

主编 马春 王爱民



脑的老化和痴呆

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

脑的老化和痴呆

主 编 马 春 王爱民
副主编 徐嘉惠 于永发
编 者 黄维忠 王 俭 王志忠
那守廉

北 京 医 科 大 学
中国协和医科大学 联合出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑的老化和痴呆/马春, 王爱民主编. -北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995

ISBN 7-81034-575-3

I. 脑… II. ①马… ②王… III. 脑病: 老年病 IV. R742

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 15747 号

脑的老化和痴呆

马春、王爱民主编

责任编辑: 陈永生、王庆然

*

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社出版

四方计算机照排中心排版

北京市昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/32 印张 6.625 千字 146

1995 年 9 月第 1 版 1995 年 9 月北京第 1 次印刷

印数: 1—2000

ISBN 7-81034-575-3/R · 573

定 价: 9.00 元

马 春 哈尔滨医科大学老年痴呆门诊，
副教授

王爱民 哈尔滨医科大学生化教研室，副
教授

徐嘉惠 哈尔滨医科大学附属第一医院
高干病房，教授

于永发 哈尔滨医科大学附属第二医院
神经内科，副教授

黄维忠 哈尔滨市第四医院神经内科，副
主任医师

王 俭 哈尔滨铁路卫生学校生化教研
室，讲师

王志忠 大庆采油十一厂职工医院内科，
主治医师

那守廉 哈尔滨医科大学学报编辑部，研
究员

65 100 118 162

前 言

随着医学的进步和人们生活水平的不断提高，我国人口的平均年龄在不断地增长，世界卫生组织预测到2000年我国将有老年人1.3亿，也将步入老龄化社会的行列。脑老化和老年人痴呆是影响老年人生活质量的重要因素，有人预言老年人痴呆是下世纪最可怕的老年病。

近20年来，国外发表了大量关于脑老化和痴呆的论文和专著，关于这一课题的科研也取得了长足的进步。我国在这一领域的研究起步较晚，到目前为止还缺少系统的参考书，为此我们综合国内外较新的研究成果并结合我们自己的点滴经验，编写了这本小册子，供老年病工作者及有关人员参考。

在本书的编写过程中，得到我校王庆然教授的宝贵指导和大力帮助，也得到北京医科大学中国协和医科大学联合出版社的帮助，在此表示衷心的感谢。编者还要特别感谢本书的责任编辑陈永生教授，由于他的精心审校，才使本书避免了许多谬误。

由于编者学识疏浅，错误和不当之处在所难免，欢迎广大同仁批评指正。

马 春 王爱民

1994年11月24日

目 录

第一章 脑的老化	(1)
第一节 脑的形态学老化改变.....	(1)
第二节 脑老化的生化改变	(35)
第三节 脑老化在认识、情感和行为等方面的 改变	(43)
第四节 脑老化的防治	(55)
第二章 老年人痴呆	(61)
第一节 总论	(61)
第二节 Alzheimer 病	(71)
第三节 血管性痴呆.....	(112)
第四节 Cruetzfeldt Jakob 病	(136)
第五节 Pick 病	(154)
第六节 Parkinson 病的痴呆	(159)
第七节 Huntington 舞蹈病	(164)
第八节 正常颅压脑积水.....	(172)
第九节 AIDS 痴呆复合体	(176)
第十节 麻痹性痴呆.....	(183)
第十一节 进行性核上瘫.....	(195)

第一章 脑的老化

人到老年，常有各系统和器官功能减退。由于神经系统，尤其是中枢神经系统在机体的各种活动中占主导地位，因此脑的老化对机体的衰老可能起重要作用。老年人常发生不同程度的智力减退，这就意味着老年人的脑发生了形态机能改变。本篇从形态、生理和生化等方面描述脑的老化改变。

第一节 脑的形态学老化改变

一、脑老化的大体形态学改变

(一) 脑体积和重量的增龄改变 研究表明，人脑的重量和体积一般在10岁左右达到最高峰(图1)，以后开始缓慢下降，从50~60岁开始脑重和体积的下降速度明显增快。Hatazawa等(1982)发现女性脑萎缩比男性出现得早。Davis和Wright(1977)的观察证明，在成年人脑的体积同颅腔之比为93%以上，在60岁时这个比值仅有轻度下降，但在智能正常的70~100岁的老人这个比值大多数低于80%(图2)。

(二) 大脑皮质厚度的年龄变化 Dalakashili(1967)观察了不同年龄正常人的1、39和19区的皮质厚度的年龄变化，他发现中年人(50岁)的皮质厚度同35岁的健康人相比下降了1~4%，而老年人(65岁以上)则下降了2.7~10.7%。Sheinina等(1954)测定了37~105岁正常人45区的皮质厚度，他报告老年人的皮质变薄了，但他测得105岁老年人的45区皮质的平均厚度为2.43mm，这个值仍在正常

