

· 综 述 ·

轻度认知功能损害的诊断与治疗新进展

张莉萍, 马兰*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150001)

【摘 要】 随着人口的老龄化, 痴呆已成为严重威胁老年人健康与生活质量的重大疾病。轻度认知功能损害(MCI)的患者是发展为痴呆的高危人群, 因此开展 MCI 的早期诊断和治疗具有非常重要意义。低成本、高特异性和敏感性的生物标志物、神经影像学诊断方式以及找到防止 MCI 患者认知功能进一步下降的有效疗法一直是 MCI 的研究重点。本综述主要针对近几年 MCI 诊断及治疗的最新进展进行分析和总结。

【关键词】 轻度认知功能损害; 诊断标准; 治疗

【中图分类号】 R741. 04; R741. 05 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2019. 01. 016

Diagnosis and treatment of mild cognitive impairment: an updated review

ZHANG Li-Ping, MA Lan*

(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 As the population ages, dementia has become a major disease posing serious threaten to the health and quality of life of the elderly. The patients with mild cognitive impairment (MCI) are at high risk of developing dementia; therefore, early diagnosis and treatment of MCI are of great significance. MCI research has been mainly focused on low cost, biomarkers with high specificity and high sensitivity, neuroimaging diagnostic methods, and effective ways to prevent further decline in cognitive function. This review, accordingly, summarized the latest progress in MCI diagnosis and treatment in recent years.

【Key words】 mild cognitive impairment; diagnostic criteria; treatment

This work was supported by Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (ZD2018017).

Corresponding author: MA Lan, E-mail: LiLyma1963@163. com

轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)描述的是老年人在一个或多个领域中认知功能的下降, 其下降速度快于与正常老龄化相关的认知功能的下降, 但尚不足以构成老年痴呆的诊断标准。MCI 可视为正常衰老至痴呆范围内的一部分^[1, 2]。

由于测定 MCI 的界限分数没有标准化, 试验中的定义也不尽相同, 使得 MCI 的真正患病率难以确定。同样, MCI 与痴呆症的转化率也难以估计。研究资料显示, MCI 的患病率大概在 16%~20%之间, 转化率介于 20%~40%之间(每年 10%~15%), 约有 20%的 MCI 患者认知水平会随着时间的推移而改善。然而, 即使恢复正常认知的 MCI 受试者, 随后的 MCI 或痴呆的发生率仍远高于认知正常的受试者^[3, 4]。可见 MCI 虽然并非是痴呆的前兆, 也并

非都会进展为痴呆, 但此类患者仍是痴呆的高危人群。

1 MCI 的诊断

1.1 诊断标准

随着 MCI 临床研究的不断深入, MCI 的概念和诊断标准多年来一直在演变。美国国家衰老研究所-阿尔茨海默病学会(National Institute of Aging-Alzheimer Association, NIA-AA)于 2011 年再次讨论了 MCI 的诊断标准: 主诉或他诉有认知功能(记忆、执行功能、语言、视空间等认知领域)障碍, 有客观的认知功能障碍的证据, 但保留独立活动能力, 无痴呆。NIA-AA 同时指出阿尔茨海默症(Alzheimer disease, AD)为包含 AD 所致 MCI 在内的连续疾病过程, 同时将生物学标志物(脑脊液 A β 蛋白、脑脊

收稿日期: 2018-07-27; 接受日期: 2018-09-04

基金项目: 黑龙江省科学基金(ZD2018017)

通信作者: 马兰, E-mail: LiLyma1963@163. com

液 tau 蛋白等)纳入 AD 诊断标准和 AD 所致 MCI 诊断标准中^[5]。精神障碍诊断与统计手册第 5 版 (fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, DSM-5)在前面诊断标准的基础上,将 MCI 归类为“轻度神经认知障碍 (mild neurocognitive disorder, m-NCD)”,同时暗含了神经心理学测试在诊断方面的重要意义^[1,6]。

1.2 认知功能评估

目前,临床医师通常采用神经心理学测试来确诊 MCI,其中广泛使用的有圣路易斯大学精神状态测验 (Saint Louis University mental status examination, SLUMS)、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA)、简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE)。三者均为 30 分的问卷,需要约 10~15 min 的测试时间,对于诊断 MCI 和痴呆症患者具有高度的准确度和灵敏度,目前已经被翻译成多种语言用于检测 MCI^[7]。SLUMS 测试:得分<27 分时为 MCI,得分<22 分时为 AD;对于高中以下学历的测试人群,则将分数校正,得分<25 分时为 MCI,得分<20 分时为 AD^[8]。MoCA 测试:得分<26 分时为 MCI,得分<20 分为 AD (若受教育年限<12 年,则总分加 1 分校正)。MMSE 测试:得分<29 分时为 MCI,得分<25 分时为 AD (若受教育年限<12 年,则总分加 1 分校正)^[9,10]。

