

- 26 Ferguson HE, Kulkarni A, Lehmann GM, et al. Electrophilic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands have potent anti-fibrotic effects in human lung fibroblasts [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 41(6): 722-730.
- 27 Milam JE, Keshamouni VG, Phan SH, et al. PPAR-gamma agonists inhibit profibrotic phenotypes in human lung fibroblasts and bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(5): L891-L901.
- 28 Aoki Y, Maeno T, Aoyagi K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, suppresses Bleomycin-induced acute lung injury and fibrosis [J]. Respiration, 2009, 77(3): 311-319.
- 29 Nisbet RE, Bland JM, Kleinhenz DJ, et al. Rosiglitazone attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in a mouse model [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(4): 482-490.
- [收稿日期 2011-05-08][本文编辑 谭毅 蓝斯琪]

新进展综述

轻度认知功能障碍早期诊断与治疗进展

莫颖敏(综述), 韩敏(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院神经内科干部病区

作者简介: 莫颖敏(1970-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病及老年神经系统疾病诊治。E-mail: moyingmin@163.com

通讯作者: 韩敏(1959-), 男, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 神经系统疾病诊治。E-mail: Hanmin26@163.com

[摘要] 轻度认知功能障碍是介于正常老化和痴呆之间的一种过渡状态, 是老年性痴呆的高危人群, 对其进行早期诊断和早期干预是防治痴呆的关键。近年来轻度认知功能障碍的神经影像学及神经生物学研究取得了新的进展, 现综述如下。

[关键词] 轻度认知功能障碍; 痴呆; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 749.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)09-0895-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.09.36

Progress in early diagnosis and treatment of mild cognitive impairment MO Ying-min, HAN Min. Department of Cadre Ward of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Mild cognitive impairment (MCI) is a transition state between normal aging and dementia. It is a high-risk group of Alzheimer disease (AD), so the early diagnosis and early intervention is the key to prevention of dementia. In recent years, neural imaging and neural biology research of MCI have made good progress.

[Key words] Mild cognitive impairment; Dementia; Diagnosis; Treatment

随着人口的老龄化, 老年性痴呆, 又称阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的发病率正呈快速增加趋势, 已成为世界性的严重公共健康问题。AD 是慢性进展性中枢神经系统变性导致的痴呆, 是目前为止单病因导致老年期痴呆最常见和最主要的原因, 临床表现以缓慢出现并逐渐进展的记忆障碍、认知障碍、精神行为异常及日常生活能力下降为特征。鉴于其不可逆转的病理过程及严重的临床后果, 早期诊断并干预已成为防治 AD 的关键。轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 已被认为是 AD 的临床前期, 目前的研究热点已转移到 MCI 的早期诊断和早期治疗方面。

1 MCI 的定义及分型

MCI 这一概念由 Petersen^[1] 于 1999 年提出, 是指有轻度记忆或认知障碍, 但未达到痴呆诊断标准的老年人, 其总体认知功能保留, 日常生活能力正常, 但其病因不能由已知的医学或神经精神病理状况解释。早期的 MCI 概念仅指记忆损害, 以后发现也可有语言、注意和视空间障碍。MCI 是一组高度异质性的疾病, 患者的病因、临床表现及影像学特征和最后的转归都存在多样性。Petersen 等^[2] 将其分为三个亚型: (1) 遗忘型 MCI (amnestic MCI, a-MCI), 以记忆损伤为主, 多可进展为 AD; (2) 复合型 MCI (multiple-domain MCI, md-MCI), 除记忆力受累外,

尚有其他认知领域损害(如语言流畅性、注意力、视空间及执行功能损害等),有可能进展为AD,也可能发展为血管性痴呆,或是症状保持长期稳定;(3)单一型MCI,即非记忆领域内单一功能损害型MCI(single-domain non-memory MCI, sd-MCI),如单纯语言障碍、注意力减退、执行功能障碍等,前者很可能发展为原发性进行性失语,后者则进展为额颞叶痴呆(Pick's disease)或路易体痴呆。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),其中PMCI很大一部分属于a-MCI。MCI患者在一定程度上可成为预测AD是否发生的最适群体,尤其对PMCI的诊断有助于临床上进行早期干预治疗以及延缓病情进展,并最终预防和减少AD的发生。

