

老年性痴呆的基础与临床

宗时春 秦成德 编著



陕西人民出版社

老年性痴呆的基础与临床

宗时春 秦成德 编著

陕西人民出版社

(陕)新登字 001 号

图书在版编目 (CIP) 数据

老年性痴呆的基础与临床/宗时春, 秦成德编著

西安: 陕西人民出版社, 2003

ISBN 7-224-06682-6

I. 老... II. ①宗... ②秦... III. 阿尔米莫氏病—研究 IV. R749.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 092089 号

书 名: 老年性痴呆的基础与临床
作 者: 宗时春 秦成德
出版发行: 陕西人民出版社 (西安北大街 131 号 邮编: 710003)
印 刷: 西安市建明印务有限责任公司
开 本: 850mm×1168mm 32 开 8 印张
字 数: 172 千字
版 次: 2003 年 10 月第 1 版 2003 年 10 月第 1 次印刷
印 数: 1—1000
书 号: ISBN 7-224-06682-6/R·18
定 价: 15.00 元

目 录

第一章 概述	(1)
一、老年性痴呆的概念及研究历史.....	(1)
(一) 老年性痴呆的概念	(1)
(二) 老年性痴呆的研究历史	(2)
二、老年性痴呆流行病学.....	(4)
(一) 患病率和发病率	(4)
(二) 致病危险因素	(5)
三、老年性痴呆研究现状.....	(6)
(一) 基础研究	(6)
(二) 临床研究	(7)
(三) 治疗现状	(8)
第二章 老年性痴呆的基础	(9)
一、老年性痴呆的解剖学基础.....	(9)
(一) 大脑的结构与皮层	(9)
(二) 海马结构.....	(13)
(三) 边缘系统.....	(15)
(四) 皮层下网络.....	(17)
二、老年性痴呆的组织学基础	(18)
(一) 神经元.....	(18)
(二) 小胶质细胞.....	(20)
(三) 突触.....	(23)

三、老年性痴呆的生理学基础	(25)
(一) 记忆的过程	(25)
(二) 记忆障碍	(26)
(三) 记忆的神经机制	(26)
(四) 突触的长时程增强效应	(27)
(五) 海马结构与记忆的关系	(29)
四、老年性痴呆的神经化学基础	(30)
(一) 神经递质	(30)
(二) 与老年性痴呆相关的神经递质的改变	(31)
五、老年性痴呆的病理改变及发病机制	(33)
(一) 病理改变	(33)
(二) 发病机制	(34)
第三章 老年性痴呆的临床症状	(37)
一、有关痴呆的分类方法	(37)
(一) 根据病因分类	(37)
(二) 根据病变的部位分类	(38)
(三) 根据发病频率分类	(39)
(四) 目前应用的标准分类系统	(40)
二、老年性痴呆的临床症状	(42)
(一) 认知功能损害的症状	(43)
(二) 精神症状	(47)
三、老年性痴呆的临床分期	(51)
(一) 临床分期	(51)
(二) 老年性痴呆与血管性痴呆的临床比较	(53)
第四章 老年性痴呆的神经心理检查	(55)
一、神经心理测验在痴呆诊断中的作用	(55)

二、神经心理测验的局限性	(56)
三、临床常用有关痴呆的神经心理测验工具	(58)
(一) 认知功能检查	(58)
(二) 社会生活能力检查	(67)
(三) 人格测评	(71)
(四) 鉴别诊断用量表	(72)
四、常见痴呆类型的神经心理测验特征	(77)
(一) 老年性痴呆的神经心理缺损	(77)
(二) 老年人轻度认知功能损害的神经心理特点	(80)
(三) 血管性痴呆的神经心理缺损	(81)
(四) 额颞叶痴呆的神经心理缺损	(81)
(五) 帕金森病的神经心理缺损	(82)
(六) 亨廷顿病的神经心理缺损	(83)
(七) 进行性核上性麻痹的神经心理缺损	(83)
第五章 老年性痴呆的辅助检查	(84)
一、痴呆的脑电生理检查	(84)
(一) 脑电图	(84)
(二) 定量脑电图	(91)
(三) 睡眠脑电图	(92)
(四) 诱发电位	(93)
二、痴呆的神经影像学检查	(94)
(一) CT 和 MRI 在痴呆诊断中的应用	(94)
(二) PET 和 SPECT 在痴呆诊断中的应用	(105)
三、痴呆的实验室检查	(112)
(一) 老年性痴呆细胞因子指标的变化	(113)
(二) 老年性痴呆蛋白质的变化	(115)

