

· 标准与规范 ·

慢性酒精相关性脑损害的中国诊疗指南 (2024)

国家重点研发计划《酒精、吗啡依赖关键诊疗技术的推广应用研究》项目专家组

中国医师协会神经内科分会

通信作者:彭英,中山大学孙逸仙纪念医院神经科,广州 510120, Email: pengy2@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 慢性酒精相关性脑损害(ARBD),既往也称为慢性酒精中毒性脑病,是一组由长期酒精摄入导致人大脑慢性损害的重要疾病谱,它的起病和进展加重非常隐匿,及时、准确的诊断和处理有助于改善患者的临床预后,也减少社会的疾病负担。本指南经过文献查阅、循证证据的更新,根据证据推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)方法制订指南初稿,并经过反复讨论和修改,最终形成中国慢性酒精相关性脑损害的诊断和治疗指南。本指南对比慢性 ARBD 各种临床综合征在不同诊断分类系统中的定义,对诊断慢性 ARBD 的各类辅助检查、筛查方法和诊断标准进行分级评价和推荐,并对戒酒、病因治疗、纠正营养失调、脑保护治疗和康复护理综合治疗等有助于改善慢性 ARBD 临床预后的各种干预治疗手段进行分级评价和推荐,共形成了 28 条推荐意见,为提高慢性 ARBD 的临床疗效提供参考和指导。

【关键词】 酒精相关性疾病; 脑损害; 酒精相关性脑损害; 诊断; 治疗; 指南

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1314400、2018YFC1314401)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN560)

China guidelines on the diagnosis and treatment of chronic alcohol-related brain damage

Experts group of National Key R&D Program of China ("Key diagnosis and treatment technologies and its application for alcohol and morphine dependence"), the Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Peng Ying, Department of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China, Email: pengy2@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Chronic alcohol-related brain damage (ARBD), previously known as chronic alcoholic encephalopathy, is an important spectrum of chronic brain damage caused by long-term alcohol intake. Its onset and progression are very insidious. Timely and accurate diagnosis and treatment can help improve the clinical prognosis of patients and reduce the disease burden of society. After reviews of the literature and updating of evidence-based evidence, the draft guideline was developed according to the method of Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE). After repeated discussions and revisions, a guideline on the diagnosis and treatment of chronic alcohol-related brain damage in China was finally established. This guideline compares the definitions of various clinical syndromes of chronic ARBD in different diagnostic classification systems, and grades and recommends various auxiliary examinations, screening tests and diagnostic criteria for the diagnosis of chronic ARBD. In addition, various intervention

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230923-00534

收稿日期 2023-09-23 本文编辑 朱瑶

引用本文:国家重点研发计划《酒精、吗啡依赖关键诊疗技术的推广应用研究》项目专家组,中国医师协会神经内科分会.慢性酒精相关性脑损害的中国诊疗指南(2024)[J].中华医学杂志,2024,104(19):1663-1679. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230923-00534.



treatments that can improve the clinical prognosis of chronic ARBD, such as alcohol withdrawal, etiological treatment, correction of nutritional disorders, neural protection treatment, and rehabilitation with nursing comprehensive treatment, were graded and recommended. A total of 28 recommendations were formed to provide reference and guidance for improving the clinical efficacy of chronic ARBD.

【Key words】 Alcohol-related disorders; Brain damage; Alcohol-related brain damage; Diagnosis; Treatment; Guidelines

Fund program: National Key R&D Program of China (2018YFC1314400, 2018YFC1314401)

Practice Guideline Registration: International Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN560)

慢性酒精相关性脑损害(alcohol-related brain damage, ARBD),既往称为慢性酒精中毒性脑病(chronic alcoholic encephalopathy, CAE),是一组由长期酒精摄入导致人大脑慢性损害的重要疾病谱。近年来,国外文献中多使用 ARBD 或“酒精相关性脑损伤(alcohol-related brain injury, ARBI)”来概括^[1-3];结合新的临床诊疗循证医学研究结果,本指南在《慢性酒精中毒性脑病诊治中国专家共识》基础上进行循证证据的更新和推荐^[4],形成慢性 ARBD 的中国诊疗指南。

进入 21 世纪后,我国饮酒人群所占比例日益上升,2009 年的研究报告显示我国不同地区内酒精依赖的终生患病率已上升至 4.3%~10.8%,比 1994 报告的数据翻了 20~65 倍^[5-7],患病率位于各类精神疾病第 3 位^[8,9]。2010—2012 年 15 岁及以上居民的饮酒率为 34.3%,男性饮酒率(54.6%)约为女性饮酒率(13.3%)的 4.1 倍^[10]。2020 年关于酒精导致全球疾病负担的研究报告指出,全球酒精摄入相关性死亡人数在 2016 年就超过了 300 万人,占全因死亡人数的 5.3%^[11],长期饮酒导致的疾病涉及多器官、多系统,可以导致肝硬化、脑卒中、缺血性心脏病、高血压、2 型糖尿病、意外伤害和神经精神障碍等多种疾病^[11]。

其中,慢性酒精摄入导致的中枢神经系统损害不容忽视,长期大量饮酒可导致酒精使用障碍(酒精有害性使用和酒精依赖)、慢性 ARBD 等神经精神障碍的发生,而且其发病率近年来仍继续升高,已成为多个地区排名前 3 位的神经精神卫生问题^[11-12]。

由于慢性 ARBD 发生发展非常隐匿,患者在疾病早期很难自我觉察,也难以引起家属关注,部分医师难以及时、准确地对该病做出诊断和处理,从而导致疾病逐渐加重。

为了促进国内临床医师对慢性 ARBD 的关注

和认识,更新并普及其规范化诊疗,帮助临床医师对该病的诊断与治疗做出正确决策,国家重点研发计划慢性非传染病重大项目《酒精、吗啡依赖关键诊疗技术的推广应用研究》项目组与中国医师协会神经内科医师分会专家组织编写了新的《慢性酒精相关性脑损害的中国诊疗指南(2024)》(以下简称“指南”)。

一、指南制订方法学

本指南遵循临床实践指南的制订流程与规范^[13-14],指南的形成与撰写工作自 2022 年 9 月启动,拟定指南目标人群为合并脑损害的症状、体征或出现认知、神经精神障碍临床表现的酒精使用障碍患者,指南的使用者为广大的神经病学、精神病学、心理学、老年医学或其他相关专业的临床医师。编写、修订及讨论本指南的专家组人员包括神经病学、精神病学和心理学专家。围绕 2018 版专家共识提到的临床问题要点,在国内外医学数据库(Pubmed、Web of Science、Embase、Cochrane library 和中国知网)中充分检索并纳入本领域内的临床研究论文、综述报告、系统评价、专家共识和临床诊疗指南,检索关键词包括:“alcohol brain damage, alcohol brain injury, alcoholic encephalopathy, alcoholism, alcoholic cognitive impairment, alcoholic dementia, alcohol-related dementia, alcoholic amnesia, alcohol dependence, alcohol use disorder, alcohol addiction, therapy, treatment, intervention, cognitive behavior therapy, transcranial magnetic stimulation, 酒精中毒性脑病,酒精性脑病,酒精性认知障碍,酒精性痴呆,酒精依赖,酒精使用障碍,酒精成瘾,治疗,干预,认知行为治疗,经颅磁刺激治疗”。文献纳入标准为:以人或病例作为观察研究对象的临床研究,包括病例研究、病例对照研究、队列研究、随机对照试验、荟萃分析等。文献排除标准:以细胞或动物作为研究对象的基础研究。撰

写小组对纳入的文献报告进行审阅,并利用国际广泛使用的“推荐分级的评估、制订与评价(the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, GRADE)”循证证据评价体系,对临床诊疗的诊断技术或干预方式给予分级评价和推荐(表 1、2)^[15-16]。其中,对纳入的文献进行证据质量评价分级,从高、中等、低、非常低依次分为 A、B、C、D 四个级别,推荐等级分为 1(强推荐)和 2(弱推荐)两个等级,形成最终的推荐意见。本指南的推荐意见初稿分别经过 3 次大会讨论和 2 次邮件征求反馈修改意见,大会讨论以专家发言表决的形式进行,并通过邮件回复同意推荐意见或提出修改建议,未一致通过的推荐意见经过第二次的文献评价和全体讨论表决后提交专家委员会全体成员审阅并修改完善,最终定稿。

二、慢性 ARBD 概述

(一)酒精中毒的分类与定义

酒精中毒性脑病包括急性酒精中毒脑病综合征和慢性酒精中毒性脑病。

急性酒精中毒性脑病综合征是酒精摄入体内后,酒精及其代谢物(乙醇、乙酸)透过血脑屏障后对大脑内不同脑区的神经细胞的直接代谢性毒性作用,引起神经细胞及其胞膜、胞内各种受体、蛋白、神经递质的急性改变,导致神经功能的一系列变化,产生急性认知功能异常、共济障碍或运动障碍等表现^[3, 17]。

CAE 是指由于长期饮酒造成酒精作用于脑组织产生的慢性、容易复发的脑部疾病,是长期过量饮酒导致的中枢神经系统中毒,而且几乎所有患者都存在慢性酒精依赖综合征发病机制。近年来,国外文献中多使用“ARBD”或“ARBI”来统称各种慢性酒精中毒性脑病综合征,ARBD 是酒精使用障碍患者的常见临床结局之一,可表现为各种神经、精神异常综合征^[1-3]。本指南着重针对慢性 ARBD

的诊疗手段进行评价和推荐。

(二)慢性 ARBD 的临床分类

结合病理表现与临床表现,慢性 ARBD 主要分为以下 10 种综合征^[1-3, 18-19]:酒精相关性认知障碍(alcohol-related cognitive impairment, ARCI)、酒精相关性痴呆(alcohol-related dementia, ARD)、韦尼克脑病(Wernicke's encephalopathy, WE)、柯萨可夫综合征(Korsakoff syndrome, KS)、酒精性小脑变性(alcoholic cerebellar degeneration, ACD)、Marchiafava-Bignami 病(MBD)、脑桥中央髓鞘溶解(central pontine myelinolysis, CPM)、酒精性癫痫、酒精性震颤-谵妄(delirium tremens, DT)和酒精性精神行为障碍等。

关于慢性 ARBD 的临床诊断分类和编码,分别经历了第 10 版、第 11 版国际疾病分类(ICD-10-CM 和 ICD-11)和美国第 4 版、第 5 版精神疾病诊断与统计手册(DSM-4 和 DSM-5)的分类修订与更新,目前根据最新 ICD-11 的疾病分类,各种常见 ARBD 临床综合征的诊断编码如表 3。