1.3 神经影像和生物学标志物

1.3.1 结构成像

颞叶内侧萎缩 (medial temporal lobe atrophy, MTA) 的磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是 AD 最典型的影像学表现,提示 AD 的病理类型^[11]。小血管病变在 MRI 上表现为白质高强度 (white matter hyperintensities, WMH)、皮质下小梗死、腔隙和微出血^[12]。随着 WMH 的不断扩大,他们在临床上意义就更加显著。因此, MRI 在区分认知功能障碍与血管性痴呆时具有一定的临床价值。

海马体积也是神经退行性病变的指标之一,可以通过影像学研究确定其体积大小。与那些海马体积 $\geq 75\%$ 的人相比,海马体积 $\leq 25\%$ 的 MCI 患者进展为痴呆的风险要高出 2~3 倍^[13]。但是影像学上不易量化海马体积。

1.3.2 功能和淀粉样蛋白成像

淀粉样蛋白成像提供了 AD 病理学存在的直接证据,已研制出与脑中的 β -淀粉样斑块结合的特定放射性示踪剂,其能与 PET 成像结合使用,但不具有特异性,因此使用淀粉样蛋白成像技术一定要明确使用范围和局限性^[14]。

F-氟脱氧葡萄糖 (F-fluorodeoxyglucose, FDG) 的 PET 扫描主要通过脑内葡萄糖代谢水平评估脑功能。虽然 FDG-PET 在诊断与 MCI 相一致的“早期”痴呆上有更高的灵敏度^[15],但是其成本较高且不易获得,一般多用于影像学研究。同时,单光子发射计算机断层扫描 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 使用放射性示踪剂通过测量局部脑血流量间接反应脑活动度。在检测 MCI 方面, FDG-PET 成像虽然比 SPECT 更为灵敏,但 SPECT 比 FDG-PET 更容易获得,且成本更低,在临床上更易实现^[16,17]。

1.3.3 生物学标志物

生物标志物是疾病特定病理过程中可测量的指标,目前主要用于临床试验或研究。起初为了对早期 AD 进行检测,开发了一些最常用的生物标志物,目前比较公认的为脑脊液中的 A β 42 浓度下降、脑脊液总 tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白浓度升高。有学者在 AD 临床发病前 10~20 年观察到淀粉样蛋白沉积,暗示这些生物标志物可以用于 MCI 的诊断^[18]。

近年来越来越多的生物学标志物被发现。(1)细胞因子:AD 患者脑中淀粉样蛋白的沉积可引起一系列炎症反应,目前研究比较多的炎症因子主要有白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[19]。(2)AD 相关的神经丝蛋白 (AD associated neuronal thread protein, AD7c-NTP):研究发现 AD 患者的脑脊液或尿液中 AD7c-NTP 含量异常增高。近期研究表明, MCI 患者尿液中 AD7c-NTP 的水平较正常老年人显著增加,与年龄无关^[20,21]。(3)S100B:老年痴呆患者脑脊液 S100B 浓度较正常同龄人显著增高, S100B 分布特征与 AD 病理损伤的重点靶区相一致,提示测定脑脊液 S100B 可以辅助诊断 AD^[22]。

1.4 早期诊断的重要性

MCI 的早期筛查和诊断显得尤为重要。尽早地发现认知衰退,便可以在进一步认知损伤发生之前采取适当的干预措施,从而尽可能推迟,甚至阻止痴呆进展。同时,早期诊断可以激励家属引导患者,促进与患者之间的沟通,对患者特殊行为做出合理解释。另外,早期诊断可以帮助患者家属制定并采取相应的防护措施,以预防患者发生危险。最后,早期诊断可以让患者参与到相应的研究项目或者社区活动中。

