中华医学杂志 2018年 5月 8日第 98卷第 l7期 NatlMedJChina，May8，2018．Vo1．98．No．17
2018中国痴呆与认知障碍诊治指南 (五)：
轻度认知障碍的诊断与治疗
中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组
中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会
轻度认知功能障碍 (mildcognitiveimpairment，
MCI)是指记忆力或其他认知功能进行性减退，但不
影响日常生活能力，且未达到痴呆的诊断标准¨J。
MCI诊断标准最早由 Petersen等于 1999年提出，该
标准得到了广泛认可和应用。但该标准对 MCI的
诊断过于局限，主要是遗忘型 MCI的诊断。2003年
国际工作组
CI的诊
指和
CI的准准9和碍他型M C专忘准日认可会准断I的性减泛。 M
C
I诊

中

华

医

学

杂

志

2

0

18

年

5

月

8

El

第

9

8

卷

第

17

期

N

atl

M

e

d

J

C

h

i

n

a

，，

中华医学杂志 2018年 5月 8日第 98卷第 17期 NatlMedJChina，May8，2018，Vo1．98。No．17
倒等(Ⅲ级证据)。基线步态缓慢的人群认知功能
下降明显，提示步态速度可能作为早期识别认知功
能下降的一种简便无创的生物标志物 (I级证据)。
除步态以外，嗅觉识别障碍在 MCI中很常见，并可
能预测认知功能正常人群的认知功能下降及预测
aMCI向 AD的转化 (I级和 Ⅱ级证据)。在 aMCI患
者中，嗅觉障碍(气味察觉、区别、识别测试)可能预
示 aMCI向 AD转化，敏感度 92．3％ ，特异度 75％
(Ⅱ级证据)。有证据表明，听力下降与认知功能下
降有一定的相关性 (I级证据和 Ⅱ级证据)。基线
听力受损人群出现认知功能障碍的风险比为 1．24，
且认知功能下降程度和认知功能障碍风险与基线听
力受损的严重程度呈线性相关 (I级证据)。
【推荐】
应当对 MCI患者进行一般查体和神经系统查
体，为 MCI的病因诊断提供依据，同时明确伴发的
疾病。(专家共识)
有些体格检查，如步态、嗅觉、听力等结合神经
心理学测试可以用于协助早期识别 MCI及预测
MCI进展。(A级推荐)
三、神经心理评估
神经心理评估是诊断和研究 MCI的重要手段。
神经心理检查可以实现对患者认知功能的评价，有
助于 MCI的确立；可以明确认知障碍的特征，对患
者进行进一步分类和病因诊断；可以监测认知功能
的变化，及早发现将来可能转化成痴呆的患者。神
经心理评估包括以下 3部分内容：认知功能、日常和
社会能力、精神行为症状。
(一)认知功能评估
1．总体认知功能筛查：简易精神状态检查表
(mini—mentalstateexamination，MMSE)在鉴别 MCI
与 AD或正常人时并不敏感，荟萃分析发现其区别
正常老人和 MCI的敏感度和特异度分别为 63．4％
和 65．4％ (I级证据)。蒙特利尔认知评估
(Montrealcognitiveassessment，MoCA)涵盖的认知
领域较 MMSE广，包括注意与集中、执行功能、记
忆、语言、视空间结构技能、抽象思维、计算和定向
力，是专门为筛查 MCI而设计的，其在识别 MCI时
有较高的敏感度 (80％ ～100％)和特异度 (50％ ～
76％)(Ⅱ级证据)。MoCA在区别正常老年人与
MCI时较 MMSE更具准确性 (Ⅱ级证据)；由于
MoCA较 MMSE增加了执行功能、抽象思维等检查，
其对识别早期血管因素导致的认知障碍和帕金森病
患者的认知损害也优于 MMSE。该量表在国家十一
五期间由贾建平教授领导的团队进行了社区老年人
常模的研究，制定了划界分：文盲组 ≤l3分、小学
组 ≤19分、初中及以上组 ≤24分 J。
2．记忆力评估：记忆障碍是遗忘型 MCI的核心
症状，词语学习测验对识别正常老人和遗忘型 MCI
的敏感度和特异度为 73％ 和 71％ (Ⅱ级证据)；而
在血管性 MCI和其他皮质下 MCI中损害相对较轻，
词语学习测验长时延迟回忆能正确区别 87．5％ 的
小血管性 MCI患者和 90％的 AD源性 MCI患者 (Ⅲ
级证据)。词语学习记忆包括 Rey听觉词语学习测
验、California词语学习测验等。California词语学习
测验在鉴别向痴呆转化的 MCI优于其他词语学习
测验 (II级证据)；汉化版的 Hopkins词语学习测验
(Hopkinsverballearningtest，HVLT)在鉴别 MCI与
正常人时也具有较好的敏感度及特异度 (69．1％ 和
70．7％)(Ⅱ级证据)。近来，延迟自由线索回忆
(freeandcuedselectiveremindingtest，FCSRT)被认
为在鉴别 MCI时较有更好的灵敏度 (76％)和特异
度(81％)(1I级证据)，对 MCI转化为 AD也有较好
的预测价值 (II级证据)。应该注意，对 MCI的诊
断，尤其对高智商的个体，纵向比较非常重要，即使
检查结果在正常范围，但如果较以前有明显下降，也
应视为异常。目前国内常用的记忆检查量表有
Wechsler成人记忆量表、中国医学科学院心理所成
人记忆量表、Rey听觉词语学习测验、California词语
学习测验等。
3．执行功能评估：执行功能包括一系列认知过
程 (精神抑制、计划、精神灵活性、更新、控制能力
等)，是 MCI患者常受累的认知领域。执行功能损
害与否可以作为 MCI转化为痴呆的危险因素 (1I级
证据)；研究发现，连线测验 B-A(B部分所用的时间
减去 A部分所用的时间，能更好地反映执行能力)
对诊断小血管病所致 MCI的敏感度和特异度分别
为 88％ 和 76％ (Ⅲ级证据)；改良后的连线测验在
鉴别 MCI与正常人时具有很好的敏感度 (78％)和
特异度(90％)(Ⅱ级证据)；国内有学者利用改良的
连线测验一B(theshapetrailtest，SrIvI1)，在鉴别 MCI
时显示出良好的灵敏度 (Ⅱ级证据)。除连线测验
外，数字符号转换测验是另一常用的检测执行功能
的方法，对区别正常老人和血管源性 MCI的敏感度
和特异度分别为 72．5％和 90％(Ⅲ级证据)。常用
的执行功能测验包括威斯康星卡片分类测验、伦敦
塔测验、数字．符号转换测验、符号数字模式测验、连
线测验、Stroop测验、语音流畅性 }贝0验、语义流畅性