三、慢性 ARBD 的流行病学特点

慢性 ARBD 的流行病学研究较少,主要由于临床综合征分型较多、诊断难度较大而导致,我国国内目前并没有相关统计数据。根据国外研究的报告,ARBD 的最常见类型是 ARCI 和 ACD:酒精使用障碍患者中有 80% 病例存在认知功能损害^[1];酗酒者中 10.9%~41.9% 存在小脑变性^[20-21]。老年酗酒者中 9%~25.6% 发展为 ARD^[19, 22-23];ARD 分别占早发型痴呆和晚发型痴呆人群的 10% 和 1.24%^[23]。既往对 WE 的神经病理学研究则发现,WE 占酒精性脑病的 0.1%~2.8%,但超过 80% 的 WE 可能在生前被漏诊;酗酒患者中 10%~12.5% 能被临床诊断为 WE,约 80% 的 WE 最终发展为 KS^[1, 24],一项来自芬兰的注册研究结果,ARD 在芬兰的男、女发病率分别为 8.2/10 万人年和 2.1/10 万人年,KS 的

表 1 GRADE 系统的证据质量和定义

证据级别	定义	证据来源
A(高)	未来的研究很可能改变对(干预/措施)的临床效应信度的评价/估计	(1)无严重缺陷的 RCT (2)高质量大样本的观察性研究
B(中等)	未来的研究可能对该(干预/措施)的临床效应的评价有重要影响,或者有可能改变该评价	(1)存在明显缺陷的 RCT (2)高质量观察性研究
C(低)	未来的研究很可能对该(干预/措施)的临床效应的评价有重要影响,并可能改变该评价	(1)有很严重缺陷的 RCT (2)观察性研究
D(非常低)	任何对临床效应的评价都非常不肯定	(1)有很严重缺陷的 RCT,且不同研究结果不统一 (2)有很严重缺陷观察性研究,或非系统性临床观察性研究(病例系列或病例报告等)

注:GRADE 为推荐分级的评估、制订与评价;RCT 为随机对照试验

表 2 GRADE 系统推荐分级的推荐强度

推荐级别	定义
1(强推荐)	获益明显高于风险,或风险明显高于获益
2(弱推荐)	因研究质量不高,或高质量研究证据证明获益与风险大致相当

注:GRADE 为推荐分级的评估、制订与评价

男、女发病率分别是 3.7/10 万人年和 1.2/10 万人年^[25]。

四、慢性 ARBD 的临床表现和特点

根据患者的起病急缓、病程长短等情况,慢性 ARBD 的临床表现可能出现以下不同综合征的独立表现^[1-3, 18-19],部分病例还会存在两个或以上综合征的相互叠加。

(一)ARCI

国外研究提示,酒精成瘾者中 80% 存在一定程度的认知功能损害,目前认为这类患者可归类于 ARCI^[1, 18]。

ARCI 临床表现主要为轻度执行功能障碍、视空间功能障碍、运动控制(平衡、步态)障碍,无明显记忆障碍,早期表现非常隐匿,难以被患者及家属觉察^[18]。由于上述表现也缺乏特征性,往往需要借助医学评估量表进行综合评价才能被发现。经过戒酒,部分患者认知功能可逆转或部分缓解。

ARCI 严重程度较轻,表现隐匿。若持续进展,ARCI 可向 ARD 或其他 ARBD 类型发展。

(二)ARD

ARD 是由慢性酒精中毒性损害产生的明显认知功能障碍,主要由 ARCI 发展而成,可转化为 WE 或 KS,或叠加韦尼克-柯萨可夫综合征(WKS)^[19]。症状较 ARCI 严重,主要表现为更明显的视空间功能障碍、记忆力下降和执行功能下降;尤其工作记忆、运动速度的功能下降更为明显,早期语言障碍,如对抗性命名,类别流畅性,一般知识(语义任务)和言语记忆很少受到影响,但晚期言语功能也严重受损^[26-27]。

(三)WE

典型的 WE 患者可出现 3 组特征性症状:眼肌麻痹、精神异常和共济失调^[24, 28]。多见急性或亚急性发病,呕吐和眼球震颤是最早出现的症状,眼肌麻痹是本病的特征性表现之一,共济运动障碍常在眼部症状之后出现。多数患者初起时症状相当严重,几天之内即发展到难以站立及步行;轻型患者则表现为小脑性共济失调,行走时步基较宽,易于倾跌。80% 以上患者合并精神症状,轻者可表现为反应迟缓、注意力不集中、淡漠等,严重则表现为意识模糊、易激惹,并伴随妄想、幻觉或异常行为,甚

表 3 慢性 ARBD 的各种临床综合征的诊断编码

临床综合征	ICD-10-CM	ICD-11	DSM-5
WE/KS/WKS	F10.26(或 F10.96): 酒精依赖伴酒精诱发的持续记忆障碍 (或不伴酒精依赖) ^a F04 ^b : 非酒精性 Wernicke 脑病/Korsakoff 综合征	6D72.10 或 6D84.0: 酒精相关性 WKS(使用 ARCI 或 ARD 编码,见下述) 5A5B.1 ^c :WKS 5A5B.10 ^c :WE 5A5B.11 ^c :KS	酒精诱发的严重神经认知障碍,遗忘虚构型, (或不伴中重度酒精使用障碍)
ARD	F10.27(或 F10.97): 酒精依赖伴酒精诱发的持续痴呆(或不伴酒精依赖)	6D84.0: 酒精使用所致痴呆	酒精诱发的严重神经认知障碍,非遗忘虚构型, (或不伴中重度酒精使用障碍)
ARCI	F10.288: 酒精依赖伴酒精诱发的其他障碍	6D72.10: 酒精使用所致遗忘障碍	酒精诱发的轻度神经认知障碍(伴中重度酒精使用障碍)
ACD	G31.2: 酒精性小脑变性	8A03.30: 酒精性小脑变性引起的共济失调	无对应分类/编码
Alcoholic encephalopathy	G31.2: 酒精性脑病(含急性)	无对应分类/编码	无对应分类/编码
MBD	G37.1: 胼胝体中枢性脱髓鞘	8A46: 胼胝体中枢性脱髓鞘	无对应分类/编码
CPM	G37.2: 脑桥中央髓鞘溶解	8A45.31: 脑桥中央髓鞘溶解症	无对应分类/编码

注:WE 为韦尼克脑病;KS 为柯萨可夫综合征;WKS 为韦尼克-柯萨可夫综合征;ARD 为酒精相关性痴呆;ARCI 为酒精相关性认知障碍;ACD 为酒精性小脑变性;Alcoholic encephalopathy 为酒精性脑病;MBD 为 Marchiafava-Bignami 病;CPM 为脑桥中央髓鞘溶解;ICD-10-CM 为第 10 版国际疾病分类;ICD-11 为第 11 版国际疾病分类;DSM-5 为美国第 5 版精神疾病诊断与统计手册;^a 硫胺素缺乏性 Wernicke 脑病,ICD-10 联合编码+E51.2 或 G32.8;^b 用于病因为非酒精性 Wernicke 脑病/Korsakoff 综合征,使用 F04 编码;^c 用于病因为维生素 B1 缺乏性

至发生昏迷。个别患者还可出现头痛、恍惚、视物模糊、言语含糊、构音不连贯、听力下降等症状,或出现低血压、心动过速等表现。但也有患者表现隐匿,需要临床医师仔细检查。

(四)KS

又称酒精遗忘综合征。典型的临床表现包括遗忘症、虚构、错构、认知功能障碍、定向障碍和人格改变。患者的这些临床表现常基于认知功能异常、学习能力下降以及人格改变。患者往往不能保留新的信息,出现遗忘表现,但为了填补这方面的空白而将过去时间内曾经发生过的事件说成是这一时间发生的,或以一段内容荒谬、变幻不定、丰富多样的虚构的事实来填补他所遗忘的那一段经过,并对其坚信不疑。另外,患者在人格上常表现为表情冷漠,缺乏主动性,对周围人事缺乏主动意志要求和关心,但有时又显得自私固执、欣快肤浅,或者情绪波动十分剧烈^[29-30]。由于KS常常从WE进展转化而形成,故也常用WKS来统称这组临床综合征。

(五)ACD

该综合征较为常见,主要表现为共济失调,患者行走不稳、易跌倒,严重时肢体难以完成协调性动作,伴小脑性震颤,也可出现眼震、言语含糊或不流利等。ACD可作为ARBD首发表现或合并其他综合征出现,合并认知障碍最为多见^[21, 31-32]。

(六)MBD

MBD是一种以胼胝体变性为病理特征的临床综合征,最常见的临床表现为意识改变、记忆障碍和认知功能损害,可出现意识模糊、谵妄、定向力障碍甚至昏迷,也可出现步态障碍、构音障碍、缄默、癫痫、二便失禁等症状。在体征上往往还能发现患者存在脑区连接/分离综合征、锥体束征、原始反射、强直、凝视障碍等体征。12.0%~37.1%患者预后不良,最终发展为重度残疾甚至死亡^[33-34]。

(七)CPM

临床表现为四肢瘫痪合并构音障碍、吞咽障碍,严重时还出现眼球活动障碍、瞳孔异常,甚至形成“闭锁综合征”。部分患者也可出现共济障碍、昏迷等症状^[35-37]。

(八)DT

DT多发生在慢性大量酒精摄入患者突然中断饮酒后数小时至数天内^[38],是急性戒断综合征的表现之一,也可由外伤、感染等一些减弱机体抵抗力的因素所促发。典型的前驱症状是失眠、恐惧和震颤,经典的三联征是伴有生动幻觉或错觉的谵妄、

行为紊乱及明显的震颤。震颤多为粗大性震颤,尤其多见于手指、面部、舌等部位,有时缺乏规律,表现为摇摆性震颤。谵妄于数日内出现,患者表现为注意力和警觉度下降,记忆力、视空间功能障碍,定向力丧失,伴有各种各样的生动幻觉,以视幻觉为主,常伴有错构和虚构。可伴有被害妄想,甚至有自杀、自伤或攻击、冲动表现^[39-40]。此症状一般持续数日,患者对病中经历通常不能完全回忆。没有并发症的患者经及时处理病死率较低,但一旦发生并发症(如肺炎、心力衰竭),病死率则明显升高。

(九)酒精性癫痫

酒精性癫痫可发生在慢性大量酒精摄入患者的急性戒断期,也可发生在非戒断期。急性酒精戒断相关的癫痫一般发生在慢性酒精依赖患者中断饮酒6~48h后^[41],可表现为多种类型的癫痫发作^[42],以全身强直-阵挛性发作较常见,严重时可呈现癫痫持续状态。而与戒断反应无关的酒精性癫痫,可能是其他ARBD脑内病变所诱发,也可能继发其他颅内疾病所引起^[41, 43]。

