

- tion may be a key in the differentiation between Alzheimer's disease and subcortical cognitive impairment in moderate to severe stages. *J Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 28: 288-294.
- [29] Boeve BF. Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease. *J Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(Suppl 1): S41-S44.
- [30] Schmid NS, Taylor KI, Foldi NS, et al. Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(2): 537-546.
- [31] Kobayakawa M, Kawamura M. Assessment scales for Alzheimer's disease. *J Brain Nerve*, 2010, 62(7): 737-741.
- [32] Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, et al. Cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Arch Neurol*, 2011, 68(3): 351-356.
- [33] Rikkert MG, Tona KD, Janssen L. Validity, reliability, and feasibility of clinical staging scales in dementia: a systematic review. *J Am Alzheimers Dis Other Demen*, 2011, 26(5): 357-365.
- [34] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception. *J Alzheimers Dement*, 2012, 8(10): S1-S68.

正常老化与临床前阿尔茨海默病

李芳 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

摘要: 正常认知老化和临床前阿尔茨海默病患者主要表现均为记忆减退,但是二者在神经心理测验、影像学表现、生物标记及神经病理等方面有很大区别。

关键词: 正常老化; 临床前阿尔茨海默病; 认知功能; 鉴别

伴随年龄的增长,人的认知能力逐渐减退,多数人在50岁或60岁主诉记忆减退。临床上对于上述老年人,神经科医师很难区分其认知功能损害是属于正常老化还是由阿尔茨海默病相关的病理过程所致。本文就正常老年人和临床前阿尔茨海默病患者在神经心理测验、影像学表现、生物标记及神经病理等方面的鉴别做一综述。

1 概述

1.1 正常老化

正常老化的认知领域减退不一致,大量关于老化对认知功能影响的研究发现年龄相关的认知改变至少有3种不同的模式^[1]: ①随年龄增长逐渐下降的认知功能,如信息加工速度、工作记忆、情景记忆中的信息编码和提取。②晚年出现的认知功能减退,如短时记忆。③终生稳定的认知功能,如词汇、语义知识、自传体记忆、情感加工、自动记忆

过程和内隐记忆等。

1.2 痴呆

痴呆是指器质性疾病引起的一组严重认知功能缺陷或衰退的临床综合征,如进行性思维、记忆、行为和人格障碍等,损害须达到影响患者的职业、社会功能或日常生活能力的程度。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆中最常见类型。记忆损害在AD患者中出现最早,且常伴随其他认知功能损害,如语义记忆、执行功能、注意、视空间能力等等。大量证据表明AD相关的病理改变在临床诊断为AD的数年前就已经存在,这一时期称为临床前阿尔茨海默病(preclinical Alzheimer's disease),大致分为3个阶段: ①无症状的脑淀粉样变性: 脑内有淀粉样蛋白沉积,脑脊液中 β 淀粉样蛋白1-42(A β 1-42)水平降低,无提示神经变性的额外大脑改变,认知功能无下降。②脑淀粉样变性+

收稿日期: 2014-06-06; 修回日期: 2014-09-09

作者简介: 李芳(1989-),女,在读硕士,主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。

通讯作者: 曹云鹏,教授。电子邮箱: ypengcao@yahoo.com。

突触功能障碍或早期神经退行性变:在第一阶段的基础上出现一种或几种AD病理过程相关的神经元损伤标志物,如脑脊液中总tau蛋白(T-tau)和磷酸化tau蛋白(p-tau)水平增加,AD相关脑区代谢减低及皮质变薄。③脑淀粉样变性+神经退行性变+轻微认知功能损害:即在第一、二阶段的基础上,表现出轻微的认知功能下降,除记忆下降外,其他方面如语义记忆,执行功能,注意,工作记忆,视空间功能等也出现轻微下降但不会影响日常生活能力^[2]。