中华医学杂志2018年5月8日第98卷第17期 NatlMedJChina，May8．2018，Vo1．98，No．17

测验等。
4．语言能力评估 ：额颞叶变性(包括额颞叶痴呆、进行性非流利性失语、语义性痴呆)早期即出现
语言障碍，患者表达、命名和理解能力减退，语言评
估有助于该类 MCI的诊断。常用的测验包括 Boston命名测验、词语流畅性测验(verbalfluency test)、Wechsler成人智力量表词汇亚测验，国内常采用汉语失语成套测验对语言进行系统评价。
5．视空间结构能力评估 ：视空间结构功能损害
与顶枕叶病变相关，常用的评估测验包括图形临摹 (交叉五边形、立方体、Rey．Osterreith复杂图形)、画钟测验、韦氏成人智力量表(WAIS)积木测验等。 WAIS积木测验对鉴别 MCI及痴呆有一定作用(m 级证据)。
6．计算机认知功能评估 ：计算机认知评估是在
传统神经心理学评估基础上发展起来的，与传统神经心理学测量相比，计算机认知评估减少了人为的误差，一定程度上克服了传统神经心理检测的不足。 CogStateMCI／AD成套计算机量表包含了工作记忆、视觉记忆、执行功能等多个领域的检测，适用于多种语言、多个年龄段、多种文化传统受试者的认知功能检测，耗时20～25min，在鉴别 MCI及正常受试者方面也具有较高的敏感度及特异度(94％和100％) (Ⅳ级证据)；计算机管理的 MCI筛查系统 (computer-administered neuropsychologieal screenfor MCI，CANS．MCI)是为初级保健医师设计的MCI筛查系统，耗时约22min，在中学及以下文化程度者敏感度和特异度均为 100％，在受教育程度13年以上者敏感度为 100％，特异度为84．8％(Ⅳ级证据)。国内以MoCA北京版(MoCA．BJ)为基础上开发了一个人机对话工具MoCA—CC，在鉴别MCI时具有较高的敏感度及特异度(95．8％和87．1％)(Ⅱ级证据)；最近，一个针对65岁以上老年人群的计算机化的
MCI评价工 具 (computerized assessmentofmild
cognitivelmpairment，CAMCI)在鉴别MCI时敏感度
为80％，特异度为74％[63(Ⅱ级证据)。
【推荐】
单独应用MMSE对MCI不敏感，可以联合其他
检查以提高敏感6 Tm�(特)Tj�1 0 108 Tm�(瞞�(6 Tm 1 56 108 Tm�08