(十)酒精性精神和行为障碍

包括长期酒精使用障碍所导致的戒断反应,以及伴随的人格、情绪障碍或精神病性障碍。酒精使用障碍患者合并抑郁非常多见^[44],此外还可出现焦虑等多种情绪反应,可能加重认知功能损害,患者情绪混杂、多变,稳定性差,持续时间长,对药物反应不良,且伴随人格异常、幻觉、睡眠障碍等。

此外,慢性酒精中毒还可导致多个脏器的损害,因此慢性ARBD患者常合并其他脏器的疾病,包括肝脏损害、肾脏疾病、心血管损害、皮肤血管扩张、慢性胃炎和胃溃疡、胰腺炎和低血糖等,并且罹患喉、食管、胃、胰腺和上消化道恶性肿瘤的风险也明显增加。另外,由于慢性ARBD患者饮食异常,他们可能同时患有营养缺乏症、周围神经损害和血液系统疾病。

五、慢性ARBD的病理和影像学表现

(一)慢性ARBD的病理表现

各型综合征可能存在不同程度的病理表现。最常见出现的病理改变为白质脱髓鞘和灰质萎缩。白质脱髓鞘的易感部位包括前额叶皮质下、胼胝体、脑桥等,严重的脱髓鞘病变后可继发轴索损伤;而灰质萎缩主要由于神经元丢失所致,最常发生于额叶上部皮质、小脑和下丘脑,颞叶海马也可受累,引起皮质、小脑萎缩^[45-47]。WKS的病理表现还有特征性的上脑干、下丘脑、脑室周围(第三、四脑室和

导水管周围)、丘脑核和乳头体病变^[24, 28],可表现为细胞性水肿,血管源性水肿,神经元变性、坏死、缺失,神经纤维的松弛髓鞘结构变性、坏死,星形胶质细胞、少突胶质细胞和毛细血管增生,细胞内水肿和斑点状出血等。桥脑中央髓鞘溶解的病理特点是桥脑基底部分中央处对称性脱髓鞘,从中缝处开始,向两侧发展,髓鞘脱失严重,但神经细胞与轴突仍相对完整,无炎症反应;严重时病灶可扩散至桥脑被盖,并向上波及中脑,但不累及软脑膜下及脑室周围区。胼胝体变性(Marchiafava-Bignami病)的病理特点为胼胝体对称性脱髓鞘、坏死和萎缩,也常累及附近白质和脑桥中央白质。

(二)慢性 ARBD 的影像学表现

1. 头颅 CT 扫描:WE 在 CT 上可见中脑导水管区的低密度改变,但是由于 CT 分辨率较低,灵敏度和准确率均不理想。CT 上亦可发现双侧侧脑室旁邻近丘脑的区域低密度改变,也可见到乳头体密度改变,但是敏感性和特异性较低。胼胝体变性 CT 可表现为胼胝体压部、体部、膝部对称性低密度影,增强扫描无强化^[48]。

2. 头颅 MRI 检查:目前来说, MRI 是诊断 ARBD 较为理想的影像学检查方法。MRI 可发现患者脑容量减少、脑萎缩及白质改变^[47]。广泛皮质性脑萎缩在 MRI 上表现为与年龄不符的广泛的皮质萎缩,皮质变薄,脑沟、脑回增宽,部分伴有白质脱髓鞘,或与其他类型脑损害并存^[49]。小脑变性的影像学特征为小脑萎缩,以小脑蚓部萎缩为主,严重时小脑皮质、蚓部和橄榄体严重萎缩,并伴有环池、小脑上池、枕大池等脑池扩大^[32]。脑白质脱髓鞘 MRI 即可表现为皮质下白质及侧脑室周围多发的点状或斑片状长 T_1 长 T_2 信号影。MRI 对诊断 WE 灵敏度约为 50%, 特异度约为 90%^[48]。MRI 平扫可发现 WE 患者的双侧丘脑和脑干有对称性异常信号,其典型的改变为第三、四脑室周围、导水管周围及乳头体、四叠体、丘脑有对称性长 T_1 、长 T_2 信号^[49],而且乳头体萎缩,被认为是 WE 的特征性神经影像学异常。乳头体容积明显缩小是硫胺缺乏的特殊标志。CPM 在 MRI 上表现为桥脑基底部分双侧对称性的长 T_1 长 T_2 异常信号,无占位效应,一般不侵犯中脑和向后侵犯中央纤维束,病灶常累及前额叶,增强扫描无强化。胼胝体变性 MRI 表现为主要累及胼胝体中央层,多沿胼胝体长轴整体分布,横断位显示病变双侧对称,于 T_1 WI 上为等或稍低信号, T_2 WI 上为高信号,边界较模糊,矢状位 T_2 WI

可以显示胼胝体上、下缘未受累,从而形成分层状改变即“夹心饼干征”。急性期胼胝体以明显肿胀为主,亚急性期胼胝体可正常或轻度肿胀、萎缩,慢性期胼胝体萎缩^[33, 50]。胼胝体囊变、空洞、分层坏死是慢性酒精中毒性脑白质损伤的特征性表现。磁共振液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列能够清楚显示侧脑室旁的异常信号。

由于酒精对血脑屏障的损害较为缓慢和隐匿,磁共振增强显像对慢性 ARBD 的诊断帮助不大,但在某些情况下有利于其他疾病的鉴别诊断。

磁共振弥散加权成像 (DWI) 序列对 ARBD 的早期白质病灶可能更加敏感 (DWI 信号升高表现)。ARBD 患者的脑部磁共振波谱成像 (MRS) 常显示丘脑和小脑 N-乙酰天冬氨酸/肌酸比值 (NAA/Cr) 下降,而硫胺治疗有效后比值升高,且与临床症状改善情况一致,因此, MRS 可用于治疗前后的疗效对比^[11, 16-17]。

随着功能 MRI (fMRI) 的应用, fMRI 解释了酒精长期摄入后的神经环路改变,长期酒精摄入首先可累及纹状体产生酒精依赖和成瘾并逐渐改变额叶/前额叶环路,导致执行控制功能受损^[51-54]。近年来大样本的影像研究发现长期酒精摄入可导致脑灰质和白质的进行性萎缩,提示长期酒精摄入通过减少脑容量导致认知功能下降^[55-56]。此外,中国学者进一步研究了酒精性认知障碍患者其他脑区的功能影像学变化,发现右脑岛和楔前叶的动态全脑信号拓扑 (global signal topography, GST) 改变是提示酒精使用障碍患者出现认知功能障碍的影像特征^[57];在脑功能连接密度 (functional connectivity density, FCD) 的影像分析中,发现了左内侧额回、左海马旁回、左枕下叶和左小脑的 FCD 显著改变与认知下降密切相关^[58],有利于在皮质出现结构性萎缩和量表出现评分异常前检测到酒精介导的认知功能下降。

此外,我国学者也发现 PET-CT 可反映出酒精性认知障碍患者存在大脑额顶叶、枕叶等部位葡萄糖代谢水平减低^[59],提示 PET-CT 在明确患者认知功能的神经机制中具有一定指导意义。

推荐意见 1: MRI 可检测到慢性 ARBD 特定临床综合征的特征性影像学改变,并一定程度反映了的病理变化特征和严重程度,可辅助诊断慢性 ARBD 和鉴别其他脑疾病。(1B)

推荐意见 2: fMRI 或 PET-CT 检查可一定程度反映慢性 ARBD 的病理生理变化特征,可辅助分析

慢性 ARBD 的功能改变和严重程度。(1C)

六、慢性 ARBD 的筛查、评估和临床诊断

(一)慢性 ARBD 的筛查和评估量表

1. 酒精摄入量的记录:美国国家酒精滥用与酒精中毒研究协会(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)制定了一套酒精摄入量计量系统,目前被广泛使用。NIAAA 定义一个标准酒精单位(标准杯)相当于 14 g 纯酒精^[60]。既往认为饮酒导致酒精中毒风险的下限是男性每周不超过 14 个酒精单位,女性每周不超过 7 个酒精单位^[61]。但需要注意,不同国家或地区对标准酒精单位的定义有所不同,除上述提及的更为广泛使用的美国标准外,英国、澳大利亚的标准酒精单位则分别相当于 8 g、10 g 的纯酒精^[19],对于临床研究的资料采集时需要明确和注意。本指南建议使用换算后的纯酒精量(克)作为酒精摄入量的采集、记录标准。越来越多流行病学研究利用剂量分层进行随访研究,结果发现每周超过 14 个酒精单位的酒精摄入与认知障碍的发生风险密切相关,且随着积累的增加,痴呆风险进行性增高^[62]。

2. 酒精依赖程度的筛查:(1)CAGE 量表与酒精使用障碍筛查(alcohol use disorders identification test, AUDIT)量表:这 2 个量表主要用于初步筛查患者是否存在酒精依赖或酒精使用障碍。CAGE 量表包括了 4 个简单易懂的问题,在临床上较为常用于 ARBD 患者饮酒程度的初筛^[42]。CAGE 量表的缺陷在于没有涵盖一次性大量饮酒导致急性酒精中毒性脑损伤的情况,而 AUDIT 量表则弥补了 CAGE 量表在这方面的不足^[42, 63]。AUDIT 量表包括了 10 个问题,大概需要临床医师花费 2~3 min 完成,并最后给出 0~40 分的评分, AUDIT 量表 ≥ 8 分提示患者存在风险/有害性饮酒或中重度酒精依赖。AUDIT 量表在我国已有大量临床研究使用经验,其信度、效度得到广泛认可^[64]。虽然 AUDIT 量表的准确性有所提高,但是其临床效率偏低,因此 AUDIT 量表的临床简化版(AUDIT-C 量表)也得到越来越多研究者的认可和使用^[65-67],其中的条目能快速明确患者的酒精摄入量和频率。(2)国外还有其他对酒精依赖进行快速评估的建议量表,比如酒精快速筛查试验(the fast alcohol screening test, FAST)^[68]、AUDIT-PC 量表^[69],或者使用基于 AUDIT 量表和 CAGE 量表衍生的 Five-SHOT 量表^[70],但这些量表在我国尚没有研究明确其信度和效度。

3. 酒精渴求程度的评估:患者对酒精的渴求是在酒精成瘾后的一种强迫性行为,是导致患者难以戒除饮酒的重要因素之一,是预测患者能否戒酒和预测复饮风险的反应指标,直接影响了 ARBD 患者的预后。国外常用强迫性饮酒问卷(obsessive compulsive drinking scale, OCDS)对酒精渴求进行临床评估和临床研究的随访,目前本文通讯作者团队已在我国人群中具有信度和效度的研究数据证实其应用价值^[71](附录 1,扫描文前二维码查看附录)。

