

· 综 述 ·

阿尔茨海默病相关概念研究进展

闫超群, 张帅, 周平, 马思明, 邵佳凯, 范浩, 王宇, 刘存志*

(首都医科大学附属北京中医医院针灸中心, 北京 100010)

【摘 要】 随着人口老龄化的加剧, 阿尔茨海默病(AD)患病率正逐年攀升, 产生了巨大的社会和经济负担, 并已成为一个重要的公共卫生问题。目前针对痴呆期患者的治疗效果欠佳, 因此研究的热点正逐渐前移, 由痴呆期治疗转向痴呆临床前期轻度认知损害的防治, 以期对痴呆的发生发展进行较早预防, 由此也衍生了许多定义。本文就 AD 认知损害的不同阶段(无症状性临床前阶段、轻度认知损害阶段和痴呆阶段)的相关概念进行了梳理, 并作一较全面介绍, 使临床医师能更好地理解 AD 认知损害各时期的概念。

【关键词】 阿尔茨海默病; 临床前阶段; 轻度认知损害; 痴呆阶段

【中图分类号】 R749.1+6 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.067

Research progress of related concepts in Alzheimer disease

YAN Chao-Qun, ZHANG Shuai, ZHOU Ping, MA Si-Ming, SHAO Jia-Kai, FAN Hao, WANG Yu, LIU Cun-Zhi*

(Centre for Acupuncture and Moxibustion, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

【Abstract】 With the development of population ageing, the incidence of Alzheimer disease (AD) is increasing year by year, and the disease has become an important problem of public health due to its heavy social and economic burden. Owing to the lack of effective treatment in dementia period, the current research hotspots have moved gradually forward, and studies have focused on the prevention and treatment in the pre-dementia phase — mild cognitive impairment. Thus, a great many definitions have generated. The article reviewed the related concepts of AD at different stages, including preclinical stage, mild cognitive impairment and dementia, in which the clinicians can achieve a comprehensive acknowledge on the common types of cognitive decline and on the stage of development.

【Key words】 Alzheimer disease; preclinical stage; mild cognitive impairment; dementia stage

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81674055) and the Youth Key Project of Excellent Talents Cultivation of Beijing (2015000021469G236).

Corresponding author: LIU Cun-Zhi, E-mail: lc2623780@126.com

随着世界人口老龄化的加剧, 痴呆的发病率迅速攀升, 轻度认知障碍与痴呆已成为仅次于脑血管病的第二大神经科疾病^[1]。据 2015 年世界阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)报告估计, 中国痴呆患病人口约达 950 万, 占全球痴呆人数的 20%^[2], 预计到 2030 年, 中国的痴呆患者将达到 1600 万^[3]。自 1996 年以来欧美国家痴呆发病率呈稳中有降趋势, 但 2013 年有研究指出中国痴呆的发生率持续攀升^[4]。AD 是最常见的痴呆类型, 2011 年美国国立衰老研究院和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging and the Alzheimer Association, NIA-AA)推

荐的 AD 诊断指南将 AD 分为 3 个阶段: (1) 无症状性临床前阶段; (2) 轻度认知功能损害阶段; (3) 痴呆阶段^[5-7]。本文就 AD 不同阶段相关概念进行整理, 作一较全面介绍, 使临床医师能更好地理解 AD 领域相关概念, 更清晰地服务于临床实践。

1 无症状性临床前阶段

神经影像学、脑脊液分析和生物学标志物检测等技术的进展, 提供了体内检出 AD 病理生理过程的证据。AD 生物学标志物包括: (1) β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β) 沉积的生物学标志物, 如患者脑脊

收稿日期: 2017-11-02; 修回日期: 2017-12-12

基金项目: 国家自然科学基金(81674055); 北京市优秀人才培养资助青年骨干项目(2015000021469G236)

通信作者: 刘存志, E-mail: lc2623780@126.com

液 A β 42 的减少,正电子发射断层扫描 (positron emission computed tomography, PET) 成像上 A β 示踪剂的保留增加; (2) 神经元损伤的生物学标志物,如患者脑脊液 tau 蛋白升高、体积测量或目测显示海马体积减小或内侧颞叶萎缩和 PET 或单光子发射计算机断层成像扫描发现颞叶皮质葡萄糖代谢减低或灌注减少; (3) 其他相关的生物化学改变,包括氧化应激和炎症反应^[8]。研究发现在出现 AD 症状前有较长一段时期存在 AD 病理的改变,即在 AD 临床症状出现前 20 年可发现脑脊液中 A β 42 的减少,前 15 年可在脑脊液中检出 tau 蛋白改变^[9]。因此,2011 年 NIA-AA 提出了 AD 临床前 (preclinical AD, PCAD) 阶段的定义^[6]。