7

异

个ú
级．

hr汉 、

度

形

� (．)Tj�1 0 0 1 35575 Tm�(m�(括)Tj�1 0 05346 575 TmA�(括) C

文的即

µÄ

ÎÄ工C度测µÄ8 CµÄâC
µÄ

ÊÔ

é

£(8

0 1

ÃôÖ8µÄm

Ö£®m

中华医学杂志 2018年 5月 8日第 98卷第 17期 Nat1MedJChina，May8，2018，Vo1．98，No．17
症状进行关注和评价。
【推荐】
如临床症状提示有精神行为症状，应当对 MCI
患者进行精神行为症状评估，指导诊断和治疗。(A
级证据)
四、体液检测
实验室体液检查对 MCI的病因诊断和鉴别诊
断具有重要作用。
(一)血液检查
认知障碍可由代谢、感染、中毒等因素所导致，
相关检查可帮助诊断。对伴有意识错乱、发展迅速
或者症状不典型的患者，血液检测可能为病因诊断
提供重要的参考价值。MCI患者中血液检测目的
是：(1)揭示 MCI的病因；(2)发现潜在的危险因
素；(3)发现潜在的伴随疾病或并发症。
欧洲“AD和其他痴呆疾病指南”建议对所有首
次就诊的痴呆患者进行以下血液学检测以揭示痴呆
的病因或伴随疾病：红细胞沉降率、全血细胞计数、
电解质、血钙、血糖、肝肾功能和甲状腺素水平，有些
患者还需要进行更多的检测，如维生素 B12、梅毒血
清学检测、艾滋病相关检测。对 MCI患者可以借
鉴，也可以根据临床提示进行选择性检查。
(二)脑脊液检查
脑脊液中 Tau蛋白能够反映脑内神经元和轴索
变性，AB42降低则反映了类淀粉蛋白的沉积，两者
都与 AD的特征性病理变化有关。MCI患者的这 2
项指标介于 AD和健康对照之间，88％的 MCI患者
脑脊液中 Tau蛋白增加，AB42降低，基线期和随访
期这一变化持续存在。
脑脊液中 Tau蛋白增加和 AB42降低还是预示
遗忘型 MC1病情进展或向 AD转化的指标，通过多
中心大样本的研究发现，与稳定的 MCI相比，发展
成 AD的 MCI患者的平均 AB42水平低，总 Tau蛋
白水平高，两个指标联合预示转化的敏感度和特诣463� 327 T 187 Tm�(度)Tj�(钙)49��
C
 0 1 60 249 Tm206 327 Tm始
呆
 49 15F0 10.08 Tf�1 02A