2 神经心理测验

2.1 情景记忆

一般来说,情景记忆(episodic memory)障碍有2种类型:遗忘综合征和记忆缺陷。AD患者表现为遗忘综合症,在学习和储存新信息方面存在缺陷;而正常老年人则表现为记忆缺陷,在回忆信息方面损害严重^[3]。目前认为,情景记忆障碍在临床前AD患者中出现最早且最突出,且相关的神经心理测验被研究。Ellen等^[4]运用自由和暗示选择性提醒测试(The Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT)对194名研究对象在实验初期及每隔18个月进行认知评估并平均跟踪随访2.6年。结果表明,FCSRT测试中自由回忆损害的老年人将来发展为痴呆的风险是未受损老年人的15倍,而总回忆损害的老年人将来发展为痴呆的风险是未受损者的5.8倍。自由回忆可以更好地预测患者发展为痴呆的可能性。且自由回忆损害的老年人在跟踪随访过程中的任何时间段发展为痴呆的概率是未受损老年人的4倍。此外,在本实验中,非AD型痴呆患者的总回忆得分明显高于AD型痴呆患者,二者的差异有统计学意义。提示FCSRT测试中自由回忆损害有助于识别临床前痴呆患者,而总回忆损害可以区分出AD型痴呆,二者结合可准确鉴别临床前AD患者与正常老年人。Francoise等^[5]对34名可疑AD患者和14名正常对照者在实验初期运用加州言语学习测验(California Verbal Learning Test, CVLT)检测言语情景记忆及其它相应神经心理测验并跟踪随访3年。结果表明,与其它测验相比,CVLT中的短延迟线索回忆可准确识别出93%的AD患者,其敏感性94%,特异性92%。近因指数(对列表A中16个词进行5次尝试回忆,回忆起列表中后4个词的总数/回忆的总词数)可准确识别出86%的患者,其敏感性93%,特异性

86%。此外,如同言语情景记忆(verbal episodic memory),视觉情景记忆(visual episodic memory)在临床前AD患者中也出现损害,可用雷伊复杂数字延迟回忆(delayed recall of the Rey complex figure)检测,它可以很好地鉴别出可转变成AD的可疑AD患者,准确率75%。情景记忆包括回溯性记忆(retrospective memory)和前瞻性记忆(prospective memory)。前者指回忆过去发生的事件,而后者指记忆未来某个时点要做的事件。Jones等^[6]对46名临床前AD患者和118名正常老年人分别进行了前瞻性记忆及回溯记忆测试,结果表明,与对照相比,前瞻性记忆和回溯性记忆在临床前AD患者中均表现出损害,其中前瞻性记忆损害可以独立地识别临床前AD患者且准确性高于回溯性记忆。上述研究表明,我们可运用情景记忆相关的神经心理测验将临床前AD患者与正常老年人区分开来。

2.2 语义记忆

语义是关于词义的永久性知识,语义记忆(semantic memory)是语义在脑内的存储。Daniel等^[7]认为,情景记忆与语义记忆在许多方面存在相互依赖关系。由此可以推断如同情景记忆,临床前AD患者可以出现语义记忆受损。Amieva(2008)等^[8]的研究表明,在临床诊断AD前12年出现的第一个可以测量的认知能力下降与语义知识相关且可用类别流利性任务测得。说明临床前AD患者已经出现语义记忆受损而且可用相关测验来识别。Sven等^[9]的研究发现与正常老年人相比,临床前AD患者的命名和对物体及名人的语义知识受损,且关于名人的语义知识损害程度大于物体。因此,我们可以将对名人的命名任务作为鉴别二者的一种神经心理测验运用于临床。临床前AD患者在言语表达方面也出现改变,Fernando等^[10]运用波士顿失语症诊断量表中的偷吃饼干卡片(Cookie Theft Picture Card)测验对早老素基因突变携带者和非携带者的研究表明,携带者表现为概念系统退化,主题表达不简洁精确,不能充分表达语义信息。

2.3 执行功能

尽管临床前AD患者常表现为情景记忆和语义记忆损害,研究表明临床前AD患者也可出现其他认知功能受损,特别是执行功能(executive functions)。Argonde等^[11]对132名主诉认知功能障碍的患者进行了腰穿检查及神经心理评估,并跟踪1~3年,结果表明,有脑脊液证据的临床前AD患者