4. ARBD 认知障碍的评估:记忆力和其他认知功能受损是 ARBD 患者常见的临床表现,其损害程度的量化和认知障碍的确定需要使用认知功能评定量表协助诊断。临床常用的认知功能评定量表包括简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)。由于 MoCA 量表涉及更多的认知功能域,尤其是视空间和执行能力方面的检测,对于 ARBD 患者更为推荐,并有助于早期筛查 KS^[72-73]。有研究表明,以未矫正的 MoCA < 26 分作为慢性饮酒者合并认知障碍的分界值具有较高的诊断灵敏度和特异度^[73-76]。

除 MoCA 外,有研究者开发了专用于 ARBD 认知评估的量表或评价系统,包括酒精相关神经心理损害简易评估(Brief Evaluation of Alcohol-Related Neuropsychological Impairments, BEARNI)系统、执行功能简易评价工具(brief executive-function assessment tool, BEAT)等,但其应用价值尚需研究进一步明确^[77-80]。

推荐意见 3: AUDIT 量表用于评估慢性 ARBD 患者的酒精使用障碍及其严重程度具有良好的信度和效度。(1B)

推荐意见 4: OCDS 用于评估慢性 ARBD 患者酒精渴求的程度,可用于临床评估和临床研究的随访,具有良好的信度和效度。(1B)

推荐意见 5: MoCA 用于评估慢性 ARBD 患者的认知功能和不同认知域的改变,并可较好地检测视空间和执行能力水平,未矫正的 MoCA < 26 分作为酒精使用障碍合并认知障碍的分界值,具有良好的信度和效度。(1B)

(二)慢性 ARBD 的临床标记物

随着对 ARBD 的认识增加和研究的深入,探索能辅助早期诊断 ARBD 的客观标记物的研究逐渐增多,除影像学特征以外,目前已有研究发现一些

血清或血浆的生物标志物可能提示 ARBD 的形成与发病。比如,血清外泌体内的一些蛋白因子或生化小分子的变化能一定程度反馈来源于中枢神经系统的病变或功能改变,有研究通过外泌体的环状 RNA 分子进行测序及验证分析发现外泌体 hsa_circ_0004771 与酒精依赖程度及认知损害有关^[81],是 ARBD 潜在的生物标记物之一。也有研究通过外显子组测序发现了丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3(SERPINA3)基因及其表达与患者酒精依赖的复发明显相关,可作为预测预后因子^[82]。还有研究分别从机制研究和临床病例研究发现 NLRP3 炎症小体是 ARBD 的重要标志物^[83-84],此外,作为神经损伤的重要提示指标血清的神经丝轻链(neurofilament Light chain, NfL)也可反映酒精依赖患者认知损害的程度和白质损害的程度,NfL 的升高有助于提示 ARBD 的发生,也可用于治疗反应的监测^[84-85]。

此外,神经电生理也能发现 ARBD 的一些特征性改变,有助于客观诊断和治疗反应的监测。比如事件相关电位的 P300 波幅降低和潜伏期延长都与酒精依赖的严重程度有关,也提示认知损害的改变;经过治疗后部分 P300 的特征异常有所恢复,可一定程度反映治疗反应和预测临床预后^[86]。

(三)慢性 ARBD 的临床诊断

1. 慢性 ARBD:首先患者应该有长期饮酒的病史,或有酒精使用障碍(DSM-5 诊断标准)病史。

酒精使用障碍的诊断标准在 DSM-5 中描述如下^[87](12 个月内出现以下 2 项或以上):(1)经常性的大量饮酒或超过预期时间的饮酒;(2)有减少饮酒或控制饮酒的渴望或不成功的尝试;(3)大量时间用于获取酒精、饮酒或从饮酒中恢复过来;(4)渴望或强烈的欲望或冲动饮酒;(5)频繁饮酒导致未能履行工作、学校或家庭的主要角色义务;(6)尽管由于酒精的影响而导致或加剧了社会或人际关系问题仍持续饮酒;(7)因饮酒放弃或减少重要的社交、职业或娱乐活动;(8)在身体不适的情况下仍经常饮酒;(9)尽管知道过量饮酒可能已经造成持续存在或反复发生的身体或心理问题,仍继续饮酒;(10)耐受:如出现以下任何一项定义:①需要显著增加饮酒量以达到醉酒或预期效果;②继续饮用相同量的酒后,其效果显著减弱;(11)戒断:表现为以下任一情况:①酒精的特征性戒断综合征;②酒精(或一种密切相关的物质,如苯二氮草类药物)被用

来缓解或防止戒断症状。

鉴于患者的临床表现和严重程度也可能与酒的种类、始饮时间、饮酒量与频度、饮酒时是否佐以食物以及神经系统的机能状况等因素密切相关,因此临床医师应在前述诊断标准的基础上,结合临床表现和影像学特征进行综合判断。

2. 根据临床综合征的不同,各类型 ARBD 诊断标准如下:(1)ARD:Oslin 等^[88]在 1998 年提出了 ARD 的诊断标准可作临床诊断参考。ARD 首先需要符合诊断痴呆的标准:记忆严重受损并至少 1 个其他认知域功能损害,并且需首先排除谵妄状态或其他成瘾物质导致的中毒或戒断综合征。然后再根据以下标准诊断为:很可能的 ARD 和可能的 ARD(表 4)。(2)WE:参考 EFNS 指南^[89],WE 的诊断标准为饮酒者出现以下要点的 2 个或以上:①膳食性缺乏(维生素 B1 缺乏);②眼征(眼肌麻痹);③共济失调;④意识状态改变或轻度记忆损害。KS 尚缺乏公认的诊断标准,部分 KS 病例符合上述 WE 的诊断标准,并且具有明显的记忆障碍。(3)其他 ARBD 类型:也尚缺乏公认诊断标准,结合长期饮酒史、临床症状/体征和影像学特征,排除其他类似临床表现的疾病后可诊断。

七、慢性 ARBD 的治疗

(一)戒酒

慢性 ARBD 的首要治疗方法就是戒酒。治疗一般分为 2 个阶段:一是戒酒阶段,也称作解毒阶段;另一阶段是康复治疗阶段。戒酒阶段可使用的方法包括:药物治疗和非药物治疗。

1. 药物治疗:积极的药物治疗能够帮助患者戒断对酒精的依赖,防止疾病复发。严重酒精中毒患者的戒酒应该住院进行,以防止严重并发症的发生。

目前一线治疗药物有:(1)纳洛酮、纳曲酮、纳美芬:纳洛酮、纳曲酮是 μ 阿片受体拮抗剂,而纳美芬是一种 μ 及部分 κ 阿片受体拮抗剂。阿片类药物能刺激下丘脑室旁核,从而导致酒精的摄取。因此,阿片受体拮抗剂纳洛酮、纳曲酮和纳美芬能阻断上述过程,减轻患者对酒精的依赖。纳曲酮是目前治疗酒精依赖临床效果证据比较充分的一线药物。在有效性方面,纳美芬对患者饮酒量及频率的改善均优于纳洛酮、纳曲酮,而在安全性方面无明显差异。但由于阿片受体基因的多样性,导致治疗效果存在较大的个体差异^[90]。国内患者人群使用纳曲酮、纳美芬的临床疗效和安全性数据尚不肯

表 4 1998 年 Oslin 建议的 ARD 的诊断标准^[88]

分层诊断	诊断标准
1. 很可能的 ARD	(1) 诊断标准包括以下情况:①痴呆的临床诊断距离最后一次饮酒最少 60 d 以上;②显著饮酒的定义为平均每周饮酒至少 35 个酒精单位(男性)或 28 个酒精单位(女性)及以上,维持 5 年以上。显著饮酒的时间必须在痴呆起病的 3 年之内。 (2) 有以下任何情况都支持诊断 ARD:①酒精相关性肝、胰腺、胃肠道、心血管或肾脏疾病等其他终末器官损害;②共济失调或感觉性周围神经病(非其他特殊原因所致);③经过 60 d 以上的戒酒,认知功能稳定或改善;④ 60 d 戒酒以后,神经影像学证实的脑室或脑沟增宽得到改善;⑤神经影像有小脑萎缩的证据,特别是小脑蚓部。 (3) 有以下临床特征时需怀疑 ARD 的诊断:①存在语言障碍,特别是命名困难或命名障碍;②存在局灶性神经症状或体征(除外共济失调或感觉性周围神经病);③神经影像证明皮质或皮质下梗死、硬膜下血肿,或其他局灶性脑病理改变;④ Hachinski 缺血评分增高。 (4) 既不支持又不怀疑 ARD 的临床特征包括:①神经影像学证明皮质萎缩;②存在侧脑室旁或深部白质病变的神经影像学改变,但不存在局灶梗死;③存在 ApoE e4 等位基因。
2. 可能的 ARD	(1) 痴呆的临床诊断距离最后一次饮酒最少 60 d 以上。 (2) 以下情况其中之一:①显著饮酒的定义为平均每周饮酒至少 35 个酒精单位(男性)或 28 个酒精单位(女性)以上,维持 5 年或以上。显著饮酒的时间必须在认知障碍起病的 3~10 年之间;②显著饮酒为平均每周饮酒 21~34 个酒精单位(男性)或 14~27 个酒精单位(女性),维持 5 年;显著饮酒的时间必须在认知障碍起病的 3 年之内。

注:ARD 为酒精相关性痴呆

定,疗效尚需进一步临床研究证实。(2)双硫仑:双硫仑的药理机制为阻断乙醛脱氢酶。当患者摄入酒精后,由于乙醛脱氢酶作用被阻断,导致乙醛在体内积累,进而出现双硫仑反应,即心动过速、潮红、恶心、呕吐等症状。因此,双硫仑主要在心理上减轻患者对酒精的依赖,但对酒精依赖的核心症状并无治疗效果。此外,双硫仑主要对依从性好及受到良好监督的患者有较好的疗效^[91]。双硫仑是目前治疗酒精依赖临床效果证据比较充分的一线药物。但临床使用过程中,双硫仑可导致严重的不适症状和不良反应,随之带来的药物相关风险非常突出,限制了临床应用。(3)阿坎酸:药理机制可能是通过阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体从而减轻戒断症状,如饮酒欲望、焦虑、失眠等。但其疗效较弱,口服生物利用度较低,疗效短,服药次数较多^[92],难以保证临床使用的依从性。

目前二线治疗药物有:(1)巴氯芬:巴氯芬在患者戒断过程中有镇静作用,且疗效可能与用药剂量及戒酒前饮酒量有关。但其对酒精依赖的治疗作用目前尚有争议^[93]。(2)托吡酯:托吡酯对于预防酒精依赖的复发有一定疗效。但其有一定的剂量相关性不良反应,如感觉异常、味觉倒错、厌食、注意力集中困难及皮肤瘙痒^[94]。(3)苯二氮䓬类药物:常用于治疗酒精戒断症状如焦虑和失眠,还可用来预防和/或治疗癫痫发作和谵妄,但应注意该类药物的成瘾性^[61, 95-97]。(4)三环类抗抑郁药物:可以用来控制任何原因引起的焦虑和抑郁,但是由于这些症状随着戒酒有可能消失^[61, 95-97],而且三环类药物长期使用过程中可出现心血管抑制、肝功能损害、青光眼、癫痫和较多的抗胆碱能反应,如口干、视物模糊、尿