2 MCI的诊断标准

MCI的诊断目前国内外尚无统一标准,使用最广泛的是Petersen^[1]提出的诊断标准:(1)存在由患者自己、家属或知情人提供的记忆障碍主诉;(2)Blessed日常行为量表评分<4分;(3)Hachinski缺血指数量表评分<4分;(4)简易精神状态检查(MMSE)评分24~27分;(5)与年龄不相符的记忆缺陷,临床记忆量表(CMS)评分低于正常值1.5标准差;(6)除外痴呆或任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患。美国神经病学学会及中国防治认知功能障碍专家组也分别提出了自己的标准^[4,5]。

3 MCI的流行病学状况

3.1 患病率 由于诊断标准及调查工具、调查人群不同,各家报道结果存在差异。Logsdon等^[6]报道芬兰60~76岁老年人群中MCI患病率为6.5%,Ravaglia等^[7]调查了意大利一个自治市1 016例65岁以上居民,MCI患病率为7.7%,我国汤哲等^[8]参照Petersen标准诊断,抽样调查了北京城乡社区60岁以上老人1 865例,标准化患病率为8.19%。

3.2 MCI的转归 MCI患者发生AD的风险较普通人显著增高,每年约有10%~15%的MCI转化为临床AD,而正常老年人群仅为1%~2%^[1]。Ganguli等^[9]对1 248例MCI进行10年随访研究发现,2年内有11.1%~16.7%发展为AD,5%发展为其他类型的痴呆,11.1%~21.2%保持MCI,33.3%~55.6%恢复正常,10年内27%发展为痴呆。这表明并非所有MCI都会发展为AD。究竟哪些MCI患者将会发展为AD是当前最急需解决的重要问题。

3.3 MCI的相关危险因素 流行病学调查发现,增

万方数据

龄、高血压、心脏病、高脂血症、糖尿病、颈动脉疾病、短暂性脑缺血发作、脑卒中、ApoEε4多态性等位基因是MCI的重要危险因素,其中增龄、高血压、ApoEε4多态性等位基因是MCI的独立危险因素,而受教育程度高则可能是MCI的保护因素^[10]。

4 MCI的筛查评估工具

既往筛查MCI大多借用痴呆或其他认知功能筛查量表,使用最多的是简易智能精神状态检查(mini mental status examination, MMSE)量表,但其对MCI的敏感性、特异性差,MCI的检出率低。近年来出现了一种MCI的专用测查工具,即蒙特利尔认知评估量表(the montreal cognitive assessment, MoCA)。它是由加拿大的Nasreddine等^[11]根据临床经验并参考MMSE而制定的。MoCA测试的认知领域不仅包括了MMSE所评定的内容,还重视空间、抽象思维等MMSE没有涉及的内容,由12道题组成,共30个单项,总分30分,≥26分为认知正常,若受教育年限≤12年,分界值为25分。目前国外主要用于筛查有轻度认知功能缺损主诉、MMSE评分在正常范围的老年人。MoCA量表对于MCI患者有很好的敏感性和特异性^[12],但目前国内仅少数几个大城市开始使用。

5 MCI的神经影像技术诊断新进展

神经影像技术对MCI的早期诊断和预测正发挥越来越大的作用。

5.1 结构影像学改变 采用MRI技术测量大脑内侧结构如颞叶、海马及脑室等对MCI诊断有一定帮助。研究表明^[13],海马萎缩越明显,MCI向AD转化率越高。Csernansky等^[14]观察发现,左侧海马外侧带(相当于CA1带)的内部变形是非痴呆老人发生AD型痴呆(DAT)的早期预测因素。Devanand等^[15]用MRI对139例MCI患者的海马和内嗅皮层测定随访5年的研究表明,海马和内嗅皮层的体积越小,MCI转化为AD的危险性就越大,将海马和内嗅皮层MRI测定、年龄、认知损害的类型相结合,对预测MCI向AD转化具有较高的准确度。

5.2 功能影像学改变 功能影像学对MCI甚至MCI的更早期阶段患者进行筛查比结构影像学更敏感;在对MCI患者的诊断及其干预治疗的评估方面也较结构影像学价值更大。临床上较常用的有fMRI、MRS、PET、SPECT等。关于记忆过程中脑功能激活的fMRI的研究^[16]表明:熟悉刺激出现可以使海马功能泛化激活,用fMRI可以检测海马功能泛化激活损害,而海马泛化损害可能是有海马萎缩的行

