

阿尔茨海默病临床前期研究进展

孙 宇 王晓妮 盛 灿 李瑜霞 李红艳 赵倩华 韩 璎

摘 要 随着对阿尔茨海默病的生物学标志物的深入研究,目前 AD 的临床生物学诊断已经前移到临床前期,在该阶段既存在 AD 生物学标志物证据,又可以存在主观认知下降(subjective cognitive decline,SCD),对于 SCD 的深入研究,可以为临床超早期诊治 AD 打开有效的“时间窗”。本文就 AD 临床前期 SCD 的概念,神经心理学检查在 SCD 中的研究进展,SCD 的生物学标志物研究进展和临床前期的干预策略这几方面做一综述。

关键词 阿尔茨海默病临床前期 主观认知下降 生物学标志物

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.043

一、AD 临床前期 SCD 概念

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的临床生物学诊断已经前移到了临床前期^[1-3]。虽然在临床前期识别主要依赖生物学标志物证据,但是可以存在主观认知下降(subjective cognitive decline,SCD),许多研究已证实 SCD 是 AD 明确的危险因素,对于 SCD 的深入研究,有可能为临床超早期诊治 AD 打开有效的“时间窗”^[3-5]。

美国国立老化研究院和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA)将 AD 临床前期分为 3 个阶段。其中第 3 阶段^[3,6],既有 AD 相关的生物学标志物证据,又有轻微的认知下降,但却没有达到轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的客观损害程度,这个阶段将是深入研究 AD 的最好切入点。但是迄今为止有关 SCD 的研究在入选年龄、评价手段等方面存在诸多差异,很难相互之间进行比较。目前迫切需要一个国际统一的 AD 临床前期 SCD 定义,以便更好地筛选对预测早期 AD 有价值的 SCD 患者。2014 年主观认知下降概念启动组(SCD initiative, SCD-I)提出的 AD 临床前期 SCD 概念框架解决了 SCD 的诊断问题^[4]。首先,概念框架认为 SCD 包含两层含义:(1)主观性,强调认知下降是患者自身的感受,客观认知

检查结果在正常范围内,目前临床常用的神经心理学检查仅仅可以排除 MCI 和 AD。(2)承认 SCD 的异质性。概念框架还完善了对 AD 临床前期 SCD 重要临床特征和其他伴随症状的描述,提出今后的研究应收集这些关键信息,包括发病年龄、起病缓急、症状波动性、旁证、伴发症状、共病等。概念框架特别强调 SCD 作为 AD 临床前期最早应出现的认知下降特征(即 SCD 叠加):记忆下降为患者主要认知感受(既往有人称之为主观记忆主诉)、5 年内起病、起病年龄 ≥ 60 岁、对认知的下降感到担忧、主观感觉较同年龄组认知表现差;如具备下列条件,将增加 SCD 的特异性:有知情者证实、伴有 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因、AD 病理生理相关的生物学标志物阳性等^[4]。SCD 是否会进展为 AD 痴呆,还需要临床长期的纵向随访。

以往的研究表明,SCD 患者可有 AD 生物学标志物证据,且这类患者较 AD 生物学标志物阴性者更易进展为 AD,因此强调 SCD 作为 AD 临床前期认知下降表现的特点,充分体现了概念框架的科研及临床应用价值^[7,8]。

二、AD 临床前期 SCD 的神经心理学检查研究进展

神经心理学检查在临床诊断 AD 和 MCI 中应用广泛,但是由于 SCD 主观症状表现突出,客观认知损害尚未达到 MCI 诊断标准,因此使用常规的标准化神经心理学量表很难检测到认知下降证据。回顾大量有关 SCD 的研究可以发现,SCD 入选标准并不统一,其中缺乏针对 SCD 敏感的量表是主要原因之一。目前区分 SCD 和正常者的量表有瑞典哥德堡大学萨尔格学院主观认知评价量表(sahlgrenska academy self-reported cognitive impairment questionnaire,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30970823,31371007);北京市科委首都市民健康培育项目(Z131100006813022)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(孙宇、王晓妮、盛灿、李瑜霞、李红艳、韩璎);200040 上海,复旦大学附属华山医院(赵倩华)