潴留和便秘等,甚至可能出现骨髓抑制,临床使用需非常谨慎并及时随访。

推荐意见 6:可选择纳曲酮作为戒酒治疗的一线治疗药物,但纳曲酮在我国病例人群中的有效性和安全性仍需进一步明确。(2A)

推荐意见 7:可选择纳美芬作为戒酒治疗的一线治疗药物,但纳美芬在我国病例人群中的有效性和安全性仍需进一步明确。(1B)

推荐意见 8:戒酒治疗药物双硫仑、阿坎酸虽然有戒酒疗效,但由于药物的可及性、安全性问题,我国病例人群临床应用少。(2A)

推荐意见 9:可选择苯二氮䓬类药物作为戒酒治疗的二线治疗药物,尽可能短期使用以减少出现药物成瘾和依赖。(2A)

推荐意见 10:巴氯芬、托吡酯和三环类抗抑郁药作为戒酒治疗的二线治疗药物,需充分评估患者获益-风险比并严密随访用药安全性的情况下慎重选择使用。(2B)

2. 非药物治疗:(1)神经调控治疗:①经颅磁刺激:酒精依赖的治疗有助于减少脑损伤的进一步加重,目前非药物治疗中,重复经颅磁刺激有较为明确的临床效果,不仅可以减少酒精渴求和酒精摄入量^[98-99],还可以明显减少患者复饮^[100]。既往较多临床研究已验证了对背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的重复经颅磁刺激可有效改善临床预后,本指南编写团队组织国内多中心临床研究并结合国外研究的结果,推荐使用高频重复磁刺激治疗(高频刺激:10 Hz,详见下段推荐参数),而且对左侧 DLPFC 的刺激优于右侧^[100-101]。近来也有研究发现对内侧前额叶和前扣带回皮质的

深部经颅磁刺激也有临床效果^[102],但其他部位(如岛回)的经颅磁刺激的临床治疗作用则不明显^[103];
②经颅直流电刺激:此外,对DLPFC的经颅直流电刺激治疗也有助于改善临床预后,其临床疗效及安全性在临床研究中逐步得到证实^[99, 104],但其临床疗效尚未被充分肯定,需进一步研究明确。(2)行为、心理治疗和康复治疗:行为、心理治疗和康复治疗已应用于临床治疗实践,但尚缺乏统一的治疗方案。本指南编写团队组织国内多中心临床研究已初步明确行为与心理治疗的临床疗效,规范的认知行为治疗可减少酒精依赖患者复饮^[100],建议可根据患者病情进行更优化的个体化治疗和康复治疗。

推荐意见 11:对左侧DLPFC的高频重复经颅磁刺激治疗可有效改善临床预后,减少酒精渴求和复饮,以下参数具有良好的有效性和安全性[刺激部位:左侧DLPFC区;刺激强度:110%运动阈值(MT);刺激频率10 Hz;刺激时间:5 s/次(循环);间歇时间:间隔20 s/次(循环);每疗程刺激次数:每天30次(循环),共10 d]。(1A)

推荐意见 12:其他脑区的重复经颅磁刺激治疗也能减少酒精渴求和复饮,但其疗效是否优于对左侧DLPFC的高频重复经颅磁刺激治疗仍不明确。(2B)

推荐意见 13:经颅直流电刺激治疗的疗效和安全性仍需要进一步明确。(2B)

推荐意见 14:根据患者病情采取个体化的行为、心理治疗和康复治疗可提高患者临床预后,减少酒精依赖的严重程度和复饮。(2B)

(二)病因治疗

1. 维生素B1缺乏:慢性ARBD的病因之一是胃肠吸收不良所造成的硫胺素(维生素B1)缺乏,所以治疗关键是针对病因及发病机制进行治疗。由于慢性ARBD患者胃肠吸收不良,口服维生素B1效果也不佳,故一般选择非肠道给药^[105]。当体内硫胺素贮备严重不足时,患者如摄入大量碳水化合物液体则可能诱发急性脑损伤,表现为慢性ARBD的急性发病或加重。慢性ARBD在发病初期经快速非肠道补充硫胺素有望完全恢复^[106]。对伴有认知功能障碍的慢性ARBD、营养不良、低血糖、肝病等患者在静脉输入含糖液体前都应通过非肠道补充高剂量维生素B1。目前国内无静脉滴注的维生素B1针剂,建议每天肌肉注射(200 mg/d)连用3 d^[105],如果不及时治疗慢性酒精中毒性脑损

伤,其自然病程可继续发展,最后导致昏迷、休克、心血管功能及神经功能衰竭。

2. 抗氧化剂:如维生素C、维生素E,可能对ARBD具有一定的保护作用^[107-110]。这些药物属于针对发病机制的治疗药物,在临床研究随访中可观察到维生素C和维生素E的联用,改善患者认知、情绪等作用^[111],价格也便宜,一般无不良反应,所以建议常规使用。大量饮酒后,乙醇在体内代谢产生大量自由基,还原型谷胱甘肽用于酒精中毒的治疗可能改善患者预后。

推荐意见 15:纠正硫胺素(维生素B1)缺乏可改善慢性ARBD的临床预后,防止ARBD进展和加重,优先选择非肠道补充高剂量维生素B1。(1A)

推荐意见 16:维生素C、维生素E对ARBD有一定的保护作用。(1C)

推荐意见 17:其他抗氧化剂的有效性和安全性仍需要进一步验证。(2D)

(三)纠正营养失调

营养失调是造成和加重慢性ARBD的重要因素,而该类患者常伴有营养不良,因此纠正营养失调是缓解病情、早日恢复的基础。首先,应给予静脉补充水、电解质,也需要补充维生素B1和维生素C等。患者缺乏维生素A、复合维生素B和维生素C、肉碱、镁、硒、锌以及必要的脂肪酸和抗氧化剂,补充营养成分特别是B族维生素有助于康复。其次,帮助患者恢复食欲,保持口腔的清洁卫生,少食多餐,尽量满足患者饮食上的要求,鼓励患者进食富含维生素的食物。患者应避免食用糖,甚至果汁里的糖,果汁可能比完整的水果含有更多的糖;减少单糖含量高的饮食,如白面粉和调制好的马铃薯;增加植物蛋白和多糖的食用,这些物质在谷类、豆类和蔬菜中含量较高。

推荐意见 18:纠正ARBD的营养失调是缓解病情、早日恢复的基础,包括给予多种维生素、必要脂肪酸、植物蛋白和植物多糖等。(1D)

(四)脑保护治疗

长期酗酒的患者脑内存在过氧化物和自由基损伤及明显的神经营养因子水平低下^[109-110, 112],因此,适当而有效的神经保护治疗有助于改善慢性ARBD的各种症状。除使用维生素C和补充B族维生素如甲钴胺外,还可给予自由基清除剂如依达拉奉,线粒体保护剂如艾地苯醌、辅酶Q10等,以及神经营养药物如鼠神经生长因子、奥拉西坦等。本指南团队组织国内多中心临床研究的结果发现,使用

依达拉奉抗氧化治疗、鼠神经生长因子的营养神经治疗可以减少慢性 ARBD 患者对酒精的渴求,改善抑郁情绪和睡眠障碍;其中,依达拉奉还可改善慢性 ARBD 患者的执行功能,包括工作记忆和空间记忆^[111]。其他神经营养、神经保护治疗的循证依据尚需要进一步验证。

推荐意见 19:依达拉奉的抗氧化治疗可减少慢性 ARBD 患者的酒精渴求,并改善认知执行功能、抑郁情绪和睡眠障碍;鼠神经生长因子的神经营养治疗可减少慢性 ARBD 患者的酒精渴求、抑郁情绪和睡眠障碍。(1A)

推荐意见 20:其他抗氧化、神经营养治疗慢性 ARBD 的有效性和安全性仍需要进一步验证。(2D)

(五)各型综合征的治疗

1. WE 和 KS: WE 和 KS 的发病机制主要是硫胺缺乏,因此可积极通过非肠道补充 B 族维生素,包括维生素 B1 注射液肌肉注射及甲钴胺注射液肌肉或静脉注射(1 000 μg, 1 次/d)。

2. ARD: 大脑胆碱能神经元功能受损是 ARD 的主要机制,酒精抑制乙酰胆碱活性,导致海马和额叶胆碱能神经元丢失等引起认知功能下降^[113-114]。临床可使用胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐和 NMDA 受体非竞争性拮抗剂美金刚,推荐剂量为:多奈哌齐 5~10 mg 口服,1 次/d,4~6 周后加量至 10 mg 口服,1 次/d;美金刚治疗前 3 周按每周递增 5 mg/d 剂量至 10 mg 口服,2 次/d^[115-116]。

3. DT: 首选苯二氮草类药物短期应用,但不同苯二氮草类药物在不同患者之间的药物反应不尽相同^[39];必要时联用安全性高的抗精神病药^[117];对于病情严重或对苯二氮草类药物疗效反应差的患者,可考虑换用卡马西平、奥卡西平或苯巴比妥等治疗,必要时在重症监护室内严密观察下使用丙泊酚治疗^[39-40]。

4. 酒精性癫痫:戒断期或恢复期出现癫痫发作均应积极给予抗癫痫药物治疗,首选苯二氮草类药物,例如劳拉西泮或地西泮^[42],必要时可联合使用丙戊酸钠缓释片或左乙拉西坦,调整至最低安全有效剂量,减停药应在戒酒并完全控制癫痫发作 1~2 年后考虑,并根据患者脑损伤情况适当延长。

5. 酒精性精神和行为障碍:酒精会对中枢神经递质系统产生明显影响,包括多巴胺、γ-氨基丁酸和 5-羟色胺等中枢神经递质^[118]。所以应积极治疗

患者的焦虑、抑郁障碍,包括使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)如氟西汀,或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)如文拉法辛或度洛西汀^[61, 96],研究也发现米氮平用于酒精依赖相关抑郁障碍有一定的疗效和安全性^[119]。

对于轻度焦虑、抑郁障碍,也可以联合使用中成药如舒肝解郁胶囊、乌灵胶囊等,也有一定效果,而且不良反应较少,但尚需要进一步临床研究证实^[120-122]。

6. CPM: 糖皮质激素对 CPM 的疗效不佳。鉴于他汀类降脂药物对动脉粥样硬化性病变和血管炎性损伤的作用机制^[123],该类物质如阿托伐他汀或瑞舒伐他汀,对酒精性脑白质脱髓鞘和酒精性认知功能障碍也可能具有一定的治疗作用^[124],但在用药过程中应更加注意监测肝功能和肌酶。同时,可给予神经营养保护药物如鼠神经生长因子及艾地苯醌、甲钴胺等 B 族维生素以及依达拉奉等治疗。