不仅表现出记忆损害,执行功能也出现损害。Ellen 等^[12]对 92 名患者在临床确诊为 AD 之前跟踪 15 年的研究发现,在临床诊断为 AD 2~3 年之前,患者的执行功能下降加速。执行功能是一个广义的概念,它包括转换能力、规划能力、抑制能力和适应能力。Lindsay 等^[13]的研究表明涉及转换能力和抑制能力的一些执行功能测试(颜色-词语干扰测验和言语流畅性测验)可以预测之后的整体认知能力下降,并有助于 AD 的早期发现。

2.4 注意力

注意力(attention)可使人的内在目标持续活跃从而影响其行为。记忆(memory)在编码过程中依赖于注意目标相关信息而忽视无关信息,所以注意力的损害常表现为记忆受损。Balota 等^[14]认为临床前 AD 患者在对相关信息的注意选择上存在缺陷。Keith 等^[15]运用一种测量注意控制的方法,即斯特鲁转换任务(Stroop switching task)对正常老年人及临床前 AD 患者进行了评估,并且与其他 18 种心理测验相比较,结果表明临床前 AD 患者的反应时间明显长于正常老年人,且错误率也较正常老年人高。与其他心理测验相比,斯特鲁转换任务中的不一致错误率可以更好地区分临床前 AD 患者与正常老年人。

2.5 工作记忆

工作记忆(working memory)参与许多认知过程。根据 Baddeley and Hitch 提出的工作记忆模型,信息存在于各个亚系统中,包括语音回路、视空间模板和中央执行系统。研究表明,临床前 AD 患者工作记忆的损害主要表现在中央执行方面的受损。Sarah 等^[16]对早老素突变基因携带者和非携带者进行了双重任务(dual task)测试,结果表明,与非携带者相比,携带者的双重任务测试得分更低,提示临床前 AD 患者的工作记忆受损可通过特定的神经心理测验与正常老年人鉴别。

2.6 视空间功能

视空间功能(visuospatial function)是指识别某种刺激及其位置的能力,其下降主要表现在阅读困难,识别物体形状和颜色困难,空间定向障碍及失认等方面。Robert 等^[17]的纵向研究表明,与正常对照相比,最终发展为 AD 的患者在其诊断为 AD 的前 65 个月就出现视空间功能损害。其它相关研究也证明视空间功能损害可出现在临床前 AD 患者中。最近的神经电生理和影像学研究表明,临床前

AD 患者可出现视觉空间感知(visuospatial perception, VSP)功能的改变。Natalia 等运用物体和空间的视觉感知测试(The Visual Object and Space Perception, VOSP)分别对正常对照和早期 AD 患者进行评估,结果发现 VOSP 可以准确鉴别二者,从而识别出早期 AD 患者^[18]。

3 神经影像学

3.1 磁共振成像

临床前 AD 患者在进展为 AD 之前大脑已经出现与 AD 相关的病理改变,如内侧颞叶结构包括内嗅皮质和海马的体积改变,并可用特殊的磁共振成像(MRI)检测到。大量研究表明,除了内侧颞叶结构萎缩外,在临床前 AD 患者脑中,其他结构如额叶、顶叶、颞叶皮质、后扣带回和楔前叶也出现轻微改变^[19]。纵向研究表明,与正常老年人的大脑相比,随着临床前 AD 的进展,脑内上述结构出现进行性萎缩^[20],而利用 MRI 对其进行跟踪扫描可以鉴别出临床前 AD 患者与正常老年人。

3.2 正电子发射断层成像

越来越多的证据表明,临床前 AD 患者脑代谢降低,且其先于结构 MRI 和认知功能改变。一些对临床症状出现前的早发性 AD 患者的 FDG-正电子发射断层成像(PET)的研究表明,大多数早发性 AD 患者的内侧颞叶、颞顶叶、楔前叶、扣带回后部和额叶皮质的糖代谢减低,且其全脑代谢介于正常人和出现 AD 症状的患者之间。上述脑区的糖代谢减低也出现在散发性 AD 患者出现临床症状之前且随着 AD 进展呈进行性减低。Mosconi 等^[21]的研究表明,基础的海马糖代谢可以预测被检者未来的认知功能下降及转化为 AD 的可能性,准确率为 81%。而且根据基础海马糖代谢的下降程度可预测出现认知下降的间隔年限,从而鉴别出临床前 AD 患者。