(三) 老年性痴呆激素水平的变化	(117)
(四) 老年性痴呆微量元素的变化	(117)
第六章 老年性痴呆的临床诊断	(119)
一、痴呆的诊断	(119)
(一) 诊断内容	(119)
(二) 确定痴呆的目的	(125)
二、判断痴呆程度	(125)
三、老年性痴呆诊断标准	(127)
(一) 世界卫生组织国际疾病分类 (ICD-10)	
诊断标准	(127)
(二) 美国精神病学会的精神障碍诊断和统计手册	
(DSM-III-R 及 DSM-IV-R) 诊断标准	
.....	(129)
(三) 美国国立神经病学、传染病及中风研究所与	
阿尔茨海默病和相关病协会 (NINCDS-	
ADRDA) 诊断标准	(131)
(四) 三种常用老年性痴呆诊断标准比较	(133)
四、鉴别诊断	(135)
(一) 血管性痴呆	(135)
(二) 额颞叶痴呆	(140)
(三) 皮质下痴呆	(141)
(四) 匹克病	(145)
(五) 假性痴呆	(146)
第七章 老年性痴呆的药物治疗	(150)
一、老年性痴呆的用药特点和原则	(150)
(一) 老年性痴呆的用药特点	(150)

(二) 老年性痴呆的用药基础	(151)
(三) 老年性痴呆的用药原则	(151)
二、治疗老年性痴呆的药物	(152)
(一) 与神经递质有关的药物	(152)
(二) 细胞代谢激活剂	(169)
(三) 脑血循环促进剂	(173)
(四) 钙离子拮抗剂	(174)
(五) 神经营养因子	(176)
(六) 自由基清除剂及抗氧化剂	(177)
(七) 雌激素	(179)
(八) 非甾体抗炎药	(180)
(九) 干扰 β -淀粉样蛋白形成和沉积药物	(181)
第八章 老年性痴呆的中医治疗	(183)
一、中医对老年痴呆症的认识	(183)
(一) 中医古代文献对老年痴呆的记载及描述	(183)
(二) 中医对老年性痴呆病因、病机的认识	(184)
二、中医治疗老年痴呆症的原则	(187)
(一) 补肾填精	(187)
(二) 健脾益气	(188)
(三) 交通心肾	(188)
(四) 涤痰开窍, 化瘀通络	(189)
(五) 通腑泄浊	(189)
(六) 补肝温胆	(190)
三、治疗老年性痴呆的中药研究	(192)
(一) 单味药及有效成分研究进展	(192)
(二) 复方临床及实验研究进展	(203)

四、老年性痴呆的其他疗法·····	(207)
(一) 针灸治疗老年性痴呆 ·····	(207)
(二) 介类虫类药治疗老年痴呆症探析 ·····	(209)
五、中医对老年痴呆症的分析与展望·····	(212)
(一) 近年来中医研究的发展 ·····	(212)
(二) 中医研究不足之处 ·····	(212)
(三) 今后应做的工作 ·····	(213)
第九章 老年性痴呆的心理治疗及护理·····	(215)
一、心理治疗及护理的重要性·····	(215)
二、对症护理·····	(216)
(一) 记忆障碍的护理 ·····	(216)
(二) 情感障碍的护理 ·····	(217)
(三) 语言障碍的护理 ·····	(218)
(四) 精神症状的护理 ·····	(219)
三、家庭生活护理·····	(224)
(一) 老年性痴呆病人日常生活护理内容 ·····	(224)
(二) 老年性痴呆病人特殊医疗护理内容 ·····	(227)
附表 1 简明精神状态量表 (修订版) ·····	(234)
附表 2 长谷川智力量表 (修订版) ·····	(235)
附表 3 日常生活自理能力量表 ·····	(236)
参考文献·····	(237)