推荐意见 21:积极非肠道补充高剂量维生素 B1 是 KS、WE 的关键病因治疗(1B)。注射甲钴胺治疗有助于提高临床预后(1D)。

推荐意见 22:胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐可用于临床治疗 ARD 的认知功能下降(1C);NMDA 受体非竞争性拮抗剂美金刚可用于临床治疗 ARD 的认知功能下降(1D)。

推荐意见 23:短期使用苯二氮草类药物可稳定 DT 的症状(2A)。

推荐意见 24:首选苯二氮草类药物治疗戒断期或恢复期出现的酒精性癫痫(1C)。必要时联合丙戊酸或左乙拉西坦控制酒精性癫痫发作(2C)。

推荐意见 25:可使用 SSRI、SNRI 或米氮平等药物减少酒精性精神和行为障碍(1B)。对于轻度焦虑、抑郁障碍,也可以联合使用中成药如舒肝解郁胶囊、乌灵胶囊等(2D)。

(六)康复治疗

对于并发小脑性共济失调不能独立行走、上肢的精细技巧动作困难、言语功能障碍日益加重的患者,为了尽可能地维持运动功能,预防继发性运动障碍的发生,保持一定日常生活能力及生活质量,及时进行康复治疗是十分必要的。

推荐意见 26:积极的康复治疗可改善小脑性共济失调的临床症状,减少继发性运动障碍的发生和进展(1C)。

(七)其他治疗

针灸治疗能减轻酗酒者的戒断症状,有助于癫痫发作和复发酗酒的预防,帮助患者成功完成戒酒计划^[125-126]。高压氧治疗能增加慢性 ARBD 患者脑组织的有氧代谢,对加快患者的康复是有益的。

推荐意见 27: 针灸治疗能减轻戒断症状,有助于癫痫发作和复饮的预防(2C)。

推荐意见 28: 高压氧治疗能增加慢性 ARBD 患者脑组织的有氧代谢(2D)。

八、慢性 ARBD 的照看和护理(照护)

(一)戒酒的照护

慢性 ARBD 是由于长期酗酒引起的,所以戒酒是治疗的关键。在戒酒的照护中,健康指导不容忽视。患者在住院期间处于被动戒酒期,这是戒酒一个很好的开端。为了使患者出院后不再继续饮酒,我们应在患者平静的时候与他讲解慢性 ARBD 的原因和危害。要求患者做到以下几点:(1)饮酒时做到“饮而不醉”的良好习惯。(2)饮酒时不应打乱饮食规律,切不可“以酒当饭”,以免造成营养不良。(3)一旦成瘾应迅速戒酒,重者必须入院治疗。同时应让家属理解照护此类患者的知识,协助做好患者的劝导和监督任务,并保证出院以后给予患者饮食起居等方面的家庭照顾^[55]。

(二)严密观察病情变化

长期饮酒可引起萎缩性胃炎以及小肠、肝脏损伤,继而引起全身性营养不良和维生素 B1 缺乏。维生素 B1 缺乏会导致糖代谢障碍,从而引起糖代谢旺盛的器官发生功能紊乱。神经系统和心脏首先受累,对脑的损害尤其严重。因此应监测患者意识和生命体征的变化,必要时给予心电监测。

(三)安全的照护

伴有共济失调的慢性 ARBD 患者常有平衡感觉减退、纠正平衡能力的减退及避险反应能力的减退。因此,确保患者的安全也是照护中的关键问题。应正确评估患者的健康状况和活动能力,做好对患者的宣教,使其理解自身的活动能力,提高安全意识。

(四)心理照护

慢性 ARBD 患者常有沮丧、焦虑、自卑表现。应及时理解患者的心理状态,帮助患者理解自己的病情,鼓励患者承认现实,对其提出的问题给予耐心解释。患者出院后,应在适当的时候进行电话或登门随访。告知患者,要学会不饮酒生活,必须做

到以下几点:(1)避免与饮酒的人接触和到饮酒的地方去,要结交不饮酒的朋友。(2)取得家庭和朋友的帮助。(3)用积极向上的态度,如新的爱好或参加志愿劳动等来代替对酒精的依赖性。(4)参加锻炼,适当锻炼(例如饭后散步)可以使脑释放化学递质,有助于心情的平静。

影响酗酒者康复的主要问题是再度饮酒。预防再度饮酒可能是困难的,这就要求依靠持续治疗、积极的进取心和强有力的社会支持来巩固已取得的疗效。其他预防再次饮酒的方法还有改变日常习惯,避免与有饮酒习惯的人接触或在一起活动。90%的酗酒者吸烟,戒烟的酗酒者更有可能达到长期戒酒的目的,对其他健康也有益处。另外应增加心理辅导和心理治疗内容。

总之,本指南的制订是基于国外诊疗指南建议和近年最新研究进展得到的循证证据,多次讨论、反馈和修改后形成定稿。慢性 ARBD 作为一组由长期酒精摄入导致人大脑慢性损害的重要疾病谱,不仅影响患者的认知、精神和行为,也对社会产生严重的疾病负担。本指南对有较多循证证据的诊断、治疗方法给予分级推荐,希望帮助广大临床医师选择合适的诊疗方法提高 ARBD 患者的临床预后。本指南仅代表撰写专家组对临床诊疗循证证据的评价观点,不具备法律效力。未来,随着相关的临床研究的不断增加,将为本指南的完善提供更高价值的临床证据和指导。

本指南制订专家组名单:

执笔者:王鸿轩(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科)

国家重点研发计划《酒精、吗啡依赖关键诊疗技术的推广应用研究》专家组(按临床研究课题分配排序):彭英(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科);王鸿轩(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科);胡建(哈尔滨医科大学附属第一医院精神科);贾廷劼(郑州大学第一附属医院神经内科);朱晓峰(牡丹江医学院第一临床医学院神经病学);杨建中(昆明医科大学第二附属医院精神科);周旭辉(湖南省脑科医院成瘾医学临床诊疗中心);迟勇(首都医科大学附属北京安定医院成瘾医学科);杨梅(深圳市康宁医院成瘾医学科);曾莞勇(广州市白云心理医院成瘾医学科);关艳中(牡丹江医学院基础医学院生理学系);尹昌浩(牡丹江医学院附属红旗医院神经内科);杨卫边(牡丹江医学院附属红旗医院精神心理科);周燕(郑州大学第一附属医院放射科);李燕飞(郑州大学第一附属医院神经内科);王晓红(哈尔滨医科大学附属第一医院精神科);胡晓蕊(哈尔滨医科大学附属第一医院精神科);赵娜(哈尔滨医科大学附属第一医院精神科);元静(昆明医科大学第二附属医院精神科);贾晓健(深圳市

康宁医院成瘾医学科);段冉冉(郑州大学第一附属医院神经内科);吴成吉(佳木斯大学附属第一医院神经内科)

中国医师协会神经内科分会编写人员名单:

会长:于生元(解放军总医院第一医学中心神经内科医学部)

前任会长:谢鹏(重庆医科大学附属第一医院神经内科)

脑与脊髓损害学组委员(按姓氏笔画排序):丁岩(首都医科大学宣武医院神经内科);马敏敏(东部战区总医院神经内科);王启章(深圳市中西医结合医院神经内科);王晓蓉(上海交通大学医学院附属新华医院神经内科);史明(空军军医大学西京医院神经内科);付源(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);朱红灿(郑州大学第一附属医院神经内科);任汝静(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);庄伟端(汕头大学医学院第一附属医院神经内科);刘汉兴(武汉大学中南医院神经内科);刘运林(山东省泰安市中心医院神经内科);刘志蓉(浙江大学附属第二医院神经内科);刘若卓(解放军总医院第一医学中心神经内科);刘勇林(东莞市人民医院神经内科);刘巍松(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科);孙庆利(北京大学第三医院神经内科);孙晓培(大连医科大学附属第一医院神经内科);李艺(中山大学孙逸仙纪念医院神经科);李春阳(内蒙古脑科医院神经内科);杨红菊(昆明医科大学第一附属医院老年消化内科);吴文军(广东中山市人民医院神经内科);邱树卫(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科);张世洪(四川大学华西医院神经内科);张琳(海军军医大学附属第二医院神经内科);张皓(中国康复研究中心北京博爱医院神经康复三科);张颖(吉林大学第一医院神经内科);陈莉芬(重庆医科大学附属第二医院神经内科);陈颀(中南大学湘雅医院神经内科);武衡(南华大学附属第一医院神经内科);郑金瓯(广西医科大学第一附属医院神经内科);赵虹(哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科);侯晓霖(宁夏医科大学总医院神经内科);姚明(北京协和医院神经内科);袁圆(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);原丽英(中国医科大学附属第一医院神经内科);晏宁(重庆医科大学附属大学城医院神经内科);唐亚梅(中山大学孙逸仙纪念医院神经科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);黄晓江(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);黄海威(中山大学附属第一医院神经内科);曹非(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科);龚自力(陆军军医大学第二附属医院神经内科);梁兵(山东大学齐鲁医院青岛院区神经内科);谭戈(重庆医科大学附属第一医院神经内科);熊静(昆明医科大学第二附属医院神经内科);檀国军(河北医科大学第二医院神经内科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage[J].

Nat Rev Neurol, 2011, 7(5): 284-294. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.42.

[2] Rao R, Draper B. Alcohol-related brain damage in older people[J]. Lancet Psychiatry, 2015, 2(8):674-675. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00215-1.

[3] Rao R, Topiwala A. Alcohol use disorders and the brain[J]. Addiction, 2020, 115(8): 1580-1589. DOI: 10.1111/add.15023.

[4] 中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会. 慢性酒精中毒性脑病诊治中国专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(1):2-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.01.001.

[5] Xiang YT, Ma X, Lu JY, et al. Alcohol-related disorders in Beijing, China: prevalence, socio-demographic correlates, and unmet need for treatment[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2009, 33(6):1111-1118. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00933.x.

[6] Zhou L, Conner KR, Phillips MR, et al. Epidemiology of alcohol abuse and dependence in rural Chinese men[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2009, 33(10): 1770-1776. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01014.x.

[7] Zhou L, Conner KR, Caine ED, et al. Epidemiology of alcohol use in rural men in two provinces of China[J]. J Stud Alcohol Drugs, 2011, 72(2):333-340. DOI: 10.15288/jsad.2011.72.333.

[8] Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey[J]. Lancet, 2009, 373(9680): 2041-2053. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60660-7.

[9] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. Lancet Psychiatry, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.