通讯作者:韩璎,电子信箱:13621011941@163.com

SASCI-Q), 主要评价日常认知能力, 目前仅限于科研使用^[9]; 区分 SCD、遗忘型 MCI 和 AD 的量表有记忆改变量表(M@T), 主要围绕记忆问题而设计的量表在筛选早期 AD 方面比 MMSE 更加敏感和特异, 但相对总体能力评价不够全面^[10]; 仅涉及知情者的老年人认知下降知情者评价量表(informant questionnaire on cognitive decline in the elderly, IQCODE) 可以一定程度上区分 AD、MCI、SCD 和正常者, 在针对 SCD 研究中作为辅助量表应用较为广泛^[11, 12]; 还有在此基础上加上了主观评价的改良版 IQCODE-SR, 提示有预测进展性认知下降的可能性^[13]; 此外, 同时涵盖 SCD 和知情者的主观认知下降量表(subjective cognitive decline questionnaire, SCD-Q) 能够较好的区分 SCD 和正常者, 从患者自身和知情者两个视角来更好证实主观认知和客观认知的损害的不同^[14]。但以上量表未能广泛应用于临床工作, 一方面因为 SCD 的高度异质性要求量表在以下方面进行多元化评估, 包括主观反映的认知下降在不同认知领域的下降程度、总体认知能力评价、焦虑及抑郁状态评价和性格特点评价, 另一方面没有大样本多中心研究建立不同地区与人群的标准化常模。

三、AD 临床前期 SCD 生物学标志物研究进展

目前, AD 相关的生物学标志物包括脑脊液中 β 淀粉样蛋白(amyloid-beta 42, A β 42) 减少, tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白增多等; 影像学方面, 通过正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET) 显示老年斑沉积区域的示踪剂高滞留, 18 氟标记脱氧葡萄糖-PET(18 fluorodeoxyglucose-PET, FDG-PET) 显示颞顶叶局部糖代谢减低, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 显示海马结构萎缩等^[15]。通过现有研究手段在 SCD 人群中找到 AD 的生物学标志物从而发现 AD 临床前期的 SCD, 是目前主要的研究趋势。

1. APOE ϵ 4 与 SCD 的相关研究: 早期纵向研究发现, 具有 SCD 的老年人进展为 AD 的比例极高。在一项大样本纵向研究中发现基线期 SCD 在将近 7 年的随访中有部分转化为 MCI, 且转化者与基线期年龄较大和 APOE ϵ 4 阳性有相关性, 同时对被试的知情者进行随访调查可以发现, SCD 比知情者的观察能够更早更准确的预测转化 MCI, SCD 转化为 MCI 的风险是无 SCD 的正常者的 4 倍^[16, 17]。有研究显示同样携带有 APOE ϵ 4 的 SCD 患者与无 SCD 者相比, 表现出情景记忆的明显下降和海马体积减小, SCD 的出现提示

AD 临床前期的最后阶段已经开始^[8]。虽然目前 APOE ϵ 4 还不能独立的作为 AD 诊断的生物学标志物, 仅是危险因素, 但是多种危险因素结合, 可以提高 AD 临床前期 SCD 的特异性^[4]。

2. A β 沉积在 SCD 中的研究: 在一项队列研究中发现, SCD 中有 52% 具有脑脊液 A β 42 减少和 tau 蛋白增多, 而在遗忘型 MCI 中这一比例达到 79%, 且两组人群中均可发现: 具有脑脊液改变的受试者其携带有 APOE ϵ 4 的比例明显增高。对其进行 3 年随访, 发现具有 AD 相关脑脊液改变的遗忘型 MCI 中 51% 进展为 AD, 而 SCD 则无人进展为 AD。这从另一角度说明即使脑脊液已经出现 AD 相关病理改变, SCD 进展为 AD 痴呆前仍有很长一段时间, 为进行早期干预提供了时间窗^[3, 6]。还有研究发现在 SCD 阶段, 认知表现主要与脑脊液中 A β 42 水平呈正相关, 即随着 A β 42 的减少, 认知表现逐渐下降, 说明 SCD 与 AD 具有相同的生物学标志物特征, 只是改变程度不同, 对于其纵向研究, 有预示转化的意义^[18, 19]。PiB 示踪剂-PET 显示 SCD 与右内前额皮质、前扣带回、右楔前叶、后扣带回的 PiB 摄取率增高有显著相关性, 提示 SCD 与该区域的 A β 沉积有关^[20]。

3. 结构影像学在 SCD 中的研究: 海马作为内侧颞叶记忆系统的一部分, 是最早被 AD 病理所影响的区域之一, 在许多对 MCI 转化为 AD 的研究中, 海马萎缩程度与 AD 患者的记忆力下降显著相关。目前, 结构 MRI(structural MRI, sMRI) 主要用于测量患者皮质的体积和厚度^[21]。SCD 与健康对照组相比, 海马和内嗅皮质体积减小, 内侧颞叶萎缩程度增大, 内侧颞叶、额顶叶和海马旁回的灰质密度减低。同一团队还报道了 SCD 与 MCI 和 AD 患者在内侧颞叶灰质密度的减低和白质连接的改变有相似的表现, 在视觉对比敏感度的改变具有相似性, 为其作为 AD 临床前期带来了支持性证据^[22, 23]。最近一项研究将 AD 患者的 MRI 图像通过支持向量机分类器技术提取出相应的灰质萎缩模式并应用于 SCD 组, 发现存在相似的 AD 灰质萎缩模式, 且情景记忆下降程度与灰质萎缩模式关系密切, 更进一步说明了 SCD 与 AD 的相关性。SCD 与早期的白质高信号改变也有相关性^[24]。在一项针对平均年龄 > 75 岁的老年人进行 12 年随访的研究中发现, SCD 组基线期的白质高信号越明显, 在随访中即刻和延迟回忆表现下降得越迅速。

