

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

轻度认知功能障碍向阿尔茨海默病转化的预测研究进展

王 勋, 钟 远

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200233)

【摘 要】 轻度认知功能障碍(MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的认知功能缺损状态, MCI 进展为阿尔茨海默病(AD)的危险性较高, 故 MCI 阶段可能是进行 AD 预防性治疗的最合适阶段, 因而成为研究的焦点。本文就近年来 MCI 向 AD 的转化预测研究做一综述, 主要包括五个方面: 神经心理学测试、生物标志物检查、神经影像学检查、脑电生理学检查及其治疗进展。

【关键词】 轻度认知功能障碍; 阿尔茨海默病; 研究进展

【中图分类号】 R749.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00062

Predictive study of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment

WANG Xun, ZHONG Yuan

(Department of Geriatrics, Affiliated 6th People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Mild cognitive impairment (MCI) has been described as a transitional state between the cognitive changes of normal aging and dementia, which has a higher risk of conversion to Alzheimer's diseases(AD). Therefore, MCI stage may be the most proper time to receive preventive therapy, and it has become the focus of studies. In this paper, we reviewed the recent progress of the neuropsychological testing, biomarker examination, neuroimaging examination, brain electrophysiological examination and treatment in the diagnosis of conversion from mild cognitive impairment to AD.

【Key words】 mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; review

This work was supported by Shanghai Sixth People's Hospital Medical Group Study Foundation and Shanghai Jiaotong University Interdisciplinary Study Foundation of Medicine and Engineer (YG2011MS46)

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指有轻度记忆或认知障碍, 但没有达到痴呆标准的老年人, 总体认知功能保留, 日常生活能力正常, 其病因不能由已知的医学或神经精神状况解释。目前, 国内外尚无统一的MCI诊断标准, 较广泛应用的是1999年Peterson等^[1]确立的诊断标准: (1)以记忆减退为主诉; (2)日常生活活动能力正常; (3)整体认知功能正常; (4)与年龄不相符的记忆减退; (5)不符合痴呆的诊断标准。此后各MCI工作组分别提出了相类似的MCI诊断标准。最新的诊断标准是2011年美国国立卫生研究院发布的关于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)所致轻度认知功能障碍(MCI due to AD)的诊断标准^[2], 该标准包括临床和研究用标准, 其中, 临床标准诊断

要点包括: (1)对认知改变的担忧; (2)一个或多个认知区域的损害; (3)保持日常生活的独立性; (4)没有痴呆。研究用标准需结合生物学标记物进行诊断, 主要包括A β 类标记物及神经元损伤类标记物。

MCI是指介于正常老化与痴呆之间的一种过渡阶段, 其进展为AD的危险性较高, 故MCI阶段可能是进行AD预防性治疗的最适合阶段, 因此MCI的早期诊断和转化预测是开展早期治疗的前提, 也是目前研究的热点和难点。Huang等^[3]根据MCI转化为AD的危险程度分为进展型MCI (progressive mild cognitive impairment, PMCI)和稳定型MCI (stable mild cognitive impairment, SMCI)。PMCI最终将进展为痴呆, 而SMCI在一段时间内病情保持稳定。因此,

收稿日期: 2012-01-11; 修回日期: 2011-03-01

基金项目: 上海市第六人民医院医疗集团科研基金, 上海交通大学医工交叉课题基金(YG2011MS46)

通讯作者: 钟 远, 021-64369181-8446, E-mail: zhongyuan60@yahoo.com.cn

对PMCI的诊断研究,即MCI的转化预测研究,有助于临床上进行早期诊断、早期干预,以延缓病情进展,并期望降低AD的发生率。目前,国内外对MCI的转化预测研究中,由于采用的调查工具、诊断标准、调查人群的差别,其MCI的转化率也不尽相同。一项瑞典随访研究发现,有42%的MCI患者转变为AD,15%MCI转变为其他类型痴呆,41%MCI在平均5.2年间认知功能稳定,MCI转变为AD的年转换率大约为8%^[4]。Ganguli等^[5]对1248例MCI进行10年随访研究发现:2年内有11.1%~16.7%发展为AD,11.1%~21.2%保持MCI状态,33.3%~55.6%恢复正常,10年内27.0%发展为痴呆。虽然各研究中MCI的转化率不同,但都显示出MCI患者是AD的高危人群。本文从神经心理学测试、生物标志物检查、神经影像学检查、脑电生理学检查及治疗这几个方面对MCI早期诊断转化预测进行综述。