3.3 功能磁共振

功能磁共振(fMRI)用来检测正常老化和临床前 AD 患者各自的神经网络功能变化。fMRI 研究表明,人类的记忆功能依赖于内侧颞叶系统和许多呈解剖分布的神经网络的相互作用。Yakeel 等^[22]对早老素基因(PS1)突变携带者与非携带者进行 fMRI 检查,结果发现与非携带者相比,PS1 突变基因携带者在完成记忆相关任务的情况下海马的激活程度更高,提示临床前 AD 患者在完成记忆相关任务的情况下,海马的激活程度高于正常老年人,

以此可将二者鉴别开来。

4 生物标记

脑脊液(CSF)中 $A\beta_{1-42}$ 、T-tau和P-tau作为AD的生物标志物在临床前AD患者中被广泛研究。Randall等^[23]的研究表明,AD患者脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 水平下降发生在临床症状出现前25年,而tau蛋白水平的增高发生在临床症状出现前约15年。John等^[24]对家族性AD突变基因携带者与非携带者进行了脑脊液检查,结果发现与非携带者相比,携带者脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 水平下降,而T-tau蛋白和P-tau181蛋白水平升高。纵向研究发现临床前AD患者脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 水平随着病程进展逐渐下降^[25]。综上,脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 、T-tau和P-tau的改变在临床前AD患者中已经存在,对这些生物标记物的检测可以鉴别临床前AD患者与正常老年人。

5 神经病理

大量研究表明,老年斑(senile plaques, SPs)和神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)作为AD的基本病理变化存在于临床前AD患者脑中, Mosconi等^[26]用匹兹堡化合物B(PIB)-PET检测研究对象脑内的 $A\beta$ 沉积,发现与无AD家族史的对照相比,有AD家族史的患者在AD临床症状出现前脑内有更高的纤维状 $A\beta$ 沉积,且沉积部位包括顶叶、颞叶、扣带回后部和楔前叶等AD患者易受累部位,提示临床前AD患者中 $A\beta$ 在AD相关的部位有较高的沉积,从而与正常老化鉴别。正常老年人,在内嗅皮质的II层可发现有NFT,CA1区偶可见NFT,而在颞叶皮质后部及额上回无NFT,且无神经元缺失;而轻度AD患者在内嗅皮质和CA1区的NFT密度更高,且常出现在颞叶皮质后部,显著的神经元缺失发生在内嗅皮质的II层和CA1区;重度AD患者,在内嗅皮质的II层,CA1区,颞叶皮质后部的III、V、VI层,NFT的密度高,额上回也出现相对高密度的NFT。神经元缺失与NFT分布区域相关^[27]。因此,可通过对NFT沉积的量和沉积部位来鉴别正常老化与临床前AD患者。

6 结语与展望

伴随着新的治疗AD的方法和药物问世,早期且准确地识别出临床前AD患者变得尤为重要。临床前AD患者在神经心理测验,影像学表现,生物标记物及神经病理等方面与正常老年人不同,但目前研究大都基于群体而言,且尚缺乏一种确定的

检查来鉴别二者。对上述领域的深入研究有助于准确识别出临床前AD患者,便于新型抗AD药物的早期应用以期延缓AD病情进展。

参 考 文 献

- [1] Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(2): 87-96.
- [2] Reisa A, Paul S, Laurel A, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292.
- [3] Ojea Ortega T, González Álvarez de Sotomayor MM, Pérez González O, et al. A new assessment for episodic memory. Episodic memory test and caregiver's episodic memory test. *Neurologia*, 2013, 28(8): 488-496.
- [4] Grober E, Sanders AE, Hall C, et al. Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010, 24(3): 284-290.
- [5] Lekeu F, Magis D, Marique P, et al. The California Verbal Learning Test and other standard clinical neuropsychological tests to predict conversion from mild memory impairment to dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2010, 32(2): 164-173.
- [6] Jones S, Livner A, Backman L. Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2006, 20(2): 144-152.
- [7] Daniel L, Gand G, Verfaellie M. Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *J Int Neuropsychol Soc*, 2010, 16(5): 748-753.
- [8] Amieva H, Le Goff M, Millet X, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 2008, 64(5): 492-498.
- [9] Joubert S, Brambati SM, Ansado J, et al. The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 2010, 48(4): 978-988.
- [10] Cuetos F, Arango-Laspilla JC, Uribe CL, et al. Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2007, 13(3): 433-439.
- [11] Argonde C, Lieke L, Pieter J, et al. Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*, 2013, 81: 1409-1416.
- [12] Grober E, Hall CB, Lipton RB, et al. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2008, 14

