

阿尔茨海默病诊断标准的演变

王小琪 韩 璿

摘 要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 以缓慢进行性发展的认知功能障碍为临床特征, 其脑组织中的病理改变主要表现为淀粉样蛋白的出现和 tau 蛋白的沉积。作为老年人认知障碍最常见的原因, AD 不仅给患者及其家属带来巨大的身心痛苦, 也给社会带来沉重的医疗负担。随着对 AD 疾病过程认识的不断深入以及医学科学技术的发展, AD 诊断标准也经历了数次修订。本文旨在对 AD 诊断标准的演变做一综述。

关键词 阿尔茨海默病 诊断标准 生物学标志物 轻度认知功能障碍期 早期诊断

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.039

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 其病程呈缓慢进行性发展, 且不可逆转, 主要表现为认知能力的衰退、神经精神症状的出现以及日常生活自理能力的减退, 是老年人认知障碍最常见的原因, 其痴呆前阶段短则几年, 长则几十年不等, 出现临床症状后, 药物治疗的效果甚微, 当病情不可避免发展到痴呆后, 就给整个社会的医疗体系带来极大的负担^[1]。根据一些流行病学调查显示, 在我国, 65 岁以上老年人中有大约 3% ~ 7% 的 AD 患者。AD 进展缓慢, 病情逐渐加重。半个世纪以来, AD 研究领域发生了一个根本的观念性转变, 即将 AD 看做一个连续的疾病过程^[2]。同时, 生物学标志物的发现和大量研究成果的出现, 使 AD 的症状前诊断成为可能, AD 诊断标准也随之不断更新完善。本文旨在对 AD 诊断标准的演变做一综述。

一、AD 诊断标准的演变

1. NINCDS - ADRDA 标准: 1984 年 7 月, 美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所 - 老年性痴呆及相关疾病学会 (NINCDS - ADRDA) 发布了首个国际公认的 AD 诊断标准, 也被称为 NINCDS - ADRDA

诊断标准。这一诊断标准包括了痴呆的诊断标准和 AD 的诊断标准两部分内容, 其中又分为“很可能的 AD” (probable AD) “可能的 AD” (possible AD) 和“确定的 AD” (definite AD) 3 个等级。在诊断过程中, 临床医生需要凭借病史采集、临床查体、神经心理评估先诊断痴呆, 继而排除引起痴呆的其他原因, 如脑血管病、脑变性病、神经系统肿瘤等疾病, 最后才可以诊断为“可能的 AD” 或“很可能的 AD”, 而“确定的 AD” 诊断则需要尸检发现 AD 的特异性病理改变后才能做出。在这一时期, 想要诊断 AD 主要靠排除的方法。

大量的临床病理研究证明, 该标准对“很可能 AD” 的诊断敏感度高达 81%, 特异性可达 70%, 因此自发表之后就被广泛的应用于临床研究中, 长达 20 年。自此, AD 有了特异性的诊断标准而且 AD 的临床研究有了可用于对比的统一标准。然而, 由于该标准对非 AD 痴呆病例的诊断特异性不高, 容易将非 AD 痴呆病例误诊为 AD 病例而纳入科学研究中, 从而影响研究结果的合理性和科学性^[3,4]。

2. IWG 标准: 2007 年, 国际工作组织 (International Working Group, IWG) 在《Lancet Neurology》杂志上发布了新的 AD 科研用诊断标准的概念性框架, 简称为 IWG 诊断标准。与 NINCDS - ADRDA 标准相比, IWG 标准主要有以下几点完善^[5]: ①IWG 标准将 AD 看做一个连续的疾病过程, 而不只痴呆的一种类型。它首次提出了 MCI (mild cognitive impairment) 的概念, 并且将 AD 划分为 preclinical AD、predromal AD 和 AD dementia 3 个阶段。越来越多的研究结果表明, 在痴呆前期甚至更早的临床前期, 即使未出现临床症状, 脑中也可以出现 AD 病理改变, 在这一阶段对疾