第一章 概述

一、老年性痴呆的概念及研究历史

(一) 老年性痴呆的概念

1. 痴呆综合征

在现代医学中,痴呆是指人的智能由各种原因造成的全面减退,这种减退通常是慢性进行性的。痴呆是临床综合征的描述性术语,而不是指一种特殊的疾病或病理过程。痴呆表现有多种高级皮质功能损害,是有大脑多方面高级精神机能减退的综合征,是一种获得性、持续性智能障碍,即在无意识障碍的情况下,在认知、记忆、语言、视空间技能、情感或人格等五项心理活动中,有认知和记忆功能障碍等至少三项功能缺损,且影响其社会、生活活动功能者。痴呆常见于老年人,其常见原因至少分为三类:老年性痴呆、血管性痴呆和其他暴发性或继发性影响脑功能的各种疾病。

2. 老年性痴呆

老年性痴呆是发生于老年期或老年前期的大脑变性疾病,为一种不可逆性痴呆。是由各种病理性原因造成人的智能呈慢性进行性全面衰退,以获得性的认知功能全面损害为主的综合征。如记忆力障碍、计算力下降、理解力和判断力下降、思维

及语言障碍、情感障碍和行为障碍等。主要的病理变化是大脑皮质出现广泛的、弥漫性萎缩。1906年德国神经病学家阿尔茨海默(Alzheimer)解剖痴呆老人的脑部,发现有的病人脑中出现两种异常病变:①脑神经细胞纤维有纠缠状况;②脑内出现老人斑。因系阿尔茨海默首先发现,所以这种痴呆称为阿尔茨海默型痴呆(Alzheimer's disease, AD),又称阿尔茨海默病。临床常见的老年期痴呆有几种不同类型,但以变性型老年期痴呆为最常见。

以前常常将65岁以前发病的称为早老性痴呆,65岁以后发病的称做老年性痴呆。近年的研究发现,二者在临床表现及病理变化上基本相同,因此,统称为阿尔茨海默型痴呆(AD)。

AD以女性多见,据报道,女性发病率是男性的2~3倍。早期症状常常不易被查觉,其家属甚至连其发病的大致的月份都记不起来,就诊时多以精神症状为主诉,或将身体的疾病当做早期症状或病因。此病病程较长,病情逐渐加重,是目前还无法根治的严重影响老年人生活质量的严重疾病。

(二) 老年性痴呆的研究历史

1906年,由阿尔茨海默首次提出报告。20世纪50—60年代,由于神经病理学的发展,发现了老年斑和神经元纤维变化,明确了其具有特征性病理学所见的老年斑及神经元纤维变化的详细脑内分布,从而推进了AD脑的形态学变化的研究。70年代,神经化学的发展,发现乙酰胆碱和5-羟色胺的作用,搞清了AD是神经递质的异常,并发现AD患者剖检脑以大脑皮质为中心的乙酰胆碱的合成酶有胆碱乙酰基转移酶活性

低下,并具有统计学意义。之后,经过许多专家的研究,揭示了AD脑包括海马在内的以大脑皮质为中心,不仅胆碱能系统,5-羟色胺、去甲肾上腺素能系统,而且生长抑素等神经肽及谷氨酸样有游离氨基酸能系统也都受到损害。明确了AD是多神经递质系统疾病。以这些研究为基础,约20年后AD的治疗药物才在临床上真正应用。20世纪80年代,分子生物学的发展,研究发现了 β -淀粉样蛋白(A β)和Tau蛋白。首先是分离出了构成老年斑的主要成分A β 蛋白,这不仅弄清了其前体蛋白及基因的构造,进而又明确了其由表达达到分解的代谢途径;同时鉴定了构成神经元纤维变化的为Tau蛋白,弄清了AD是由于Tau蛋白异常磷酸化所致。在一部分遗传负因强的家族性AD中,已判明就是由这个淀粉样物质的前体蛋白基因领域的异常所致,显示了在AD的成因上A β 蛋白的重要性。但这个基因异常只是在很少的一部分AD家系中存在,这一点也已被明确,这也明显提示还存在其他基因异常的情况。AD这一疾病群是已被确认的遗传因素强、基因异常的一群,但多数为散发型,也是受遗传因素影响不明确的病例。因此即使说与基因有关,也不是单一基因,而是采取多基因的遗传形式,或者在基因影响的同时,环境因素或许也起着重要的作用,进而不仅是基因水平,而且可能与蛋白的合成及代谢相关阶段的异常有关等多种可能性。90年代,分子遗传学的发展,又发现了载脂蛋白E和早老素基因与AD的关系。