AD 临床前阶段,又被译为无症状性临床前期 AD,代表了一个连续的过程,即从仅携带 AD 生物标志物证据且提示可能进展为 AD 痴呆的完全无症状的个体,到已有非常细微的认知功能下降但尚未满足轻度认知损害 (mild cognitive impairment, MCI) 诊断标准的个体^[5],主要是指 MCI 之前的阶段,常见人群如下。(1) 症状前期的常染色体显性遗传突变携带者;(2) 无相关症状,但生物标志物显示阳性的老年人,他们有进展为 MCI 和 AD 痴呆的风险;(3) 生物标志物阳性的个体,其与自身基线比较已有轻微的认知功能下降,且下降水平显著高于正常老龄化个体,但尚未达到 MCI 诊断标准。PCAD 阶段是一个长期且缓慢的过程,期间会发生认知下降的加速,加速时期始于 MCI 发生的若干年前^[10]。NIA-AA 又将 PCAD 期分为 3 个阶段。第一阶段:A β 沉积期,没有临床症状;第二阶段:A β 沉积和神经元变性期,亦没有临床症状;第三阶段,既有 AD 相关的生物学标志物证据,又有轻微的认知减退,但没有达到 MCI 的客观损害程度^[11]。

在 PCAD 期,最重要的概念是主观认知下降 (subjective cognitive decline, SCD)。这一概念经历过主诉记忆障碍、主观认知损害、主诉认知功能障碍、主观记忆损伤、记忆主诉等多种定义^[12]。Petersen 等^[13]提出了主观记忆抱怨 (subjective memory complain, SMC) 概念,指患者主诉有记忆下降,但一系列标准的神经心理学测试未发现认知障碍证据,并认为 SMC 是 MCI 诊断标准的首要症状,而 Mitchell 等^[14]提出了主观认知抱怨 (subjective cognitive complain, SCC) 概念。直到 2014 年, Jessen 等^[15]正式命名为 SCD 并提出诊断框架,认为 PCAD 期 SCD 一般是指伴有 SMC,但客观神经心理量表测试均在参考范围,并对 AD 源性的 SCD 制定初步的

诊断标准,即在满足 SCD 定义的基础上,排除其他可能造成 SCD 的疾病。SCD 作为 PCAD 期的较早期阶段,向 MCI 或 AD 转化有较高风险^[16,17]。因此对于主观认知减退的深入研究,有可能把诊断痴呆的关口前移到 MCI 之前,为临床超早期诊治 AD 打开有效的时间窗^[18]。总之,因 AD 的临床期治疗效果不佳,针对 AD 漫长的临床前阶段研究将为潜在的疾病缓解治疗提供关键机会。

2 MCI 阶段

良性老年健忘症 (benign senescent forgetfulness, BSF) 由 Kral 于 1962 年最早提出,此后相继出现与年龄相关的记忆损害 (age associated memory impairment, AAMI)、轻度神经认知损害 (mild neurocognitive impairment, MNI) 等相关的认知障碍术语,最终 MCI 被大家普遍接受^[19]。MCI 是指患者有记忆或认知损害,但对日常能力无明显影响,未达到痴呆的程度,是介于正常衰老和痴呆的中间状态^[20]。MCI 可分为两型:(1) 遗忘型 MCI,包括单纯记忆损害和记忆伴其他认知功能损害两种,遗忘型 MCI 具有较高的 AD 转化率^[21];(2) 非遗忘型 MCI,包括单个非记忆域损害和多个非记忆域损害,属广义的 MCI,涵盖多种认知损害,如帕金森综合征、颅脑损伤等引起的认知损害^[22]。