基金项目: 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”专项阿尔茨海默病的早期诊断新技术研发 (2016YFC1306300); 国家自然科学基金资助项目 (61633018、81522021、81430037、81471731、31371007); 北京市自然科学基金资助项目 (7132147); 老年重大疾病关键技术研究项目 (PXM2017_026283_000002); 顺义区卫生和计划生育委员会基金资助项目

作者单位: 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科 (王小琪、韩璿); 北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所、国家老年病临床医学研究中心、北大医疗康复医院 (韩璿)

通讯作者: 韩璿, 教授, 博士生导师, 电子信箱: 13621011941@163.com

病进行干预治疗将会有更好的治疗效果;②IWG 标准首次将生物学标志物纳入 AD 诊断标准,从此,AD 诊断就成为了一个临床生物学诊断,而不再是过去的临床病理学诊断,这就意味着 AD 的确定性诊断不需要再依赖于尸检和痴呆的诊断。该标准提出,在具备两个必要特征的前提下,AD 诊断可以不需要尸体解剖的病理改变,并且独立于痴呆诊断。第一个特征是核心的临床特征标准,即情景记忆损害。情景记忆损害的最大特点是回忆表现差,并且给予提示后回忆也得不到改善。第二个特征是存在 AD 相关的生物学标志物,包括结构磁共振(MRI)扫描、正电子发射型计算机断层显像(PET)神经分子影像、脑脊液的 β 淀粉样蛋白($A\beta$)或 tau 蛋白(T-tau 或 P-tau)分析。生物学标志物的应用使 AD 诊断覆盖了疾病全程,从无症状期到痴呆期,有助于实现在 AD 前驱期尽早干预,并且推动 AD 早期二级预防研究的发展。遗憾的是,IWG 标准并没有对生物学标志物的顺序和主次进行说明,因此也使该诊断标准的敏感度和特异性受到一定程度的影响^[4]。

经过进一步修订和完善,国际工作组于 2010 年在《Lancet Neurology》杂志上发表了新的 IWG 诊断标准,该标准旨在为科研机构提供一个适用于 AD 全程的诊断框架并且提出了几个有关 AD 的新兴概念。IWG 认为,为了避免混淆,应该将 AD 疾病(Alzheimer's disease)与 AD 病理(Alzheimer's pathology)区分开。AD 是指包括了临床前期,痴呆前期,痴呆期在内的整个疾病过程,而 AD 病理是指尸检中出现的特征性病理改变,包括老年斑、神经原纤维缠结、神经元脱失、突触脱失和脑淀粉样血管病。大量报告显示,AD 与 AD 病理并不总是同时出现。另外,在无症状的临床前期,又可根据出现生物学标志物改变或者携带 AD 基因而分为无症状高危状态 AD(asymptomatic at-risk state for AD)和症状前 AD(presymptomatic AD)。继 2007 年的 IWG 标准首次提出生物学标志物之后,新的 IWG 标准进一步将生物学标志物分为病理生理标志物(pathophysiological marker)和定位标志物(topographical marker),前者包括脑脊液中的 $A\beta$ 、tau 水平和 amyloid PET,这些指标与 AD 的发病机制相关,有利于 AD 的诊断;后者包括结构性 MRI 影像改变和 FDG-PET,这些指标能提示 AD 的进展和严重程度。此外,新的 IWG 标准还提出了典型 AD(typical AD)、不典型 AD(atypical AD)及混合 AD(mixed AD)3 个概念,可惜并没有给出详细的诊断标