二、老年性痴呆流行病学

(一) 患病率和发病率

我国已跨入老龄化国家,严重影响老年人健康的阿尔茨海默病随之增加,国外对老年期痴呆的流行病学研究较早,并已取得一定的成绩。我国学者在 20 世纪 80 年代前,对痴呆的流行病学调查做了初步的工作,结果不尽相同。80 年代后,对痴呆流行病学的研究方法和诊断标准与各国趋于一致,得出的患病率与国外较接近。

国外对老年期痴呆的调查多以 65 岁为年龄起点。得出的结果虽然有差异,但大部分研究报道的患病率都比较接近,65 岁及以上的老年人中,痴呆的患病率多在 6.6%~15.8%,其中 AD 的患病率为 0.8%~7.5%,AD 占总的老年期痴呆的比例为 24.0%~84.0%。大部分的研究结果均以 AD 占总的老年期痴呆的比例比其他亚型高。我国对老年期痴呆的研究多以 60 岁为年龄起点,有代表性的调查结果显示:60 岁及以上人群中 AD 的患病率为 0.07%~5.98%;65 岁及以上人群中 AD 的患病率为 0.33%~5.82%;75 岁以上为 3.94%。国内外调查结果均表明,AD 的患病率随年龄的增长而增加。

流行病学研究目的是为了探索疾病的病因,因此必须进行疾病的发病率研究。发病率反映人群中新发病例的数量,在确定了新发病人后再分析可疑危险因素在人群中的分布变化,就可为寻找病因提供线索。由于新发病人的发病时间很难确

定,对 AD 的确诊又缺乏可靠的实验室诊断指标,因此,AD 发病率的研究相对较少。自 20 世纪 90 年代以来,一些研究者进行了痴呆的发病率研究,并且多数研究得出了不同性别和年龄组的年发病率。张明圆等(1995)报道了上海社区老人中痴呆的年发病率,65 岁以上的老年人发病率为 1.15%,70 岁以上为 1.54%,75 岁以上 2.59%,80 岁以上 3.54%,85 岁以上 3.23%。欧洲对 9000 多人的随访研究显示:55 岁及以上 AD 的发病率为 7.7/千人·年,其中女性为 13.1/千人·年,男性为 6.9/千人·年。从以上资料可大致了解老年性痴呆的基本分布,如总患病率、年龄别、性别等。

(二) 致病危险因素

AD 的致病危险因素研究已有很多报道,包括环境因素、遗传因素以及这二者相互作用。目前比较一致的认识是家族遗传史、帕金森病家族史、高龄、女性、雌激素水平降低可使患 AD 的危险性增加;有争议的是患者出生时母亲年龄偏高、头颅外伤、吸烟、接触化学物质和铝中毒等因素的影响作用。

AD 与遗传有关是肯定的。痴呆家族史是 AD 的危险因素,但遗传的作用到底有多大还很难确定。对载脂蛋白 E (APOE) 基因型在人群中的分布频率的研究,进一步支持遗传因素对 AD 的发病作用。

低教育水平曾被认为是 AD 的一个致病危险因素,但最近国内外有研究认为低教育程度可能是社会经济状况和环境因素的一个伴随标志;国内还有报道早期生活状态,如家庭子女个数及患者在家中排行和 AD 有关,但均为不确定因素。

血管性危险因素会增加 AD 发病是近年研究的热点。大量

尸检资料表明,在AD患者的大脑中存在不同程度的脑血管病理改变。长期的临床研究也表明,混合性痴呆(脑卒中和AD并存)并不少见。

一些躯体疾病,例如甲状腺疾病、免疫系统疾病、癫痫、偏头痛等,曾被作为AD的危险因素研究。有资料显示老年期抑郁症史是AD的危险因素,临床上有近1/3的抑郁症老人可发展为痴呆。另外一些不确定的因素包括早年中枢神经系统感染史,如脑炎、脑膜炎、疱疹病毒感染,以及家畜接触史、食用动物脑等。