中华医学杂志2018年5月8日第98卷第17期 NatlMedJChina，May8，2018，Vo1．98，No．17

对首次就诊的 MCI患者进行头颅结构 MRI检
查。(A级推荐)
(二)PET和SPECT
遗忘型MCI患者的PET和 SPECT主要表现为
海马、颞顶叶和后扣带回的灌注及代谢降低。有研
究显示遗忘型MCI患者的海马葡萄糖代谢降低，双侧颞顶叶葡萄糖代谢率和血流灌注较健康老年人低，而且颞顶叶低葡萄糖代谢是预示遗忘型 MCI转化成AD的可靠指标(I级证据)。脑内AB过度沉积及引发的级联反应是AD发病的重要机制。临床上，相当部分遗忘型MCI患者是早期AD，所以，及早发现脑内AB沉积有助于识别遗忘型MC!患者，并可以监测病情的进展和治疗效果。c“标记的匹兹堡B复合物可以附着于脑内 Ap，通过PET成像，显示脑内Ap沉淀的水平和部位，有望成为一种AD早期诊断手段。然而并非所有的MCI患者均推荐A~PET成像，最新指南提出 A~PET成像最适合于病因不明确及治疗方案需要调整的MCI患者。
【推荐】
对经临床和结构影像检查仍不能明确病因的 MCI患者，有条件时，可考虑行PET检查，以确定病因诊断。(专家共识)

MCI的治疗

MCI是一组异质性人群，所以对其防治无统一
方案。其原则是 ：(1)识别及控制危险因素进行一级预防 ；(2)根据病因进行针对性治疗，或对症治疗，进行二级预防；(3)在不能根治的情况下，尽量延缓病情，进行三级预防。
一

、 识别及控制危险因素
MCI的危险因素很多，包括 ：(1)人口学因素 ：
老龄、性别、低教育水平、低社会支持、未婚等 ；(2)
血管危险因素 ：高血压、糖尿病、高血脂、心脏病、动
脉硬化、肥胖、高同型半胱氨酸血症等；(3)脑卒中：
卒中病灶的体积、部位、脑白质病变等 ；(4)遗传学
因素 ：APOEe4基因)、NATm�(支)Tj�702 Tm�9.6 TL�(�3 251 Tm�(行 0 1 12