4. 功能影像学在 SCD 中的研究: 结构 MRI 作为神经元缺失的标记手段在神经元损伤的较晚阶段才

有所体现,而早期发生的神经元和突触功能异常,则可以通过 FDG - PET 和功能 MRI (functional MRI, fMRI) 来评价。早在 2004 年 Greicius 等就发现 AD 患者中默认网络连接的改变先于脑结构改变,同样的结果在 MCI 患者中也有发现。Mosconi 等的研究发现,SCD 与无 SCD 组相比,在海马旁回、双侧内侧颞叶、左侧的顶下小叶、额下小叶和丘脑,右侧壳核有明显的代谢速率减低,其中海马旁回改变最显著,减少了 18%。还有类似研究显示 SCD 组在右侧楔前叶出现低代谢,且经过 35 个月随访发现情景记忆表现的下降与基线期右楔前叶代谢减低有密切关系,而在右内侧颞叶区发现糖代谢增高,可能提示此时存在一定的代偿机制,这些区域与 AD 典型的萎缩区域相似,说明在大脑结构改变之前代谢的改变就已经出现。在应用任务态 fMRI 研究中 SCD 组与 MCI 组相比,在右侧海马旁回和楔前叶默认网络连接增加,但是与正常对照组相比在右海马旁回区有连接减低,而 MCI 组在右侧海马区、海马旁回、楔前叶和丘脑比正常组都有减低。在正常完成情景记忆回忆任务的同时显示 SCD 组与正常对照组相比在右侧海马区有激活减少,但是在右背外侧前额叶皮质区有激活增强。在 SCD 组进行分离注意力任务中发现左侧颞叶内侧,双侧丘脑、后扣带回和尾状核有激活增强,与 AD 患者在分离注意力任务中的激活区域相似,这些结果说明 SCD 的功能改变与 AD 病理具有相关性。

四、AD 临床前期预防与干预策略

鉴于上述研究提示在 AD 临床前期 SCD 阶段的大脑内尚存在部分功能代偿,所以应积极针对 AD 临床前期 SCD 患者进行干预,以此来延缓临床症状进展。预防策略之一就是要加强“脑储备”和“认知储备”。“脑储备”即人类大脑本身的功能机制,可以对抗 AD 病理引起的损害,原因可能是存在大量的突触、健全的神经元和足够的神经基质;“认知储备”即针对逐渐渗入的病理改变,脑网络和认知策略进行相应改变的能力。强大的脑与认知储备可以和认知训练一样,提高脑可塑性。有研究发现 SCD 组经过数月的短期训练后大脑联系皮质(cerebral association cortices)灰质体积增加,且 SCD 组海马体积变化的个体差异与训练后词汇回忆提高相关,为 SCD 患者认知干预提供了神经解剖学支持,证实进行早期认知训练可以获益。

五、展 望

随着对 AD 认识的普及和重视,越来越多的 SCD

患者来到医院记忆门诊就诊,临床医师应提高警惕,首先进行简便易行的神经心理学检查,对于那些简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)分数在常模界值上且听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)的延迟记忆分数 ≤ 6 的 SCD 患者,应当引起足够关注,注意长期随访,争取做到早期发现,及时干预。随着对 SCD 研究的不断进展,笔者期望通过神经心理学检查临床识别 SCD 患者,然后综合采用多种影像学 and 生物学手段来分析 SCD 患者,探讨各种 AD 生物学标志物的优劣和互补作用,才能更好地预测 SCD 患者向 AD 的转化。2014 年的 SCD 概念性框架的提出,尤其引入了 SCD 叠加概念,使得 SCD 特异性有所增强,并强调了生物学标志物的重要地位,方便今后对于 AD 临床前期 SCD 的大样本多中心研究,以及找出 AD 治疗最佳时间窗,为延缓 AD 的发生与发展带来希望。