为学标记和以后出现记忆损害危险的早期标记。采用氢质子磁共振波谱(H-MRS)成像技术,可动态检测脑组织中对脑功能至关重要的多种脑代谢物,如N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、谷氨酸(Glu)、三胺甲(TMA)、肌酐(Cr)、肌醇(MI)等,大多数研究发现MCI病人的大脑半球脑组织存在广泛的NAA含量减少,MI含量增加。还有临床试验^[17]显示,MCI和轻度AD患者的MMSE评分与两侧海马体积及NAA/Cr明显正相关,且轻度AD组的MMSE评分与右NAA/MI明显正相关;NAA/Cr与海马体积明显正相关。表明海马体积与NAA/Cr、NAA/MI能反映MCI和轻度AD病人的认知状态和认知障碍程度,且NAA/Cr能反映海马萎缩程度。Drzezga等^[18]用PET对MCI患者的随访研究表明,前额皮质脑葡萄糖代谢率(rCMRglc)相对减低与MCI转化为AD直接相关。SPECT可测定局部脑血流(rCBF),国外多数报道认为,MCI存在血流减低区,分别位于顶叶、扣带回后部以及楔前叶、海马及海马旁回^[3]。Huang^[3]对82例MCI患者进行为期2年的随访研究,其中28例转化为AD,54例保持稳定状态,依此将MCI分为进展型(PMCI)和稳定型(SMCI)。PMCI组顶叶血流灌注减低,前额叶皮层血流灌注则相对增高,单一采用SPECT或认知功能障碍指标作为诊断指数,预测MCI向AD转化的ROC曲线下面积均可达75%~77%,两者结合则可达82%~84%,将SPECT与认知功能检查相结合可预测MCI向AD转化。

6 MCI的神经生物学改变

6.1 $A\beta$ 是AD患者老年斑的主要成分, $A\beta$ 和Tau蛋白是检测MCI和AD患者及监测MCI进展的重要指标。Hampel等^[19]的研究结果显示,MCI组脑脊液Tau蛋白含量增高而 $A\beta_{1-42}$ 浓度降低,这两个标记物在鉴别PMCI的诊断符合率都相当高, $A\beta_{1-42}$ 的敏感度为59%,特异度为100%;而脑脊液Tau蛋白的敏感度为83%,特异度为90%。

6.2 在遗传学改变方面,Caselli等^[20]研究表明,MCI患者中存在载脂蛋白E基因时进展为痴呆的危险性增加。Weiner等^[21]对1018例MCI患者进行研究,464例检查出载脂蛋白E及胆碱酯酶阳性。载脂蛋白E的存在可能使MCI患者具有更高的痴呆发生率。遗传学方法有可能为早期诊断MCI提供一种新的手段。

7 MCI的治疗进展

目前MCI的治疗基本上都是参照痴呆的治疗
万方数据

策略。已被验证有效并广泛使用治疗MCI和AD的药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI);可能有效的药物包括抗谷氨酸能药物、改善脑部血液循环及促进脑细胞代谢的药物、抗氧化剂和非类固醇类抗炎药;激素替代疗法仍存在争议。今后认知障碍的治疗方向将针对神经病理和病理生理学的各个环节,包括减少 $A\beta$ 的生成和积聚、阻断Tau蛋白异常磷酸化、提高神经细胞的可塑性、免疫及基因治疗等。

7.1 减少 $A\beta$ 的生成和积聚 如 β -分泌酶抑制剂和 γ -分泌酶抑制剂;增加 $A\beta$ 降解药物,如胰岛素受体增敏剂罗格列酮;降低 $A\beta$ 寡聚体聚集、抑制 $A\beta$ 沉积药剂如免疫治疗药物、疫苗、金属螯合物等。Ye等^[22]的研究表明:载脂蛋白E4(ApoE4)是通过受体相关蛋白(LRP)通路和区域相互作用而调整APP加工处理和 $A\beta$ 形成量,这个发现揭示了ApoE4与AD发病高危相关的原因,这可能也提示ApoE4可以作为药物治疗的一个潜在的靶点。

7.2 阻断Tau蛋白异常磷酸化 细胞周期素依赖性激酶-5(Cyclin-dependent Kinase-5,CDK5)参与了AD患者的Tau蛋白病理学改变。有资料表明,CDK5的免疫反应性在神经纤维缠结(neurofibril tangle,NFT)形成早期阶段比成熟阶段要强烈,表明CDK5可能在NFT的形成过程中起了重要作用。