N

代

匹

A

症
据

有 对

I 根 是
机

高

� (可)Tj�1 0 0 416 219 Tm�(�(种)Tj�1 0 0 42156 235 Tm�(根)Tj�

出

体M

A症

变

中华医学杂志 2018年 5月 8日第 98卷第 17期 NailMedJChina，May8，2018，Vo1．98．No．17
因进行针对性治疗(专家共识)。
根据现有循证医学证据，治疗 MCI的药物疗效
有待进一步证实。(A级推荐)
主观认知减退
一
、概念
主观认知减退 (subjectivecognitive decline，
SCD)，主观认知障碍 (subjective cognitive
impairment，SCI)，或主观记忆障碍 (subjective
memoryimpairment，SMI)，也有人称为轻度认知障
碍前期 (Pre—MCI)等均是指同一概念，我们此文统
一称为 SCD。SCD顾名思义，即是个体主观上，自己
感觉记忆或认知功能下降或减退，而客观检查没有
明显的认知功能障碍的状态，即中老年人自觉记忆
减退或记忆障碍而没有明确的原因。而 MCI是指
有或无主观认知功能减退的主诉同时客观上的检查
伴有认知功能下降或减退。
尽管 SCD还有些争议，但已逐渐被接受。一些
学者认为 SCD，MCI和 AD是一个疾病谱的系列进
展过程。SCD的临床意义并不是很明确，有学者曾
定义为非常轻度认知功能减退 (very mildcognitive
decline)等类似的概念，即主诉有记忆障碍但没有临
床、神经心理评估和功能障碍的证据等¨ 。
SCD在老年人和老年社区比较常见，可以发生
在没有认知障碍客观证据的健康人群中，因其与情
绪和性格相关，所以流行病学调查很难得到准确的
数字。有限的一些调查显示 SCD在老年人中的发
生率为 25％ ～56％【19]，而且随着年龄的增加而增
加，与低教育程度呈反比。曾有研究认为 SCD与抑
郁症、焦虑、某些人格特质或压力有关。但最近更多
的研究证实 SCD并不与年龄相关，可以预示认知功
能减退，是痴呆的危险因素。
二、SCD、MCI与痴呆区别
老年人的认知功能下降常常是逐渐发生的。阿
尔茨海默病(AD)的神经病理改变多发生在痴呆出
现前 1O～20年。想要早期预防和治疗 AD，早期发
现敏感度的预示指标是非常重要的。如果能在“患
者已知而医生未知阶段”得到诊断与治疗，将会极
大地缓解患者的痛苦，甚至可能得到治愈。
SCD是诊断 MCI的主要依据之一，而 MCI患者
有更多的可能发展成为痴呆。MCI患者的日常生活
功能没有明显受损且保持较完整的认知能力，但有
证据表明在一些特定认知领域的下降超过预期，基
于长期纵向的跟踪研究，MCI每年转变为可能的 AD
率为 10％ ～15％[20j。而 SCD最近已被视为一个潜
在的 MCI前期。
SCD患者的影像研究显示海马较小，内嗅皮质
萎缩，内侧颞叶、额顶叶和海马旁灰质密度减低，且
与 APOEa4相关联。SCD群体的脑 PIB滞留明显高
于非 SCD人群，即使是在纠正抑郁因素后，结果仍
然一样，所以作者认为 SCD可能是 AD早期的客观
指标。
影像学研究显示 SCD人群存在海马旁的代谢
减低和明显增多的老年斑沉积，所以 SCD认知功能
减退反映了脑的早期结构和分子改变。生物标志物
的研究发现：AD的生物标志物在 SCD中较健康对
照更常见。这些研究预示 SCD是 AD的最早阶段，
或至少为 AD的更早期诊断提供可能，同时使 AD
的早期治疗和干预的时间窗提前。
美国哈佛大学的研究小组应用 PET—PIB和功能
磁共振检查了主诉认知功能减退的人群，有老年斑
沉积和神经变性人群的 SCD 比率明显高。所以老
年斑和神经变性与 SCD正相关。
三、SCD预后
最近一项在 55岁及以上人群的 9年跟踪研究
结果显示：高学历的人群组，SCD人群发生 AD的风
险是非 SCD人群的 3倍；但在低教育人群 (初级教
育或以下)，SCD人群发生 AD 的风险只是非 SCD
人群的 1．5倍。目前纵向的 SCD与认知功能下降
的关系研究正逐渐增多。一项基于社区老年人的研
究提示，2年内 SCD组发展成痴呆的危险为健康对
照组的 4倍。一项长期随访的研究结果提示，随
访 7年后，认知功能障碍的发生率 SCD组较非 SCD
组高 4．5倍，而且 54％ 的 SCD发展成 MCI或痴呆，
非 SCD组只有 15％ 。SCD是诊断 MCI的主要依
据之一，发展为痴呆的风险也明显高于非 SCD人
群，所以应该引起足够的重视。
【推荐】
长期随访研究提示 SCD发展为 AD的风险高于
非 SCD人群。(专家共识)
对 SCD人群应给予充分重视，密切跟踪随访。
(专家共识)
执笔(按照编写内容篇幅排序)：杜怡峰 (山东大学附属
省立医院神经内科)；吕佩源(河北省人民医院神经内科)；
纪勇(天津市环湖医院神经内科)
统稿：武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)；师璐
(首都医科大学宣武医院神经内科)
专家委员会成员 (按照姓氏笔画为序)：于恩彦 (浙江省

中华医学杂志2018年5月813第98卷第17期 NatlMedJChina，May8，2018，Vo1．98，No．17

人民医院精神卫生科)；王延江(第三军医大学大坪医院神

经内科)；吕佩源(河北省人民医院神经内科)；纪勇(天津市环湖医院神经内科)；杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科)；李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科)；汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科)；张杰文(郑州大学人民医院神经内科)；陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科)；武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)；罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)；周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科)；屈秋民(西安交

通大学第一附属医院神经内科)；贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心；神经内科)；贾建军(解放军总医院神经内科)；高晶(北京协和医院神经科)；郭起浩(复旦大学附属华山医院神经内科)；唐牟尼(广州市脑科医院神经内科)；唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科)；章军建(武汉大学中南医院神经内科)；彭丹涛(中日友好医院神经内科)；谭兰(青岛市市立医院神经内科)；魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

参 考 文 献

[1] PetersenRC．Clinicalpractice．Mildcognitiveimpairment[J]．N EnglJ Med，201l，364 (23)：2227-2234． DOI： 10．1056／ NEJMcp0910237．

[2]Winblad B，Palmer K，Kivipeho M，eta1． Mild cognitive impairment--beyond controversies，towardsa consensus：repo~ of
the InternationalW orking Group on Mild Cognitive Impairment