参考文献

- 1 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon[J]. The Lancet Neurology, 2010, 9 (11): 1118 - 1127
- 2 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG - 2 criteria[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13 (6): 614 - 629
- 3 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]. Alzheimer's & Dementia, 2011, 7 (3): 280 - 292
- 4 Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, *et al.* A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & Dementia, 2014, 10 (6): 844 - 52
- 5 Sperling RA, Jack CR, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage[J]. Sci Transl Med, 2011, 3 (111): 111 - 133
- 6 韩璁. 解读 NIA - AA 新理解对于阿尔茨海默病的二级预防理念影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43 (8): 1 - 3
- 7 Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, *et al.* Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. The Lancet Neurology, 2013, 12 (2): 207 - 216
- 8 Jack CR, Albert MS, Knopman DS, *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & Dementia, 2011, 7 (3): 257 - 262
- 9 Eckerström M, Skoogh J, Rolstad S, *et al.* Sahlgrenska Academy Self - reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI - Q) - a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls [J]. International Psychogeriatrics, 2012, 25 (3): 420 - 430

(下转第 158 页)

- 7 Alzheimer A. Ober eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters [J]. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1911, 4; 356 – 385
- 8 Neary D, Snowden JS, Northen B, *et al.* Dementia of frontal lobe type[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(3):353 – 361
- 9 Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia[J]. Br J Psychiatry, 2002, 180:140 – 143
- 10 Brun A. Frontal lobe degeneration of non – Alzheimer type. I. Neuropathology[J]. Arch Gerontol Geriatr, 1987, 6(3):193 – 208
- 11 The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(4):416 – 418
- 12 Neary D, Snowden JS, Gustafson L, *et al.* Frontotemporal lobar degeneration; a consensus on clinical diagnostic criteria[J]. Neurology, 1998, 51(6):1546 – 1554
- 13 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia[J]. Brain, 2011, 134(Pt 9):2456 – 2477
- 14 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
- 15 Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review[J]. Brain, 2012, 135(Pt 3):678 – 692
- 16 Seelaar H, Papma JM, Garraux G, *et al.* Brain perfusion patterns in familial frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurology, 2011, 77(4):384 – 392
- 17 Rascovsky K, Grossman M. Clinical diagnostic criteria and classification controversies in frontotemporal lobar degeneration[J]. Int Rev Psychiatry, 2013, 25(2):145 – 158
- 18 Riedl L, Mackenzie IR, Forstl H, *et al.* Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10:297 – 310
- 19 韩璠. 解读 NIA – AA 新理解对于阿尔茨海默病的二级预防理念影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(8):1 – 3
(收稿日期:2015 – 01 – 24)
(修回日期:2015 – 01 – 27)

(上接第 154 页)

- 10 Rami L, Bosch B, Sanchez – Valle R, *et al.* The memory alteration test (M@T) discriminates between subjective memory complaints, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2010, 50(2):171 – 174
- 11 Sikkes SA, Knol DL, van den Berg MT, *et al.* An informant questionnaire for detecting Alzheimer's disease: are some items better than others? [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2011, 17(4):674 – 681
- 12 Sikkes SA, van den Berg MT, Knol DL, *et al.* How useful is the IQCODE for discriminating between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective memory complaints? [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010, 30(5):411 – 416
- 13 Eramudugolla R, Cherbuin N, Easta S, *et al.* Self – reported cognitive decline on the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly is associated with dementia, instrumental activities of daily living and depression but not longitudinal cognitive change[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2012, 34(5):282 – 291
- 14 Rami L, Mollica MA, Garc C, *et al.* The subjective cognitive decline questionnaire (SCD – Q): a validation study[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2014, 41(2):453 – 466
- 15 Hampel H, Frank R, Broich K, *et al.* Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(7):560 – 574
- 16 Caselli RJ, Chen K, Locke DEC, *et al.* Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons[J]. Alzheimer's & Dementia, 2014, 10(1):93 – 98
- 17 Donovan NJ, Amariglio RE, Zoller AS, *et al.* Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22(12):1642 – 1651
- 18 Striepens N, Scheef L, Wind A, *et al.* Interaction effects of subjective memory impairment and ApoE4 genotype on episodic memory and hippocampal volume[J]. Psychological Medicine, 2011, 41(9):1997 – 2006
- 19 Rami L, Fortea J, Bosch B, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2011, 23:319 – 326
- 20 Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, *et al.* Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals [J]. Arch Neurol, 2012, 69(2):223 – 229
- 21 Li S, Yuan X, Pu F, *et al.* Abnormal changes of multidimensional surface features using multivariate pattern classification in amnesic mild cognitive impairment patients [J]. Journal of Neuroscience, 2014, 34(32):10541 – 10553
- 22 Wang Y, West JD, Flashman LA, *et al.* Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease, 2012, 1822(3):423 – 430
- 23 Risacher SL, WuDunn D, Pepin SM, *et al.* Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints[J]. Neurobiology of Aging, 2013, 34(4):1133 – 1144
- 24 Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, *et al.* Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment[J]. Alzheimer's & Dementia, 2014, 10(1):99 – 108
(收稿日期:2014 – 12 – 29)
(修回日期:2015 – 02 – 06)