- (2): 266-278.
- [13] Lindsay R, Dawn M, Gali H, et al. Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012, 18(1): 118-127.
- [14] Balota DA, Faust ME. Attention in dementia of the Alzheimer's type. In: Boller F, Cappelletti S, eds. *Handbook of Neuropsychology*. 2nd Ed. New York, 2001, 51-80.
- [15] Keith A, David A, Janet M. The Utility of stroop task switching as a marker for early stage Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, 2010, 25(3): 545-559.
- [16] Sarah E, Mario A, Moreno S, et al. Dual task abilities as a possible preclinical marker of Alzheimer's disease in carriers of the E280A presenilin-1 mutation. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012, 18(2): 234-241.
- [17] Robert S, Sue E, Patricia A, et al. Cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2011, 68(3): 351-356.
- [18] Qental NB, Brucki SM, Bueno OF. Visuospatial function in early Alzheimer's disease—the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *Plos One*, 2013, 8(7): e68398.
- [19] Berti V, Mosconi L, Glodzik L. Structural brain changes in normal individuals with a maternal history of Alzheimer's. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12): e17-e26.
- [20] Robyn A, Russell H, Eric D, et al. Progressive regional atrophy in normal adults with a maternal history of Alzheimer disease. *Neurology*, 2011, 76(9): 822-829.
- [21] Mosconi L, De Santi S, Li J, et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive Decline From Normal Aging. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(5): 676-692.
- [22] Quiroz YT, Budson AE, Celone K, et al. Hippocampal Hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 865-875.
- [23] Randall J, Xiong CJ, Tammie LS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 795-804.
- [24] Ringman JM, Coppola G, Elashoff D. Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33(1): 1-5.
- [25] Fortea J, Lladó A, Bosch B, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease families with PSEN1 mutations. *Neurodegener Dis*, 2011, 8(4): 202-207.
- [26] Mosconi L, Rinne JO, Wai H, et al. Increased fibrillar amyloid- β burden in normal individuals with a family history of late-onset Alzheimer's. *PNAS*, 2010, 107(13): 5949-5954.
- [27] Ghosh K, Agarwal P, Haggerty G. Alzheimer's disease—not an exaggeration of healthy aging. *Indian J Psychol Med*, 2011, 33(2): 106-114.

静息态功能磁共振在认知障碍中的应用

肖向建 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内一科 河北省石家庄市 050051

摘要: 静息态功能磁共振成像技术是近年来研究脑功能,特别是脑网络连接的一种重要方法,广泛应用于认知障碍的研究中。本文综述了静息态功能磁共振在各种类型的认知障碍(轻度认知障碍、阿尔茨海默病、血管性认知障碍、帕金森病认知障碍)中的应用进展。

关键词: 静息态功能磁共振;轻度认知障碍;阿尔茨海默病;血管性认知障碍

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是近年来脑科学研究的热点方向之一。所谓静息态,是相对于传统的任务态fMRI而言的,即被试者在保持清醒的

休息状态下进行磁共振扫描,不需要完成特定的任务,只需完全放松,闭眼、平静呼吸、尽量保持头部静止不动,避免任何系统性的思维活动。rs-fMRI常用的研究方法有种子分析法(seed-voxel)、独立

收稿日期:2014-06-16;修回日期:2014-08-28

作者简介:肖向建(1973-),男,博士学位,副主任医师,主要从事脑血管病、血管性痴呆的临床和科研工作。Email: xiaoxiangjian@aliyun.com。