1 神经心理学测试

关于神经心理学测试预测MCI向AD转化的效果已有多项报道。有研究认为,AD评定量表认知部分(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)是一种简单有效的筛选工具,可以有效地筛选一年内转化为AD的MCI患者,其预测一年内MCI向AD转化的能力等于或优于神经影像学 and 脑脊液中标志物的预测能力^[6]。一项队列研究对各类神经心理学检查预测MCI患者向AD转化的价值做了分析,发现延迟回忆是预测MCI向AD转化最敏感的指标;而词语记忆测试及错置物任务、特定的非词语记忆任务对预测MCI向AD转化也具有很高的准确度和灵敏度^[7]。Chapman等^[8]通过对43个MCI患者的一项纵向研究分析发现,联合情景记忆、快速执行功能、再认记忆、视觉空间记忆的处理速度、视觉空间场景记忆能非常有效地预测其向AD的转变。这种多元组合的测试手段预测MCI向AD转化的敏感度为86%、特异度为83%。

2 生物标志物检查

脑脊液中的生物标志物目前研究的最多的就是A β 42、总Tau蛋白和磷酸化Tau蛋白。研究发现,已发展为AD的MCI患者的初始脑脊液中总Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白水平均高于正常对照^[9]。另一项最新研究发现,A β 42水平在MCI转化为AD的前5至10年已出现明显下降,90%初始脑脊液中A β 42水平降低的MCI患者将在9到10年内转化为AD^[10]。

AD患者A β 42浓度降低,总Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白浓度升高,而降低的A β 42和升高的磷酸化Tau蛋白更特异性地提示AD的出现,近百项的研究显示脑脊液的这种变化区分正常老人和AD患者的敏感度>85%,而预测MCI转化为AD的敏感度>90%^[11]。

在遗传学方面,目前唯一证实的一个与散发AD发病有关的基因是位于19号染色体上的载脂蛋白E(Apolipoprotein E, ApoE)基因,该基因有三个等位基因(ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4)^[12]。有研究表明ApoE ϵ 4等位基因是MCI的重要危险因素,MCI患者携带ApoE ϵ 4等位基因的频率为32%,明显高于正常人20%的携带频率^[13]。Lane等^[14]经过随机双盲对照试验,研究了1018名MCI患者,发现携带ApoE ϵ 4等位基因的MCI患者具有更高的痴呆发生率,认知功能下降更明显,海马容积也明显缩小。另有研究发现,APOE ϵ 2等位基因能减慢一段时间内日常功能的明显下降,而且与神经心理学测试的表现有关,即携带APOE ϵ 2等位基因可能使MCI患者转化为AD的比率下降,因此,有人认为APOE ϵ 2是AD发病的保护性因素^[15]。

3 神经影像学检查

神经影像学技术为探讨MCI及AD患者的脑结构和功能的改变提供了重要的诊断方法。目前较引起重视的是结构MRI脑影像学技术。研究发现,MCI患者内嗅皮质和海马的萎缩程度介于健康对照和AD患者之间^[16]。有试验根据初始海马体积把MCI患者分为三组,海马体积最小的MCI组三年内转化为AD的比率为55%,明显高于体积最大组的20%。因此,学者认为,初始海马体积是预测转化的有效指标^[17]。有研究发现,MCI患者内侧颞叶结构的萎缩与病情恶化及转化为AD有关^[18-19]。一项Meta分析表明,PMCI比SMCI有更小的左侧海马体积^[20],PMCI患者大脑灰质损失的比SMCI更多,他们显现出海马及海马旁结构容量相对其他部分萎缩的更明显。

正电子发射断层扫描仪(Positron emission tomography, PET)也是目前常用于AD诊断研究的影像学工具,根据其示踪剂不同可反映不同脑结构或功能的改变,常用的示踪剂有18F-FDG和11C-PIB。有研究认为18F-FDG PET技术在PMCI患者与SMCI患者的区分诊断中有一定的应用价值^[21]。一项研究比较了同一组人员的基因指标、脑脊液指标、神经影像学检查、认知检查预测MCI向AD发展的