准。

3. NIA-AA 标准:2009 年,美国国立老化研究所(National Institute on Aging, NIA)和阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Association, AA)召开了一系列会议,旨在制定一个能反映 AD 病程发展特点的,并且在临床和科研工作中都适用的诊断标准。经过两年的讨论,到 2011 年,NIA-AA 在《Alzheimer and Dement》杂志上发表了新的诊断标准,简称为 NIA-AA 诊断标准^[6,7]。该标准首先阐明了两个概念:AD 病理生理过程(AD-P)和 AD 临床症状(AD-C),并将 AD 病程分为临床前无症状期、AD 源性 MCI 阶段和 AD 源性痴呆 3 个阶段,针对每一阶段制定了相应的诊断标准。其中临床前阶段的诊断必须依靠生物学标志物的检测才能做出,目前仅应用于科研领域,而 AD 源性 MCI 和 AD 源性痴呆的诊断则分别包含了核心临床诊断标准和依赖生物学标志物的科研核心标准。值得注意的是,在 NIA-AA 诊断标准中,生物学标志物被分为两大类,一类是反映淀粉样蛋白累积的生物学标志物,包括脑脊液中的 $A\beta_{42}$ 减低和 PET 检测异常淀粉样蛋白示踪剂滞留;一类是反映神经元损伤的生物学标志物,包括 CSF 中的 tau 蛋白升高,PET 扫描示颞顶叶皮质氟化脱氧葡萄糖摄入减少和结构性 MRI 扫描示颞顶叶萎缩。经过大量对无症状高危状态 AD 者的研究证实,反映淀粉样蛋白沉积的生物学标志物的出现比临床症状的出现可以早 20 年,而反映神经变性的生物学标志物则出现在症状出现前大约 15 年,成为应用生物学标志物进行 AD 早期诊断的依据。根据这两类生物学标志物检测结果的不同,AD 临床前期可分为 3 期,MCI 和痴呆期可分别分为“高度可能”、“中度可能”和“不太可能”3 个等级。相对于最初的 NINCDS-ADRDA 标准,NIA-AA 标准取得了前所未有的成就。AD 痴呆的核心临床诊断标准将仍然在临床 AD 诊断过程中起主要作用,而生物学标志物证据无疑会提高 AD 源性痴呆的诊断特异性。该标准同样将 AD 看做一个连续的疾病过程,整合了不同阶段的诊断标准,实现了 AD 的早期诊断,有利于 AD 的药物临床试验被试人群及时期的正确选择。该标准具有良好的适应性,不仅能供尚缺乏脑脊液检查和先进的影像检查手段的基层临床医生使用,也能在 AD 的临床研究中得到使用。然而,这一标准对生物学标志物评估的标准化、不同生物学标志物主次的区分、以及生物学标志物的联合使用组合并没有给出确切的结论。

4. IWG - 2 标准:在 2007 和 2010 年版本的 IWG 诊断标准的基础上,国际工作组于 2014 年修订发布了新的 IWG 诊断标准,即 IWG - 2 诊断标准。这一标准延续了 IWG 标准的大体结构,仍然坚持只要满足了一个核心临床诊断标准和至少一种 AD 病理相关的生物学标志物改变即可诊断 AD 的诊断标准。IWG - 2 标准的先进之处在于^[8]:(1) 细化生物标志物的应用: IWG - 2 标准主张,单纯的脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 浓度降低对 AD 诊断没有特异性。而 T - tau、 $A\beta_{1-42}$ 和 P - tau 等多个指标的联合使用对 AD 痴呆的预测能力更强。已经有多次大规模的多中心研究证实了这一结论,有数据表明,生物学标志物联合诊断的特异性和敏感度高达 90%。此外,淀粉样蛋白 PET 也成为了诊断标准之一,它反映脑内纤维状 $A\beta_{1-42}$ 病理改变^[9]。IWG - 2 重新定义了病理生理标志物和定位标志物,分别称为诊断性生物学标志物和进展性生物学标志物。前者存在于 AD 疾病的全程,甚至是无症状期,能够提示 AD 病理改变,但是与疾病严重程度无关。进展性标志物不具有 AD 特异性,在疾病早期可能不存在但是能够提示疾病严重程度和进展。通过对生物学标志物的划分,细化了不同的生物学标志物的目的和作用,不仅简化了诊断流程,也提高了诊断的特异性。(2) IWG - 2 标准还将 AD 常染色体显性基因突变纳入了 AD 病理的在体证据。(3) 继 2010 年 IWG 提出不典型 AD 和混合 AD 的概念之后, IWG - 2 诊断标准又对它们进行了详细的描述,并分别制定了诊断标准。实际中笔者发现,约有 6% ~ 14% 的 AD 患者并不表现为典型的记忆障碍症状。各种不典型 AD 者表现为相对的记忆保留加上一种可识别(或是特征性)的临床表现,可伴有相关区域脑结构改变(局部脑萎缩或低代谢)的定位证据。尽管对不典型 AD 有了一定的认识,但未来还需要对其进行进一步研究,目的是在各种不典型的 AD 表现中找出与 AD 病理相关的特异性临床核心,从而能像对典型 AD 那样,建立不典型 AD 的临床核心^[10-12]。