[J]．JIntem Med，2004，256(3)：240-246．DOI：10．1111厂j． 1365-2796．20【)4．O1380．x．
I3ISachs．EricssonN，BlazerDG．ThenewDSM-5diagnosisofmild neurocognitive disorder and its relation to research in mild

cognitiveimpairment[J]．AgingMentHealth，2015，19(1)：2-
12．D0I：1O．】080／13607863．2014．920303．

I4 KnopmanDS．PetersenRC．Mildcognitiveimpairmentandmild dementia：aclinicalperspective[J]．MayoClinProc，2014，89 (10)：1452—1459．DOI：1O．10l6／j．mayocp．2014．O6．019．【5ILuJ，LiD，LiF，eta1． Montrealcognitiveassessmentin detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals：a population-basedstudy[J]．JGeriatrPsychiatryNeurol，201l，24 (4)：184—19O．D0I：1O．1177／O891988711422528． [6]TierneyMC，NaglieG，UpshurR，eta1．Feasibilityandvalidity oftheself-administered computerized assessmentofmild cogn itive impairm entwitholderprimary carepatients J ．AlzheimerDis AssocDisord，2014，28(4)：31l一319． DOI：10．1097／WAD．

[7]

[8j

HsiaoJJ．Lu PH．GrillJD．eta1． Longitudinaldeclines in instrn mentalactivitiesofdailylivingin stableandprogressivemild cognitiveimpairm ent[J]．DementGeriatrCognDisord，2015，39 (1-2)：12．24．DOI：10．1159／OO0365587．
Luck T， Luppa M ， W iese B， et a1． Prediction of incident dementia：impactofimpairm entin instrn mentalactivitiesofdaily living and mild cognitive impairment—results from the Germ an studyon ageing，cognition，anddementiainprimarycarepatients

[J]．Am JGeriatrPsychiatry，2012，20(11)：943-954．DOI 10．】097／JGP，0b013e31825cO9bc．

[9]DodgeHH，ZitzelbergerT，Oken BS，eta1． A randomized placebo—controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of

cognitivedecline[J]．Neurology，2008，70(19Pt2)：1809—
1817． DOI：10．1212／01 wn1．00oo303814．13509．dh．

[10] SallowayS，FerrisS，KlugerA，eta1．Efficacyofdonepezilin mild cogn itive impairment：a randomized placebo—controlled trial

[J]．Neurology，2004，63(4)：651-657．
『11] PetersenRC，ThomasRG，GrundmanM，eta1．VitaminE and donepezilforthetreatmentofmildcognitiveimpairm entlJ1． N EnglJMed，2005，352(23)：2379-2388． DOI：10．1056／
NEJMoaO50151．

[12] KoontzJ，BaskysA．Effectsofgalantamineonworkingmemory and globalfunctioningin patientswith mild cognitiveimpairm ent： adouble—blindplacebo—controlledstudy[J]．AmJA1zheimersDis Other Demen， 2005，20 (5)：295—302． DOI： 10．1177／
153331750502000502．

f13]LitvanI，BhatiaKP，BurnDJ，eta1．MovementDisordersSociety Scientific Issues Committee repo~： SIC Task Force appraisal of

clinicaldiagnosticcriteriaforParkinsoniandisorders[J]． Mov Disord，20o3，18(5)：467-486．D0I：10．1002／mds．1o459．
[14] JacobsDH，AdairJC，MacauleyB，eta1．Apraxiaincorticobasal degeneration[J]．BrainCogn，1999，40(2)：336-354．DOI：10． 1006／brcg．1999．1085．
fl5] FeldmanHH，FerrisS，WinbladB，eta1．Effectofrivastigmine
on delayto diagnosisofAlzheimer sdisease from mild cognitive

impairment：theInDDExstudy[J]．LancetNeurol，2007，6(6)：

i

mh

h
i r

V

m

i
m

ci i a

m

II

I

I

，m

n

oe
z d i

e

n

ey，

，

e

y

O
i

．i o

，

，

t

，1

1

l

o a
k

r

o

a
o

d i

a

J

d

nd

J

d n

J

n

n

a
J d

d