在多奈哌齐基础上联合使用甘露特钠，除对淡漠症状改善外，对 AD 患者焦虑、抑郁、激越、易激惹等情绪问题亦有一定程度改善。分析原因，可能与甘露特钠可改善患者的肠道菌群及神经炎症反应有关。临床研究表明，焦虑抑郁患者肠道菌群与健康对照者存在显著差异^[15]，同时越来越多的研究结果支持抑郁症存在神经炎症的特征性改变^[16]，主

要表现为小胶质细胞激活，可伴有星形胶质细胞激活、趋化因子水平改变等。目前研究提示，调节肠道菌群或神经炎症反应在改善情绪方面发挥重要作用^[17, 18]，而甘露特钠在动物模型中可降低肠道菌群外周相关代谢产物的积聚，减轻脑内神经炎症^[19]，进而可能起到改善 AD 患者情绪相关的精神行为症状。

另外，本研究表明，单用多奈哌齐或联用甘露特钠对 AD 认知症状均具有改善作用，2 组 MMSE 总分在 4 周、8 周末均有不同程度好转，且联合甘露特钠组的改善有更显著的趋势，组间无显著差异可能与本研究的观察时间较短有关。本研究最长观察时间为 8 周，既往研究显示，长期服用甘露特钠在治疗 3 个月、6 个月末认知功能的改善优于对照组^[20]。有研究报告 AD 患者的精神行为症状和认知功能亦有一定相关性^[21]，提示随着认知功能改善，患者的 BPSD 亦相应好转，这也部分解释了联用甘露特钠组 AD 患者妄想、激越等精神行为症状也相应改善。

综上所述，多奈哌齐联合甘露特钠不仅改善 AD 患者的认知功能，也可以改善患者的 BPSD，特别是

焦虑、抑郁、激越、易激惹等情绪问题, 这为今后 AD 精神行为症状的治疗提供了一定的参考依据。但本研究样本量较小, 观察时间短, 今后需扩大样本量, 增加观察时间, 还可增加神经生化指标进一步验证并探讨其机制。

[参考文献]

- [1] MA C, HONG FF, YANG SL. Amyloidosis in Alzheimer's disease: pathogeny, etiology, and related therapeutic directions [J] . *Molecules*, 2022, 27 (4) : 1210.
- [2] JIA LF, DU YF, 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 [J] . *Lancet Public Health*, 2020, 5 (12) : e661–e671.
- [3] GAUTHIER S, CUMMINGS J, BALLARD C, *et al.* Management of behavioral problems in Alzheimer's disease [J] . *Int Psychogeriatr*, 2010, 22 (3) : 346–372.
- [4] SCHWERTNER E, PEREIRA JB, XU H, *et al.* Behavioral and psychological symptoms of dementia in different dementia disorders: a large-scale study of 10,000 individuals [J] . *J Alzheimers Dis*, 2022, 87 (3) : 1307–1318.
- [5] WARREN A. Behavioral and psychological symptoms of dementia as a means of communication: considerations for reducing stigma and promoting person-centered care [J] . *Front Psychol*, 2022, 13 : 875246.
- [6] CALSOLARO V, ANTOGNOLI R, OKOYE C, *et al.* The use of antipsychotic drugs for treating behavioral symptoms in Alzheimer's disease [J] . *Front Pharmacol*, 2019, 10 : 1465.
- [7] DORSEY ER, RABBANI A, GALLAGHER SA, *et al.* Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use [J] . *Arch Intern Med*, 2010, 170 (1) : 96–103.
- [8] KAGAWA Y, YAMAMOTO Y, UENO A, *et al.* Impact of plasma donepezil concentration on behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease [J] . *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2021, 11 (3) : 264–272.
- [9] CHEN A, COPELI F, METZGER E, *et al.* The Psychopharmacology algorithm project at the harvard south shore program: an update on management of behavioral and psychological symptoms in dementia [J] . *Psychiatry Res*, 2021, 295 : 113641.
- [10] SCALES K, ZIMMERMAN S, MILLER SJ. Evidence-based nonpharmacological practices to address behavioral and psychological symptoms of dementia [J] . *Gerontologist*, 2018, 8 (Suppl 1) : S88–S102.
- [11] GOROSTIAGA A, ETXEBERRIA I, SALABERRIA K, *et al.* Primary and secondary caregivers of people with dementia (PwD) : differential patterns and implications for psychological support [J] . *Healthcare (Basel)*, 2022, 10 (6) : 1102.
- [12] PINYOPORNPAKISH K, SOONTORNPAKUN A, WONGPAKARAN T, *et al.* Impact of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease on caregiver outcomes [J] . *Sci Rep*, 2022, 12 (1) : 14138.
- [13] GOTTESMAN RT, STERN Y. Behavioral and psychiatric symptoms of dementia and rate of decline in Alzheimer's disease [J] . *Front Pharmacol*, 2019, 10 : 1062.
- [14] CUMMINGS J, LAI TJ, HEMRUNGROJN S, *et al.* Role of donepezil in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies [J] . *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22 (3) : 159–166.
- [15] SIMPSON CA, DIAZ-ARTECHE C, ELIBY D, *et al.* The gut microbiota in anxiety and depression — a systematic review [J] . *Clin Psychol Rev*, 2021, 83 : 101943.
- [16] WANG HX, HE Y, SUN ZL, *et al.* Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression [J] . *J Neuroinflammation*, 2022, 19 (1) : 132.
- [17] BEAR TLK, DALZIEL JE, COAD J, *et al.* The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety [J] . *Adv Nutr*, 2020, 11 (4) : 890–907.
- [18] CARLESSI AS, BORBA LA, ZUGNO AI, *et al.* Gut microbiota-brain axis in depression: the role of neuroinflammation [J] . *Eur J Neurosci*, 2021, 53 (1) : 222–235.
- [19] WANG XY, SUN GQ, FENG T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J] . *Cell Res*, 2019, 29 (10) : 787–803.
- [20] 姚晓利, 肖卫忠, 李楠, 等. 多奈哌齐联合甘露特钠治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效 [J] . *中国新药与临床杂志*, 2022, 41 (7) : 412–417. YAO XL, XIAO WZ, LI N, *et al.* Efficacy of donepezil combined with sodium oligomannate in treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease [J] . *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2022, 41 (7) : 412–417.
- [21] JIA JJ, XU J, LIU J, *et al.* Comprehensive management of daily living activities, behavioral and psychological symptoms, and cognitive function in patients with Alzheimer's disease: a Chinese consensus on the comprehensive management of Alzheimer's disease [J] . *Neurosci Bull*, 2021, 37 (7) : 1025–1038.