AD 源性 MCI,又称“AD 所致的 MCI”,区别于帕金森综合征、颅脑损伤等疾病引起的 MCI,指 AD 痴呆前的有症状阶段,患者有认知障碍而又非痴呆,脑组织中已发生 AD 标志性的病理变化^[8]。AD 源性 MCI 诊断主要根据 MCI 临床核心诊断标准基础联合应用 AD 生物学标志物的研究标准。该概念的提出主要强调遗忘型 MCI 与 AD 之间的紧密联系,使临床有了一个可操作性的标准,为 AD 的早期防治提供了依据,因此也是目前的研究热点。Petersen 等^[21]提出的 MCI 诊断标准包括以下内容。(1) 主诉记忆减退,通常需要他人证实;(2) 与年龄不相符的客观记忆力下降;(3) 总体认知功能基本正常;(4) 日常生活能力基本正常;(5) 无痴呆。但该标准对于 MCI 的诊断尤其是遗忘型 MCI 的诊断过于局限。为了满足我国痴呆防治的要求,首都医学发展基金 MCI 联合攻关组制定的适用于我国临床的 MCI 诊断标准如下。(1) 主诉记忆减退,并经他人证实。(2) 临床评测证实遗忘型 MCI 的情景记忆损害,如延迟故事回忆得分比年龄匹配人群的均值至少低 1.5 个标准差,其他认知领域相对保持完整;非遗忘单领域 MCI 的执行功能损害,如画钟试验得分

比年龄匹配人群的均值至少低 1.0 个标准差,或语言功能损害如言语流畅性测试得分比年龄匹配人群的均值至少低 1.0 个标准差;多领域 MCI 至少有 2 项认知区域的损害,分别比年龄匹配人群的均值至少低 1.0 个标准差,其严重程度未达到痴呆标准。(3)总体认知功能正常,如简易智力状态检查量表在 24~30 分。(4)日常生活能力基本完好。(5)临床痴呆分级量表 (clinical dementia rating, CDR) 为 0.5 分,遗忘型 CDR $\geq$ 0.5 分^[23]。

3 痴呆阶段

德国巴伐利亚精神病学家 Alois Alzheimer 首次描述了一种神经退行性疾病的病理特征,后来人们以他的名字将此疾病命名为 Alzheimer disease,简称 AD^[24]。AD 是一种起病隐袭的进行性发展的神经系统退行性疾病,具有年龄相关性,痴呆阶段病理改变主要为 A β 沉积形成的老年斑和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结,另外伴有颗粒空泡变性、平野小体和脑血管的改变^[25,26],目前临床上常提到的 AD 即指的是此阶段。1984 年美国国立神经病学与语言障碍、卒中和 AD 及相关疾病协会发布了世界上第一个国际公认的 AD 诊断标准,先诊断为痴呆,然后排除能够导致痴呆的所有其他疾病之后,才能考虑 AD 可能性,再采用 3 个等级的可靠性对 AD 进行诊断:即“可能的”AD、“很可能的”AD 和“确定的”AD^[27]。2010 年世界工作组 (International Working Group, IWG) 明确了 AD 仅指其临床过程,包括痴呆前阶段和痴呆期,通过临床特征加生物标志物诊断^[28]。

根据发病年龄和有无家族病史可将 AD 分型,即 $\geq$ 65 岁发病无家族史的患者多为晚发的散发型 AD (sporadic Alzheimer disease, SAD); <65 岁发病甚至部分个体 30 岁时已有记忆损害症状,且有家族史的患者多为早发的家族型 AD (familial Alzheimer disease, FAD), SAD 约占所有患者的 95%^[29,30]。2011 年, NIA-AA 指南将 AD 分为 AD 病理期 (AD-pathophysiological process, AD-P) 和 AD 临床期 (AD-clinical process, AD-C)^[5]。AD-P 指存在潜在的脑疾病过程证据时期;AD-C 指疾病的临床阶段,该阶段不仅包括痴呆,还包括由于 AD-P 引起的 MCI^[31]。

4 结语

AD 是导致老年人痴呆的最常见原因,随着对 AD 的深入研究,人们逐渐认识到 AD 是一个连续发展的病理生理综合征,其病程要经历 3 个时期,分别

是 AD 临床前期、AD 轻度认知障碍阶段、AD 痴呆阶段。迄今为止,针对 AD 痴呆阶段的药物临床试验均以失败告终,已经被批准用于临床的药物疗效亦难以令人满意。因此,AD 临床前期的研究引起了国内外学者的重视。类似于在癌症、心血管疾病、骨质疏松、糖尿病中所应用的临床前治疗带来的获益,临床前 AD 的治疗或将延缓并降低发病风险,彻底阻止临床阶段的发生。因此,在临床实践中,对 AD 临床前期相关概念的清晰认识和广泛认可,在防治痴呆的方面显得尤为重要。