与 NIA - AA 标准比较,由于 AD 前驱期与 AD 痴呆期的分界并不是完全清晰的,在无法明确做出 AD 分期的情况下, IWG - 2 标准就可以提供一个统一的二维的诊断方法,可使用相同的诊断标准而不用考虑认知功能损伤的严重程度,提供了一个适用于整个连续病程中所有临床分期的统一标准^[7]。但 IWG - 2 标准目前仅限于科研环境,如何将其应用于临床是未

来需要解决的一个问题。

二、最新研究成果

1. 新的生物学标志物:近年来,一些新的生物学标志物也处于研究阶段但尚未纳入 AD 诊断标准。大量研究发现, AD 患者体内的 $A\beta$ 寡聚体增多,而超灵敏技术的出现也为 $A\beta$ 寡聚体应用于临床带来希望;突触标志物也是一种新的生物学标志物,研究发现,脑脊液中神经颗粒蛋白的聚集能够提示 MCI due to AD 者病情的进展并且与认知能力的快速恶化相关;突触前蛋白 SNAP25 在痴呆前期患者的脑脊液中会升高。继续深入和完善 AD 相关诊断标志物的研究,有助于临床诊断极早期 AD,在不可逆性的神经元损伤和认知障碍症状发生之前进行早期干预,为治疗打开有效时间窗^[13]。

2. 基因检测:第 1 个发现的散发性 AD 易感基因为 APOE ϵ 4,其在人群中分布的多态性与 AD 发病危险性具有相关性。有研究发现携带有一个 APOE ϵ 4 等位基因的人得 AD 的风险是非携带者的 3 倍,而携带有两个 APOE ϵ 4 等位基因者的 AD 痴呆风险高达 14 倍^[14]。但是目前来看,应用基因检测来发现高危人群还有一些限制。

三、展 望

自 1984 年至今 33 年间,对 AD 诊断标准的探索取得了前所未有的成就,然而仍存在一些问题有待解决。例如:①尽管脑脊液中 $A\beta$ 和 tau 蛋白测定和淀粉样蛋白 PET 扫描已经纳入了 AD 核心诊断标准,但它们的有效性和成本效益还需要大量的研究来验证,生物学标志物检测结果异常值界限的确定尚未达成共识;②在缺乏有效的治疗手段的情况下为患者做这些花费高昂并且有创的检查是否有意义?在心理上能否被患者接受?这些问题还需要讨论;③敏感度和特异性更高的生物学标志物以及它们的测定组合还有待于探索;④当前 AD 研究的热点已经转移到 AD 早期诊断上来,但在不同研究中所使用的 AD 临床前期的概念却不尽相同,为研究带来混乱。这一概念的标准化对未来 AD 研究的发展意义重大^[8-11]。