2 治疗

目前,美国食品和药物管理局 (food and drug

administration,FDA)没有批准用于治疗 MCI 的药物。胆碱酯酶抑制剂(即多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏等)是联邦药物管理局批准用于治疗轻度至中度 AD 的药物。Edmonds 等^[23]研究发现,多奈哌齐可以降低 MCI 转变为 AD 的转化率。然而,Jack 等^[24]研究发现,使用多奈哌齐治疗的前 12 个月中,AD 的转化率是降低的,但治疗 3 年后 AD 的转化率与安慰剂组相比并无差别。但仍有多项的研究表明,这些药物对 MCI 和进展性痴呆的治疗没有效果,且不能延迟痴呆的进展^[25]。另外对各种抗氧化剂、维生素和补充剂的研究表明,具有明显维生素缺乏症,例如血清中维生素 B12 水平较低患者,其认知确实可以通过维生素 B12 补充来改善,但维生素处于正常水平的患者,补充维生素对认知并没有改善^[2,26]。

有研究发现,那些具有“地中海饮食”(即富含豆类、全谷类、坚果、红酒、鱼类和单不饱和脂肪等植物源性食物的饮食)习惯的群体,认知功能障碍的发生率较低,并且有研究表明坚持这种饮食可以减缓 MCI 的认知下降^[27,28]。对 15 个群组研究进行荟萃分析发现,与久坐不动生物人相比,参加体育锻炼的患者认知能力下降的风险降低 38%^[29]。这表明一定的体育锻炼对认知能力下降确实具有延缓作用。

同时,有研究发现,进行有意义的精神刺激和智力活动也可以防止 MCI 的发展,甚至提高认知能力,例如填字游戏、单词搜索和猜谜游戏、拼图游戏、纸牌游戏、演奏乐器或与他人交往等^[30]。英国发展了一种认知刺激疗法,采用循证群体干预的方式刺激和吸引痴呆患者,同时提供社交,这种治疗方法能提高参与者的认知和^{生活质量}^[31]。

可以发现,大多数可用的 MCI “治疗”方法很大程度上依赖于患者的积极性和参与性。除了可逆病因的 MCI 患者可以简单的治愈,其他病因的 MCI 患者可以通过改变生活习惯(一定的饮食习惯、体育锻炼和智力游戏等)来缓解 MCI 症状的进一步发展。

3 总结

临床医师和研究学者可以使用神经心理学测试和神经影像学进行全面评估,做出相应的 MCI 诊断。饮食习惯、体育锻炼、精神刺激和智力活动对延缓认知功能下降具有一定的作用。但胆碱酯酶抑制剂治疗 MCI 的有效性尚需进一步明确。由于目前对 MCI 尚没有具体的治疗方法,因此认知诊断的目

的主要集中在了解临床症状的起因,控制潜在的风险因素(特别是血管和糖尿病风险因素),使患者能够在意识清醒的情况下,依据个人意愿做出相应决策。另一个重要但未实现的 MCI 诊断目的是采取一定的缓解治疗方法来预防或延缓痴呆发展。

进一步的研究应着重于使用低成本、高特异性和敏感性的生物标志物、神经影像学等 MIC 诊断方法,并了解和预测 MCI 发展为痴呆的因素,找到防止 MCI 患者认知功能障碍进一步恶化的有效疗法。

【参考文献】

- [1] Allan CL, Behrman S, Ebmeier KP, *et al.* Diagnosing early cognitive decline — when, how and for whom? [J]. *Maturitas*, 2017, 96: 103–108. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.018.
- [2] Sanford AM. Mild cognitive impairment[J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33(3): 325–337. DOI: 10.1016/j.cger.2017.02.005.
- [3] Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, *et al.* Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig longitudinal study of the aged (Leila75+) [J]. *Brit J Psychiatry*, 2003, 182(5): 449–454. DOI: 10.1192/bjp.182.5.449.
- [4] Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI[J]. *Clin Geriatr Med*, 2013, 29(4): 753–772. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.003.
- [5] 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.
- [6] Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, *et al.* Mild cognitive impairment: a concept in evolution [J]. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 214–228. DOI: 10.1111/joim.12190.
- [7] M. S. Albert. Changes in cognition[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(Suppl 1): S58–S63. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.010.
- [8] Cruz-Oliver DM, Malmstrom TK, Roegner M, *et al.* Cognitive deficit reversal as shown by changes in the Veterans affairs Saint Louis University Mental Status (SLUMS) examination scores 7.5 years later[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(9): 687. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.05.004.
- [9] Horton DK, Hynan LS, Lacritz LH, *et al.* An abbreviated Montreal cognitive assessment (MoCA) for dementia screening [J]. *Clin Neuropsychol*, 2015, 29(4): 413–425. DOI: 10.1080/13854046.2015.1043349.
- [10] Larouche E, Tremblay MP, Potvin O, *et al.* Normative data for the Montreal cognitive assessment in middle-aged and elderly Quebec-French people [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2016, 31(7): 819–826. DOI: 10.1093/arclin/acw076.
- [11] Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, *et al.* The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(2): 67–77. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.215.
- [12] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, *et al.* Neuroimaging stan-