7.3 提高神经细胞的可塑性 神经细胞的可塑性是维持学习和记忆功能的生物学基础。神经生长因子(nerve growth factor,NGF)通过控制神经传递、连接以及轴突新生来调节神经细胞的可塑性,可改善基底前脑梗死大鼠的学习和记忆障碍问题。Capsoni等^[23]通过敲除小鼠的NG基因制成抗-NGF转基因小鼠模型(AD1lmice)类似于AD的进行性神经变性表型;其神经变性在很大程度上可被通过嗅觉通路进入的NGF所逆转。

7.4 免疫治疗 Schenk等^[24]研究表明,APP转基因小鼠的 $A\beta$ 免疫治疗不但能阻止甚至逆转大脑淀粉样蛋白斑的病理学进展,还能促进其认知功能的改善,可以预防MCI的进展及AD的发生,但可能出现免疫反应所致的脑部炎症及中风等副作用。 $A\beta$ 肽免疫交联物和单克隆抗体的应用是今后免疫治疗研究的热点和方向,因为两者为被动免疫,克服了传统主动免疫因剂量过多所致上述副作用,但可能需用较大的剂量和较长的疗程。

7.5 基因治疗 基因治疗主要是通过高度特异的限制方式促使大多数易受累脑区的神经生长因子(NGF)释放增加,例如以修饰后的成纤维细胞为载

体,将分泌性 NGF 移植入患者的基底前脑。基因治疗是一种很有前景的治疗方法,但临床应用还有待进一步研究。

总之,MCI 是 AD 的前驱状态,向痴呆的转化率较高,且有明显异质性,近年来神经影像学及生物学技术的发展,使我们对其进行早期诊断早期干预成为可能。淀粉样变、Tau 蛋白异常磷酸化、氧化损伤是治疗 MCI/AD 的主要逆转目标,今后的更多的治疗策略源自对疾病的分子病理学和病理生理学的更进一步认识。

参考文献

- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2001, 58(12): 1985-1992.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 183-194.
- 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.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2001, 56(9): 1133-1142.
- 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]. 中华老年医学杂志, 2006, 25(7): 485-487.
- Logsdon RG, McCurry SM, Teri L. Evidence-Based Interventions to Improve Quality of Life for Individuals with Dementia[J]. Alzheimers care today, 2007, 8(4): 309-318.
- Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population[J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 56(1): 51-58.
- 汤哲, 张欣卿, 吴晓光, 等. 北京城乡老年人轻度认知障碍患病率调查[J]. 中国心理卫生杂志, 2007, 21(2): 116-118.
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study[J]. Neurology, 2004, 63(1): 115-121.
- 戈改真, 汤哲, 马丽娜. 老年轻度认知功能障碍的相关因素研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(13): 1718-1720.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- 温洪波, 张振馨, 牛富生, 等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(1): 36-39.
- Allain H, Bentué-Ferrer D, Akwa Y. Mild cognitive impairment: a treatment at last? [J]. Lancet Neurol, 2004, 3(11): 643.
- Csernansky JG, Wang L, Swank J, et al. Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly[J]. Neuroimage, 2005, 25(3): 783-792.
- 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.
- Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(23): 8299-8302.
- 丁萍, 魏文石, 嵇鸣, 等. 轻度认知障碍和轻度 Alzheimer 病海马体积和 ¹H-MRS 对比研究[J]. 实用放射学杂志, 2008, 24(10): 1313-1316, 1323.
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(8): 1104-1113.
- Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, et al. Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment[J]. Mol Psychiatry, 2004, 9(7): 705-710.
- Caselli RJ, Reiman EM, Locke DE, et al. Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein E epsilon4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2007, 64(9): 1306-1311.
- Weiner MF, de la Plata CM, Fields BA, et al. Brain MRI, apolipoprotein E genotype, and plasma homocysteine in American Indian Alzheimer disease patients and Indian controls[J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6(1): 52-58.
- Ye S, Huang Y, Müllendorff K, et al. Apolipoprotein (apo) E4 enhances amyloid beta peptide production in cultured neuronal cells: apoE structure as a potential therapeutic target[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(51): 18700-18705.
- Capsoni S, Giannotta S, Cattaneo A. Nerve growth factor and galantamine ameliorate early signs of neurodegeneration in anti-nerve growth factor mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(19): 12432-12437.
- Schenk D, Hagen M, Seubert P. Current progress in beta-amyloid immunotherapy[J]. Curr Opin Immunol, 2004, 16(5): 599-606.

[收稿日期 2011-02-09][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]