综上所述,无论是 NIA - AA 标准还是 IWG 标准,对于 AD 作为一个包括临床前期、痴呆前期和痴呆期在内的连续疾病过程的概念已达成共识,并且都将生物学标志物纳入到各自的诊断标准中。它们最重要的临床潜在应用价值是实现疾病前驱期的尽早干预,并促进在临床前期进行 AD 的二级预防的研究。相信随着进一步的研究,这一目标会很快实现。

参考文献

- 1 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:217-218
- 2 王晓妮,唐毅,韩璎. 阿尔茨海默病诊断标准的演变[J]. 医学研究学报,2015,28(2):195-198
- 3 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 Service Task Force on Alzheimer's disease[J]. *Neurology*,1984,34(7):939-944
- 4 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS - ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007,6(8): 734-746
- 5 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
- 6 Dubois B, Harald Hanpel, Feldman HH, *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria[J]. *Alzheimer's Dement*,2016,12: 292-323
- 7 Clifford R, Albert M. Introduction to revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: national institute on aging and the Alzheimer association workgroups[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):257-262
- 8 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014,13(8): 614-629
- 9 Wang H, Tan T, Cao L, *et al.* Application of the IWG-2 diagnostic criteria for Alzheimer's disease to the ADNI[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016,51: 227-236
- 10 Apostolova LG. Alzheimer disease[J]. *Continuum: Minneap Minn*, 2016, 22(2):419-434
- 11 韩璎,孙宇. 阿尔茨海默病早期诊断标记物研究进展[J]. 医学研究杂志,2016,45(8):1-4
- 12 李伟,肖申富. 阿尔茨海默病诊断标准的演变及评价[J/CD]. 中华诊断学电子杂志,2015,3(2):114-117
- 13 Albert MS, DeKosky ST. 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]. *Alzheimer Dement*,2011,7(3):270-279
- 14 Wang X, Wang J. Apolipoprotein Eε4 modulates cognitive profiles, hippocampal volume, and resting - state functional connectivity in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimer's Dis*,2017,45:781-795

(收稿日期:2017-28-27)

(修回日期:2017-09-19)

髓过氧化物酶对冠状动脉粥样硬化斑块破裂的预测价值及其临床应用的相关进展

崔旭东 步睿 王晓云

摘要 动脉粥样硬化是冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的主要病理生理过程。其急性加重,如急性冠脉综合征,通常由不稳定斑块破裂引起,不稳定斑块的主要特征为菲薄的纤维帽、高度的炎症反应以及胶原蛋白发育不良。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及其活性产物参与冠状动脉粥样硬化产生和进展的许多关键环节,与易损斑块的形成和破裂密切相关。作为冠状动脉的特异性标志物,MPO的预测价值既体现在对冠状动脉疾病进展的评估,也体现在对患有冠状动脉疾病的患者斑块破裂风险的评估。本文旨在总结MPO在CAD进展及斑块破裂中发挥的作用,阐述其对斑块破裂的前期预测价值并探讨MPO质量和活性的检测及分子成像技术的最新进展,讨论其临床应用的可行性。

关键词 动脉粥样硬化 冠状动脉疾病 髓过氧化物酶 斑块破裂 分子成像

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.040

尸检已经证实,高达75%的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)源于冠状动脉粥样硬化斑块破裂^[1]。破裂斑块的特点主要是高度炎症反应,较大的脂质核心和薄弱的纤维帽。上述特征已经

证实为引起斑块破裂的首要因素,其关键环节包括:

①血管平滑肌细胞的加速凋亡导致的纤维帽变薄,炎症加剧以及坏死核心扩大^[2];②巨噬细胞凋亡及清除受损,加剧了凋亡细胞的积累,导致坏死核心扩大,纤维帽的机械弱化^[3];③大量结构不成熟、滤过性高且易破裂的新生血管形成,容易导致白细胞浸润和斑块内出血。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及其催化生成的氧化物具有许多潜在的致动脉粥样硬

基金项目:国家自然科学基金资助项目(61572152)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院

通讯作者:王晓云,电子信箱:wxy@medmail.com.cn