能力,发现相对于其他检查,18F- FDG PET 和场景记忆能较好的进行预测^[22]。近来由美国匹兹堡大学 Klunk WE 发现的 11C-PIB 显影剂,被称作匹兹堡复合物,该复合物在大脑内能与 A β 蛋白结合,从而显示 A β 斑块沉积的部位。在一项前瞻性研究中,PIB 阳性的 MCI 患者比阴性的患者具有更高的转化率,而且 A β 蛋白的沉积负荷量与转化的时间成反比^[23]。

单光子发射计算机断层摄影 (single photon emission computerized tomography, SPECT) 的原理为通过示踪剂监测脑的血液灌注量而反映大脑各部位功能状态,AD 患者出现内侧颞叶、顶叶后部和额叶低灌注。SPECT 预测 MCI 向 AD 转化的能力有限,通过视觉分析颞顶叶 SPECT 血流量并不能区分哪些 MCI 患者最终会转化为 AD,但通过整体分析预测转化的灵敏度为 41.9%,特异度为 82.3%^[24]。

4 脑电生理学检查

脑电生理学检查对脑功能变化相对敏感、易操作、价格低,在 MCI 的转化预测中有一定的优势。有关脑电改变与认知损害的关系以及在 MCI 的转化预测早期诊断中的价值国内外已有一些研究。有研究认为,增加的 α 波及相对低的 α 波功率是海马萎缩及预测 MCI 向 AD 转化的有效脑电标志^[25]。Missonnier 等^[26]研究了正常老人、MCI、AD 患者三组人员的工作记忆负载下的脑电图参数,发现联合 P200、N200 和 β 值可以有效地预测 MCI 的恶化且区分 PMCI 和 SMCI 的准确性达 90%以上。一项纵向研究发现,PMCI 患者初始事件相关电位中 P300 成分相对于 SMCI 患者出现潜伏期延长和波幅降低。利用 P300 降低的波幅区分 PMCI 和 SMCI 的敏感度约为 80%,特异度约为 70%^[27]。另一项研究认为,综合了 N200 和 P300 波潜伏期及波幅特征的 N2-N3 间峰指数能有效的预测 MCI 的进展^[28]。

5 早期治疗

目前 MCI 的治疗仍处于探索阶段,用于治疗的药物主要包括胆碱酯酶抑制剂 (Cholinesterase inhibitor, ChEI)、抗谷氨酸能药物、钙通道阻滞剂、促神经细胞代谢剂、抗氧化剂、非类固醇类抗炎剂、激素替代疗法等。目前研究的热点集中于 ChEI 是否可以延缓 MCI 患者向 AD 的转换。在 ChEI 类药物能否有效延迟 MCI 进展为 AD 方面,存在相反的两种结论:有研究认为在 MCI 早期阶段应用 ChEI 类药物治疗可在一定程度上改善 MCI 患者的症状和延长其进展为 AD 的时间,随机控制试验显示 ChEI 类

药物对延迟 MCI 患者转化为 AD 有一定的效果^[29];也有研究认为 ChEI 类药物并不能延迟 MCI 进展为 AD^[30]。关于其他类药物是否能延迟 MCI 转化为 AD 还需要进一步的研究。总体而言,在 MCI 治疗研究中所运用的方法和手段,大多是借鉴了 AD 的治疗措施,研制出防止 MCI 患者进展成为 AD 的药物将成为研究的热点。

6 总 结

关于 MCI 转化为 AD 的研究已经有了一定的进展,神经心理学、生物标志物、神经影像学及脑电生理学检查对 MCI 转化为 AD 有一定的预测性。显而易见,该领域缺乏敏感而特异的指标,找出更敏感更特异的诊断预测方法是今后关于 MCI 研究的重要方向之一,多种检测方法联合应用也不失为提高预测能力的有效手段。总之,在 AD 诊疗过程中,MCI 可能是最适宜进行干预的阶段,故对 MCI 诊断治疗进行深入的研究可为最终延缓、甚至阻止 AD 的发生提供可能性。