【参考文献】

- [1] 丁珂, 洪震. 老年性痴呆和轻度认知功能障碍的流行病学研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(1): 101-108. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2013.01.019.
- [2] Ding D, Hong Z. Progression of epidemiological studies of dementia and mild cognitive impairment among elderly[J]. Chin J Clin Neurosci, 2013, 21(1): 101-108. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2013.01.019.
- [3] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia [EB/OL]. [2017-11-02]. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
- [4] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2016: improving healthcare for people living with dementia; coverage, quality and costs now and in the future [EB/OL]. [2017-11-02]. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>.
- [5] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 2016-2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60221-4.
- [6] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [7] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [8] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- [9] 贾建平, 陆璐, 张逸驰, 等. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊断标准推荐 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(5): 345-351. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.012.
- [10] Jia JP, Lu L, Zhang YC, et al. United States National Institute of

- Aging and the Diagnostic Guide Writing Group of Alzheimer's Disease Association; a recommendation for the diagnostic criteria of Alzheimer's pathogeny mild cognitive impairment[J]. Chin J Neurol, 2012, 45(5): 345-351. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.012.
- [9] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(3): 292-323. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
- [10] Howieson DB, Carlson NE, Moore MM, *et al.* Trajectory of mild cognitive impairment onset[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2008, 14(2): 192-198. DOI: 10.1017/S1355617708080375.
- [11] 王雪, 刚宝芝. 临床前期主观认知下降与轻度认知障碍[J]. 现代医学, 2016, 44(6): 903-906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2016.06.037.
- Wang X, Gang BZ. Preclinical subjective cognitive decline and mild cognitive impairment[J]. Mod Med J, 2016, 44(6): 903-906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2016.06.037.
- [12] 王晓妮, 盛灿, 韩璠. 主观认知下降生物标记物研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(4): 423-426. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2015.04.022.
- Wang XN, Sheng C, Han Y. Research progress of biomarkers for subjective cognitive decline[J]. J Med Postgrad, 2015, 28(4): 423-426. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2015.04.022.
- [13] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, *et al.* Aging, memory, and mild cognitive impairment[J]. Int Psychogeriatr, 1997, 9(Suppl 1): 65-69.
- [14] Mitchell AJ. Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? [J]. Age Ageing, 2008, 37(5): 497-499. DOI: 10.1093/ageing/afn147.
- [15] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(6): 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [16] Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, *et al.* Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis [J]. Acta Psychiatr Scand, 2014, 130(6): 439-451. DOI: 10.1111/acps.12336.
- [17] van Harten AC, Smits LL, Teunissen CE, *et al.* Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints[J]. Neurology, 2013, 81(16): 1409-1416. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a8418b.
- [18] Sperling RA, Jack CR, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(111): 111cm33. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002609.
- [19] 贾建平, 魏翠柏. 血管性认知障碍提出的临床意义[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(1): 9-11.
- Jia JP, Wei CB. Clinical significance of vascular cognitive impairment[J]. Chin J Geriatr, 2005, 24(1): 9-11.
- [20] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 183-194. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
- [21] Petersen RC, Doody R, Kurz A, *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2001, 58(12): 1985-1992.
- [22] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 171-173.
- Chinese Expert Consensus Group on the Prevention and Control of Cognitive Impairment. Expert consensus on prevention and treatment of cognitive impairment in China [J]. Chin J Intern Med, 2006, 45(2): 171-173.
- [23] 田金洲, 时晶, 张新卿, 等. 轻度认知损害临床研究指导原则(草案)[J]. 结合医学学报(英文版), 2008, 6(1): 9-14.
- Tian JZ, Shi J, Zhang XQ, *et al.* Guidance principles of clinical research on mild cognitive impairment [J]. J Chin Integr Med (Engl Ed), 2008, 6(1): 9-14.
- [24] Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease[J]. Science, 2006, 314(5800): 777-781. DOI: 10.1126/science.1132814.
- [25] Faivre E, Hölscher C. Neuroprotective effects of D-Ala(2)GIP on Alzheimer's disease biomarkers in an APP/PS1 mouse model[J]. Alzheimers Res Ther, 2013, 5(2): 20. DOI: 10.1186/alzrt174.
- [26] 张静爽, 王蓉. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(6): 721-724. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2014.06.009.
- Zhang JS, Wang R. Research progress in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. J Capit Med Univ, 2014, 35(6): 721-724. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2014.06.009.
- [27] McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944.
- [28] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(11): 1118-1127. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- [29] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(3): 332-384.
- [30] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 16.
- Tian JZ. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dementia in China[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 16.
- [31] 贾建平, 郭起浩, 黄丽, 等. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病临床前阶段的定义[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(5): 336-344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.011.
- Jia JP, Guo QH, Huang L, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease [J]. Chin J Neurol, 2012, 45(5): 336-344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.011.

(编辑: 张美)