[10] 许晓丽, 赵丽云, 房红芸, 等. 2010—2012年中国15岁及以上居民饮酒状况[J]. 卫生研究, 2016, 45(4):534-537,567. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2016.04.005.

[11] Shield K, Manthey J, Rylett M, et al. National, regional, and global burdens of disease from 2000 to 2016 attributable to alcohol use: a comparative risk assessment study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(1):e51-e61. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30231-2.

[12] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1211-1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

[13] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.

[14] 兰平, 何晓生. 临床实践指南的制定流程与规范[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(01):10-14. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211216-00504.

[15] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2004, 328(7454):1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

[16] Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical

- practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions[J]. *Allergy*, 2009, 64(5): 669-677. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x.
- [17] Fairbairn CE, Kang D, Federmeier KD. Alcohol and neural dynamics: a meta-analysis of acute alcohol effects on event-related brain potentials[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(10):990-1000. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.11.024.
- [18] Hayes V, Demirkol A, Ridley N, et al. Alcohol-related cognitive impairment: current trends and future perspectives[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2016, 6(6): 509-523. DOI: 10.2217/nmt-2016-0030.
- [19] Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(1):3. DOI: 10.1186/alzrt157.
- [20] Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, et al. Frequency and clinicopathological characteristics of alcoholic cerebellar degeneration in Japan: a cross-sectional study of 1, 509 postmortems[J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 112(1): 43-51. DOI: 10.1007/s00401-006-0059-7.
- [21] Del Brutto OH, Mera RM, Sullivan LJ, et al. Population-based study of alcoholic cerebellar degeneration: the Atahualpa Project[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 367:356-360. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.051.
- [22] Ritchie K, Villebrun D. Epidemiology of alcohol-related dementia[J]. *Handb Clin Neurol*, 2008, 89:845-850. DOI: 10.1016/S0072-9752(07)01273-0.
- [23] Cheng C, Huang CL, Tsai CJ, et al. Alcohol-related dementia: a systemic review of epidemiological studies [J]. *Psychosomatics*, 2017, 58(4):331-342. DOI: 10.1016/j.psym.2017.02.012.
- [24] Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5):442-455. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70104-7.
- [25] Palm A, Vataja R, Talaslahti T, et al. Incidence and mortality of alcohol-related dementia and Wernicke-Korsakoff syndrome: a nationwide register study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2022, 37(8). DOI: 10.1002/gps.5775.
- [26] Visontay R, Rao RT, Mewton L. Alcohol use and dementia: new research directions[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2021, 34(2):165-170. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000679.
- [27] Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, et al. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study[J]. *Int J High Risk Behav Addict*, 2016, 5(3):e27976. DOI: 10.5812/ijhrba.27976.
- [28] Sinha S, Kataria A, Kolla BP, et al. Wernicke encephalopathy-clinical pearls[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(6):1065-1072. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.018.
- [29] Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? [J]. *Neuropsychol Rev*, 2012, 22(2): 81-92. DOI: 10.1007/s11065-012-9196-z.
- [30] Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome: a critical review[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2875-2890. DOI: 10.2147/NDT.S130078.
- [31] Fitzpatrick LE, Jackson M, Crowe SF. The relationship between alcoholic cerebellar degeneration and cognitive and emotional functioning[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(3): 466-485. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.08.004.
- [32] Shanmugarajah PD, Hoggard N, Currie S, et al. Alcohol-related cerebellar degeneration: not all down to toxicity? [J]. *Cerebellum Ataxias*, 2016, 3: 17. DOI: 10.1186/s40673-016-0055-1.
- [33] Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinicoradiologic subtypes of Marchiafava-Bignami disease[J]. *J Neurol*, 2004, 251(9): 1050-1059. DOI: 10.1007/s00415-004-0566-1.
- [34] Hillbom M, Saloheimo P, Fujioka S, et al. Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(2): 168-173. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305979.
- [35] Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2000, 13(6): 691-697. DOI: 10.1097/00019052-200012000-00014.
- [36] Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75Suppl 3(Suppl 3): iii22-iii28. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045906.
- [37] Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, et al. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2019, 116(35-36): 600-606. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0600.
- [38] Carlson RW, Kumar NN, Wong-Mckinsty E, et al. Alcohol withdrawal syndrome[J]. *Crit Care Clin*, 2012, 28(4): 549-585. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.004.
- [39] Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens) [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22):2109-2113. DOI: 10.1056/NEJMra1407298.
- [40] Day E, Daly C. Clinical management of the alcohol withdrawal syndrome[J]. *Addiction*, 2022, 117(3): 804-814. DOI: 10.1111/add.15647.
- [41] Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management[J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(14):1013-1030. DOI: 10.2165/00023210-200317140-00002.
- [42] Bräthen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force[J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12(8): 575-581. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.01247.x.
- [43] McMicken D, Liss JL. Alcohol-related seizures[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2011, 29(1):117-124. DOI: 10.1016/j.emc.2010.08.010.
- [44] Li J, Wang H, Li M, et al. Effect of alcohol use disorders and alcohol intake on the risk of subsequent depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Addiction*, 2020, 115(7): 1224-1243. DOI: 10.1111/add.14935.
- [45] Harper C. The neuropathology of alcohol-related brain damage[J]. *Alcohol Alcohol*, 2009, 44(2): 136-140. DOI: 10.1093/alcalc/agn102.
- [46] de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(1): 71-90. DOI: 10.1007/s00401-013-1233-3.
- [47] Zahr NM, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on the brain: neuroimaging results in humans and animal models[J]. *Alcohol Res*, 2017, 38(2):183-206.

- [48] Cerase A, Rubenni E, Rufa A, et al. CT and MRI of Wernicke's encephalopathy[J]. *Radiol Med*, 2011, 116(2): 319-333. DOI: 10.1007/s11547-011-0618-x.
- [49] Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, et al. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 503596. DOI: 10.1155/2014/503596.
- [50] 刘静, 高博, 余永程, 等. 不同临床类型 Marchiafava-Bignami 病的 MRI 表现分析[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(1): 19-23. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2017.01.006.
- [51] Lees B, Mewton L, Stapinski LA, et al. Neurobiological and cognitive profile of young binge drinkers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2019, 29(3): 357-385. DOI: 10.1007/s11065-019-09411-w.
- [52] Klugah-Brown B, Di X, Zweerings J, et al. Common and separable neural alterations in substance use disorders: a coordinate-based meta-analyses of functional neuroimaging studies in humans[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(16): 4459-4477. DOI: 10.1002/hbm.25085.
- [53] Tervo-Clemmens B, Quach A, Calabro FJ, et al. Meta-analysis and review of functional neuroimaging differences underlying adolescent vulnerability to substance use[J]. *Neuroimage*, 2020, 209: 116476. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116476.
- [54] Crespi C, Galandra C, Canessa N, et al. Microstructural damage of white-matter tracts connecting large-scale networks is related to impaired executive profile in alcohol use disorder[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25: 102141. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102141.
- [55] Daviet R, Aydogan G, Jagannathan K, et al. Associations between alcohol consumption and gray and white matter volumes in the UK Biobank[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1175. DOI: 10.1038/s41467-022-28735-5.
- [56] Topiwala A, Ebmeier KP, Maullin-Sapey T, et al. Alcohol consumption and MRI markers of brain structure and function: cohort study of 25, 378 UK Biobank participants [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 35: 103066. DOI: 10.1016/j.nicl.2022.103066.
- [57] Duan R, Jing L, Li Y, et al. Altered global signal topography in alcohol use disorders[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 803780. DOI: 10.3389/fnagi.2022.803780.
- [58] Duan R, Li Y, Jing L, et al. The altered functional connectivity density related to cognitive impairment in alcoholics[J]. *Front Psychol*, 2022, 13: 973654. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.973654.
- [59] 温璐璐, 谢新立, 何谦益, 等. 慢性酒精相关性脑损害的 18F-FDG PET-CT 影像学表现分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(1): 66-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.01.012.
- [60] NIAAA NIAAA. What's a "standard drink"? [DB/OL]. [2023-09-23]. <https://www.rethinkingdrinking.niaaa.nih.gov/>.
- [61] Fairbanks J, Umbreit A, Kolla BP, et al. Evidence-based pharmacotherapies for alcohol use disorder: clinical pearls[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(9): 1964-1977. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.030.
- [62] Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 362: k2927. DOI: 10.1136/bmj.k2927.
- [63] Matano RA, Koopman C, Wanat SF, et al. Assessment of binge drinking of alcohol in highly educated employees[J]. *Addict Behav*, 2003, 28(7): 1299-1310. DOI: 10.1016/s0306-4603(02)00248-4.
- [64] Li Q, Babor TF, Hao W, et al. The Chinese translations of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in China: a systematic review[J]. *Alcohol Alcohol*, 2011, 46(4): 416-423. DOI: 10.1093/alcalc/agr012.
- [65] Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(16): 1789-1795. DOI: 10.1001/archinte.158.16.1789.
- [66] Lian J, Cai Y, Tu D, et al. Developing and validating an item bank for alcohol use disorder screening in the Chinese population by using the computerized adaptive testing[J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 1652. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01652.
- [67] Tao R, Jiang F, Min K, et al. Alcohol use among mental health professionals in China: a nationwide cross-sectional survey[J]. *Alcohol Alcohol*, 2021, 56(3): 351-359. DOI: 10.1093/alcalc/aaa065.
- [68] Hodgson RJ, John B, Abbasi T, et al. Fast screening for alcohol misuse[J]. *Addict Behav*, 2003, 28(8): 1453-1463. DOI: 10.1016/s0306-4603(02)00246-0.
- [69] Meneses-Gaya C, Zuardi AW, Loureiro SR, et al. Is the full version of the AUDIT really necessary? Study of the validity and internal construct of its abbreviated versions [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 34(8): 1417-1424. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01225.x.
- [70] Seppä K, Lepistö J, Sillanaukee P. Five-shot questionnaire on heavy drinking[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998, 22(8): 1788-1791.
- [71] Wang H, Lan L, Lan X, et al. Validation and Factor Analysis of the Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS) in the Chinese population[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 770860. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.770860.
- [72] Ridley N, Batchelor J, Draper B, et al. Cognitive screening in substance users: diagnostic accuracies of the Mini-Mental State Examination, Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, and Montreal Cognitive Assessment [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2018, 40(2): 107-122. DOI: 10.1080/13803395.2017.1316970.
- [73] Oudman E, Postma A, Van der Stigchel S, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini Mental State Examination (MMSE) in detection of Korsakoff's syndrome[J]. *Clin Neuropsychol*, 2014, 28(7): 1123-1132. DOI: 10.1080/13854046.2014.960005.
- [74] Alarcon R, Nalpas B, Pelletier S, et al. MoCA as a screening tool of neuropsychological deficits in alcohol-dependent patients[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(6): 1042-1048. DOI: 10.1111/acer.12734.
- [75] Ewert V, Pelletier S, Alarcon R, et al. Determination of MoCA cutoff score in patients with alcohol use disorders [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2018, 42(2): 403-412. DOI: 10.1111/acer.13547.
- [76] Hagen E, Sømshovd M, Hesse M, et al. Measuring cognitive impairment in young adults with polysubstance use disorder with MoCA or BRIEF-A-The significance of psychiatric symptoms[J]. *J Subst Abuse Treat*, 2019, 97:

- 21-27. DOI: 10.1016/j.jsat.2018.11.010.
- [77] Ritz L, Lannuzel C, Boudehent C, et al. Validation of a brief screening tool for alcohol-related neuropsychological impairments[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39(11): 2249-2260. DOI: 10.1111/acer.12888.
- [78] Pelletier S, Alarcon R, Ewert V, et al. Comparison of the MoCA and BEARNI tests for detection of cognitive impairment in in-patients with alcohol use disorders[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 187:249-253. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.026.
- [79] Berry J, Shores EA, Nardo T, et al. Brief executive-function assessment tool: a new cognitive impairment screening tool for alcohol and other drug services[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2022, 29(6): 1511-1521. DOI: 10.1080/23279095.2021.1895791.
- [80] Ko KY, Ridley N, Bryce SD, et al. Screening tools for cognitive impairment in adults with substance use disorders: a systematic review[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2022, 28(7):756-779. DOI: 10.1017/S135561772100103X.
- [81] Liu Y, Li J, Bu H, et al. Circular RNA expression alteration identifies a novel circulating biomarker in serum exosomal for detection of alcohol dependence[J]. *Addict Biol*, 2021, 26(6):e13031. DOI: 10.1111/adb.13031.
- [82] Zhang B, Wang G, Huang CB, et al. Exploration of the role of serine proteinase inhibitor A3 in alcohol dependence using gene expression omnibus database[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 779143. DOI: 10.3389/fpsy.2021.779143.
- [83] Liu Y, Zhang Y, Peng J, et al. Autophagy alleviates ethanol-induced memory impairment in association with anti-apoptotic and anti-inflammatory pathways[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 63-75. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.07.033.
- [84] Li Y, Duan R, Gong Z, et al. Neurofilament light chain is a promising biomarker in alcohol dependence[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 754969. DOI: 10.3389/fpsy.2021.754969.
- [85] Zhang T, Song B, Li Y, et al. Neurofilament light chain as a biomarker for monitoring the efficacy of transcranial magnetic stimulation on alcohol use disorder[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 831901. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.831901.
- [86] Yuan J, Wu C, Wu L, et al. The association of P300 components with clinical characteristics and efficacy of pharmacotherapy in alcohol use disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 770714. DOI: 10.3389/fpsy.2022.770714.
- [87] Association AP, Force DT. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* [M]. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- [88] Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, et al. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998, 13(4): 203-212. DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199804)13:4<203::aid-gps734>3.0.co;2-b.
- [89] Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(12): 1408-1418. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
- [90] Soyka M, Friede M, Schnitker J. Comparing nalmefene and naltrexone in alcohol dependence: are there any differences? Results from an indirect meta-analysis[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2016, 49(2): 66-75. DOI: 10.1055/s-0035-1565184.
- [91] Skinner MD, Lahmek P, Pham H, et al. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e87366. DOI: 10.1371/journal.pone.0087366.
- [92] Kalk NJ, Lingford-Hughes AR. The clinical pharmacology of acamprostate[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(2): 315-323. DOI: 10.1111/bcp.12070.
- [93] Rolland B, Labreuche J, Duhamel A, et al. Baclofen for alcohol dependence: relationships between baclofen and alcohol dosing and the occurrence of major sedation[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(10): 1631-1636. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.05.008.
- [94] Guglielmo R, Martinotti G, Quatralo M, et al. Topiramate in alcohol use disorders: review and update[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(5):383-395. DOI: 10.1007/s40263-015-0244-0.
- [95] Rolland B, Paille F, Gillet C, et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(1): 25-37. DOI: 10.1111/cns.12489.
- [96] Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(1): 86-90. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.1750101.
- [97] Haber PS, Riordan BC, Winter DT, et al. New Australian guidelines for the treatment of alcohol problems: an overview of recommendations[J]. *Med J Aust*, 2021, 215 Suppl 7:S3-S32. DOI: 10.5694/mja2.51254.
- [98] Zhang J, Fong K, Ouyang RG, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on craving and substance consumption in patients with substance dependence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Addiction*, 2019, 114(12): 2137-2149. DOI: 10.1111/add.14753.
- [99] Song S, Zilverstand A, Gui W, et al. Reducing craving and consumption in individuals with drug addiction, obesity or overeating through neuromodulation intervention: a systematic review and meta-analysis of its follow-up effects[J]. *Addiction*, 2022, 117(5): 1242-1255. DOI: 10.1111/add.15686.
- [100] Hu X, Zhang T, Ma H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive behavioral therapy treatment in alcohol-dependent patients: a randomized, double-blind sham-controlled multicenter clinical trial[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 935491. DOI: 10.3389/fpsy.2022.935491.
- [101] Hoven M, Schluter RS, Schellekens AF, et al. Effects of 10 add-on HF-rTMS treatment sessions on alcohol use and craving among detoxified inpatients with alcohol use disorder: a randomized sham-controlled clinical trial[J]. *Addiction*, 2023, 118(1):71-85. DOI: 10.1111/add.16025.
- [102] Harel M, Perini I, Kämpe R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: a randomized, double-blind, sham-controlled proof-of-concept trial targeting the medial prefrontal and anterior cingulate cortices[J]. *Biol Psychiatry*, 2022,

- 91(12):1061-1069. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.11.020.
- [103] Perini I, Kämpe R, Arlestig T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation targeting the insular cortex for reduction of heavy drinking in treatment-seeking alcohol-dependent subjects: a randomized controlled trial [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(5): 842-850. DOI: 10.1038/s41386-019-0565-7.
- [104] Alizadehgoradel J, Nejati V, Sadeghi Movahed F, et al. Repeated stimulation of the dorsolateral-prefrontal cortex improves executive dysfunctions and craving in drug addiction: a randomized, double-blind, parallel-group study [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3): 582-593. DOI: 10.1016/j.brs.2019.12.028.
- [105] Nishimoto A, Usery J, Winton JC, et al. High-dose parenteral thiamine in treatment of Wernicke's encephalopathy: case series and review of the literature [J]. *In Vivo*, 2017, 31(1): 121-124. DOI: 10.21873/invivo.11034.
- [106] Latt N, Dore G. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders [J]. *Intern Med J*, 2014, 44(9): 911-915. DOI: 10.1111/imj.12522.
- [107] Peng Y, Yang PH, Guo Y, et al. Catalase and peroxiredoxin 5 protect *Xenopus* embryos against alcohol-induced ocular anomalies [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(1): 23-29. DOI: 10.1167/iovs.03-0550.
- [108] Peng Y, Yang PH, Ng SS, et al. Protection of *Xenopus laevis* embryos against alcohol-induced delayed gut maturation and growth retardation by peroxiredoxin 5 and catalase [J]. *J Mol Biol*, 2004, 340(4): 819-827. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.05.047.
- [109] Peng Y, Kwok KH, Yang PH, et al. Ascorbic acid inhibits ROS production, NF-kappa B activation and prevents ethanol-induced growth retardation and microencephaly [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(3): 426-434. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.10.018.
- [110] Zheng D, Li Y, He L, et al. The protective effect of astaxanthin on fetal alcohol spectrum disorder in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 84: 13-18. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.04.013.
- [111] Wang H, Liu L, Zhou X, et al. Efficacy and safety of short-term edaravone or nerve growth factor add-on therapy for alcohol-related brain damage: a multi-centre randomised control trial [J]. *Addiction*, 2024, 119(4): 717-729. DOI: 10.1111/add.16398.
- [112] Nubukpo P, Ramoz N, Girard M, et al. Determinants of blood brain-derived neurotrophic factor blood levels in patients with alcohol use disorder [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2017, 41(7):1280-1287. DOI: 10.1111/acer.13414.
- [113] Brust JC. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(4): 1540-1557. DOI: 10.3390/ijerph7041540.
- [114] Agostini JF, Toé H, Vieira KM, et al. Cholinergic system and oxidative stress changes in the brain of a zebrafish model chronically exposed to ethanol [J]. *Neurotox Res*, 2018, 33(4):749-758. DOI: 10.1007/s12640-017-9816-8.
- [115] Kim KY, Ke V, Adkins LM. Donepezil for alcohol-related dementia: a case report [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(3): 419-421. DOI: 10.1592/phco.24.4.419.33178.
- [116] Bell MD, Pittman B, Petrakis I, et al. Donepezil and cognitive remediation therapy to augment treatment of alcohol use disorder related mild cognitive impairment (AUD-MCI): an open label pilot study with historical controls [J]. *Subst Abuse*, 2021, 42(4): 412-416. DOI: 10.1080/08897077.2020.1844847.
- [117] 倪晓东, 徐鹤定, 王祖承. 酒精所致精神障碍的药物治疗现状 [J]. *上海精神医学*, 2008, 20(6):371-373.
- [118] 陈锋, Andrew J Lawrence, 梁建辉. 酒精滥用与成瘾中枢神经递质的研究进展 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2007, (1): 5-12.
- [119] Yoon SJ, Pae CU, Kim DJ, et al. Mirtazapine for patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: a multicentre, open label study [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(7): 1196-1201. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.02.018.
- [120] Peng WF, Wang X, Hong Z, et al. The anti-depression effect of *Xylaria nigripes* in patients with epilepsy: a multicenter randomized double-blind study [J]. *Seizure*, 2015, 29: 26-33. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.03.014.
- [121] 马志章, 左萍萍, 陈宛如, 等. 乌灵菌粉的镇静作用及其机理研究 [J]. *中国药学杂志*, 1999, (6):14-17.
- [122] Zhang X, Kang D, Zhang L, et al. Shuganjiyeu capsule for major depressive disorder (MDD) in adults: a systematic review [J]. *Aging Ment Health*, 2014, 18(8):941-953. DOI: 10.1080/13607863.2014.899975.
- [123] Emberson J, Bennett D, Link E, et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20, 536 patients in the Heart Protection Study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9764): 469-476. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62174-5.
- [124] Chan D, Binks S, Nicholas JM, et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(8): 591-600. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30113-8.
- [125] Grant S, Kandrack R, Motala A, et al. Acupuncture for substance use disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2016, 163: 1-15. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.034.
- [126] Chen H, Feng J, Chen L, et al. Acupoint stimulation for alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(1): e32614. DOI: 10.1097/MD.00000000000032614.