【参考文献】

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, *et al.* Mild cognitive impairment:clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303-308.
- [2] 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.
- [3] Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, *et al.* Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment[J]. Neuroimage, 2003, 19(3): 1137-1144.
- [4] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, *et al.* Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(3): 228-234.
- [5] Ganguli M, Dodge HH, Shen C, *et al.* Mild cognitive impairment:amnestic type: an epidemiologic study[J]. Neurology, 2004, 63(1): 115-121.
- [6] Llano DA, Laforet G, Devanarayan V. Derivation of a new ADAS-cog composite using tree-based multivariate analysis: prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2011, 25(1): 73-84.
- [7] Lehrner J, Gufner R, Guttman G, *et al.* Annual conversion to Alzheimer disease among patients with memory complaints

- attending an outpatient memory clinic: the influence of amnesic mild cognitive impairment and the predictive value of neuropsychological testing[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2005, 117(18): 629-635.
- [8] Chapman RM, Mapstone M, McCrary JW, *et al.* Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2011, 33(2): 187-199.
- [9] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapiak-Czajka M, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(4): 403-413.
- [10] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, *et al.* Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of Tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(1): 98-106.
- [11] Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, *et al.* Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2010, 32(3): 216-222.
- [12] Avramopoulos D. Genetics of Alzheimer's disease: recent advances[J]. *Genome Med*, 2009, 1(3): 34.
- [13] Brainerd CJ, Reyna VF, Petersen RC, *et al.* Is the apolipoprotein E genotype a biomarker for mild cognitive impairment? Findings from a nationally representative study[J]. *Neuropsychology*, 2011, 25(6): 679-689.
- [14] Lane R, Feldman HH, Meyer J, *et al.* Synergistic effect of apolipoprotein E epsilon4 and butyrylcholinesterase K-variant on progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(4): 289-298.
- [15] Bonner-Jackson A, Okonkwo O, Tremont G. Apolipoprotein E epsilon2 and functional decline in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011(Epub ahead of print).
- [16] Fennema-Notestine C, Hagler DJ Jr, McEvoy L, *et al.* Structural MRI biomarkers for preclinical and mild Alzheimer's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(10): 3238-3253.
- [17] Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, *et al.* Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2007, 68(19): 1588-1595.
- [18] Apostolova LG, Mosconi L, Thompson PM. Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(7): 1077-1088.
- [19] Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, *et al.* Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2007, 68(11): 828-836.
- [20] Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, *et al.* Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a META-analysis of VBM studies[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(10): 1733-1741.
- [21] Defrancesco M, Schocke M, Messner HJ, *et al.* Conversion from MCI (Mild Cognitive Impairment) to Alzheimer's disease: diagnostic options and predictors[J]. *Neuropsychiatr*, 2010, 24(2): 88-98.
- [22] Landau SM, Harvey D, Madison CM, *et al.* Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2010, 75(3): 230-238.
- [23] Okello A, Koivunen J, Edison P, *et al.* Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study[J]. *Neurology*, 2009, 73(10): 754-760.
- [24] Farid K, Volpe-Gillot L, Caillat-Vigneron N. Perfusion brain SPECT and Alzheimer disease[J]. *Presse Med*, 2010, 39(11): 1127-1131.
- [25] Moretti DV, Pievani M, Geroldi C, *et al.* Increasing hippocampal atrophy and cerebrovascular damage is differently associated with functional cortical coupling in MCI patients[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2009, 23(4): 323-332.
- [26] Missonnier P, Deiber MP, Gold G, *et al.* Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment[J]. *Neuroscience*, 2007, 150(2): 346-356.
- [27] Bennys K, Rondouin G, Benattar E, *et al.* Can event-related potential predict the progression of mild cognitive impairment[J]? *Clin Neurophysiol*, 2011, 28(6): 625-632.
- [28] Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, *et al.* Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(7): 1322-1326.
- [29] Feldman HH, Ferris S, Winblad B, *et al.* Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(6): 501-512.
- [30] Winblad B, Gauthier S, Scinto L, *et al.* Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2008, 70(22): 2024-2035.

(编辑: 王雪萍)