- dards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [13] Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, *et al.* Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. *Brain A J Neurol*, 2010, 133(11): 3336. DOI: 10.1093/brain/awq277.
- [14] Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, *et al.* Appropriate use criteria for amyloid pet: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 476-490. DOI: 10.2967/jnumed.113.120618.
- [15] Karow DS, Mcevoy LK, Fennemannotestine C, *et al.* Relative capability of MR Imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease[J]. *Radiology*, 2010, 256(3): 932-942. DOI: 10.1148/radiol.10091402.
- [16] Quaranta D, Gainotti G, Di Giuda D, *et al.* Predicting progression of amnesic MCI: the integration of episodic memory impairment with perfusion spect[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2018, 271: 43-49. DOI: 10.1016/j.psychresns.2017.10.008.
- [17] Prestia A, Caroli A, Wade SK, *et al.* Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(10): 1191-1201. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.12.001.
- [18] Takeda M, Kudo T, Tanaka T, *et al.* Biological markers for diagnosis of MCI and neurodegenerative dementia[J]. *Int Congr*, 2006, 1290: 101-107. DOI: 10.1016/j.ics.2005.12.076.
- [19] 曲艳, 刘萍, 李晓红. 阿尔茨海默病生物学标志物研究进展[J]. *医学与哲学(B)*, 2013, 34(10): 55-57.
Qu Y, Liu P, Li XH. Advances in biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *Med Philos (B)*, 2013, 34(10): 55-57.
- [20] Goodman I, Golden G, Flitman S, *et al.* A multi-center blinded prospective study of urine neural thread protein measurements in patients with suspected Alzheimer's disease[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2007, 8(1): 21-30. DOI: 10.1016/j.jamda.2006.07.002.
- [21] Levy S, Mcconville M, Lazaro GA, *et al.* Competitive ELISA studies of neural thread protein in urine in Alzheimer's disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 21(1): 24-33. DOI: 10.1002/jcla.20159.
- [22] 廖群纷. S100b 蛋白在神经病学中的临床意义[J]. *现代医药卫生*, 2007, 23(14): 2125-2126. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2007.14.058.
- Liao QF. Clinical significance of S100b protein in neurology[J]. *Mod Med Hygiene*, 2007, 23(14): 2125-2126. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2007.14.058.
- [23] Edmonds EC, Mard MC, Edland SD, *et al.* Unmasking the benefits of donepezil *via* psychometrically precise identification of mild cognitive impairment: a secondary analysis of the ADCS vitamin E and donepezil in MCI study[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2018, 4: 11-18. DOI: 10.1016/j.trei.2017.11.001.
- [24] Jack CR Jr, Petersen RC, Grundman M, *et al.* Longitudinal MRI findings from the vitamin E and donepezil treatment study for MCI[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(9): 1285-1295. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.004.
- [25] Cooper C, Li R. A systematic review of treatments for mild cognitive impairment[J]. *Brit J Psychiatry*, 2013, 203(3): 255-264. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.127811.
- [26] Cheng DM, Kong HY, Wei P, *et al.* Vitamin B supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia[J]. *Nutrit Neurosci*, 2014, 19(10): 461-466. DOI: 10.1179/1476830514Y.0000000136.
- [27] Solfrizzi V, Panza F. Mediterranean diet and cognitive decline. A lesson from the whole-diet approach: what challenges lie ahead? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39(2): 283-286. DOI: 10.3233/JAD-130831.
- [28] Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, *et al.* Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39(2): 271-282. DOI: 10.3233/JAD-130830.
- [29] Sofi F, Valecchi D, Bacci D, *et al.* Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(1): 107-117. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x.
- [30] Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, *et al.* Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia[J]. *Neurology*, 2009, 73(5): 356-361. DOI: 10.1212/WNL.0b013e-3181b04ae3.
- [31] Aguirre E, Woods RT, Spector A, *et al.* Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(1): 253-262. DOI: 10.1016/j.arr.2012.07.001.

(编辑: 兆瑞臻)