脑外伤与AD的关系已有较多报道,特别是最近的一项严重脑外伤的随访研究报道,更引起了人们的兴趣。Robert等平均随访严重脑外伤病人2.5年,结果有大约1/3病人的脑组织中出现类似于AD的 β -淀粉样蛋白沉积。临床和流行病学研究提示严重脑外伤可能是某些AD患者的病因之一。

三、老年性痴呆研究现状

(一) 基础研究

目前对老年性痴呆基础研究报道较多的是其病理改变的形成过程及其病理变化在AD中的发病机制。

AD的主要病理变化是老年斑(SP)和神经元纤维缠结(NFT)。构成老年斑的主要成分是 β -淀粉样蛋白(A β),最近的研究表明,A β 是通过与神经元表面的受体结合,引起神经元内钙离子平衡失调,从而导致神经元的损伤。而参与A β

形成的受体可能是高度糖基化终产物受体和清道夫受体。构成神经元纤维缠结的主要成分是双股螺旋细丝 (PHF), PHF 是由高度磷酸化的 Tau 蛋白构成。据报道, 体内蛋白磷酸酯酶 PP-2A、PP-2B 和 PP-1 可能参与 Tau 蛋白高度磷酸化的过程。

分子遗传学的研究揭示了 AD 与四个基因位点密切相关。据报道位于 21 号染色体上的 β -淀粉样前体蛋白 (APP) 基因、14 号染色体上的早老素-1 (PS-1) 基因和 1 号染色体上的早老素-2 (PS-2) 基因与早发性家族性 AD 有关; 而位于 19 号染色体上的载脂蛋白 E₄ (APOE₄) 基因与散发性 AD 及晚发性家族性 AD 密切相关。最近有报道, 12 号染色体的易感基因、线粒体基因组可能参与 AD 的形成。此外, AD 患者脑内胆碱能神经系统的退变也是造成病理改变的重要因素。

(二) 临床研究

目前, 老年性痴呆的诊断主要依靠临床表现、神经心理学测试和影像学检查。国内常用的神经心理学测试工具有很多, 简便易行的有简明精神状态量表、长谷川智力量表、日常生活能力量表等。近年来, 对轻度认知功能损害 (MCI) 研究较多, 主要是因为有一部分 MCI 病人可发展为早期 AD, 对 MCI 患者的随访也成为诊断 AD 的方法之一。在影像学方面, 电子计算机断层摄影 (CT)、磁共振成像 (MRI) 为 AD 病人的大脑结构改变提供了诊断依据; 而正电子发射断层摄影 (PET) 及单光子发射计算机断层摄影 (SPECT) 为 AD 大脑功能的改变提供了有利的证据。实验室检查是国内外学者研究

的热点,可靠的生物学指标不仅为早期 AD 患者提供了依据,而且对引起痴呆的原因也可作出鉴别。

(三) 治疗现状

老年性痴呆以药物治疗、中医治疗或中西医结合治疗为主,其目的是为了保持残存的智能,改善患者的认知功能状况和精神症状,促进身体机能的康复。

老年性痴呆的药物治疗包括:作用于胆碱能系统的药物、代谢增强剂、雌激素、神经营养因子、抗氧化剂、钙离子拮抗剂、抗炎治疗等,其中乙酰胆碱酯酶抑制剂对 AD 病人的认知功能改善有肯定作用。目前临床上应用较多的或正在实验开发的药物,大多数属于这类药物。另外,AD 疫苗的研究已有报道,美国药厂研制的 AN-1729 可使转基因小鼠的脑内老年斑数量减少,并伴随与老年斑相关的小胶质细胞、星型胶质细胞的减少。但 AD 的免疫学治疗还存在很多问题,例如抗体的滴度、治疗的安全性、种属差异、机体的免疫耐受能力、疫苗佐剂等问题都有待进一步研究。因此,AD 的免疫治疗仍在探索中。

中医药治疗老年性痴呆多以补肾健脾、益气疏肝、开窍醒脑、通瘀化痰等为治疗原则,在此基础上进行加减。其他如:体外反搏改善脑的血液循环和代谢,已有人用于治疗老年性痴呆并取得一定的效果。脑移植作为一种治疗手段有可能为临床治疗开辟新的途径。