界限 2.30~2.5mm 之内。Shefer (1972) 报告 15~75 岁健康人的 17 区皮质厚度没有明显的年龄改变。Hang (1984) 研究了 6、10、18、21、38 区和下托的皮质厚度，他发现 6、10、18、21 和 38 区的皮质厚度在平均年龄为 77 岁的正常老人和年龄为 19~28 岁年轻人相比无明显差别，但下托的皮质厚度在老年人下降了 28%。Shefer (1972) 等在福尔马林固定的材料中，使用影像系统测定了大脑半球的灰质和白质的厚度，他们发现灰质和白质之比在 20 岁的年轻人是 1.28，50 岁的正常老人的这个比值降至 1.13，而 100 岁智力正常的老人这个值升至 1.55。这个资料表明 20~50 岁间皮质变薄比白质丢失明显，在老年人白质丢失反而更显著，这可能意味着早期丢失的是皮质内环路神经元，而后期丢失的是发出长距离传导束的神经元。

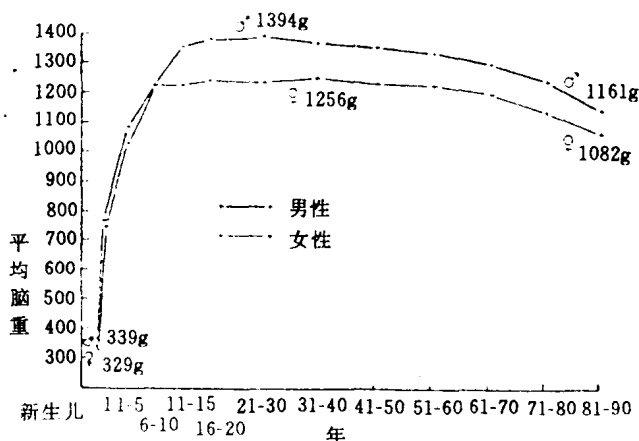


图 1 脑重量的增龄改变 (引自 Bürger 1960)

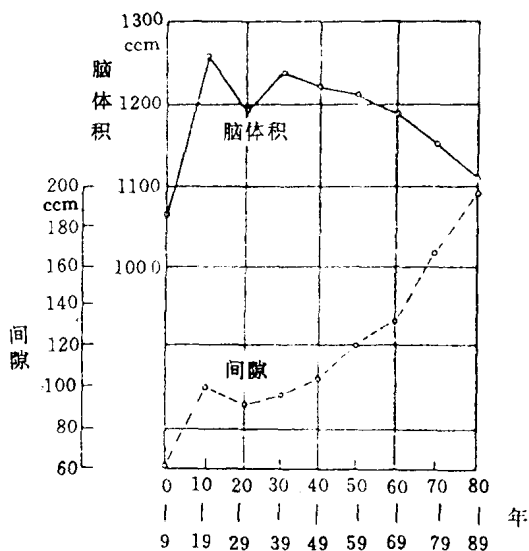


图2 脑的体积和颅内间隙(包括脑室和蛛网膜下腔)的增龄改变 (引自 Böning 1925)

(三) 脑室的增龄变化 Hubbaad (1981) 等证明脑室系统随年龄的增加不断地扩大 (图 3)。Davis 和 Wright (1972) 详尽地研究了脑室体积的年龄变化, 他们发现 60 岁以前脑室体积是缓慢增加的, 70 岁以后大多数个体脑室增大的速度明显加快。Morel 等发现男性的脑室体积比女性稍大, 在两性中左侧的侧脑室比右侧的稍大些。

关于脑的重量和体积与脑室大小的报告资料几乎全部来自对病理解剖脑的研究。其它系统的疾病、濒死期的缺血和

缺氧、死后的延误及固定对这些参量都有影响。有人证明在 10% 福尔马林中固定 2 周的脑，其体积和重量增加 10% 以上，而这种影响在青年人的脑和老年人的脑又有明显差别，因此上述数据具有一定的局限性。自 1972 年 CT 用于医学以来，人们开始用 CT 观察脑室大小，从而间接地推测是否有脑萎缩发生。使用 CT 主要是测定脑室一些特定部位的宽度，而不是测定脑室体积。虽然有时宽度测定不能完全反映脑室体积的变化，但 CT 测定简便且无创伤性，能获得真正正常人的数据，可免受疾病、濒死期和固定的影响，因此使用 CT 技术测定的脑室大小似乎能更真实地代表脑室的客观情况。有人观察 123 名正常人的 CT 的脑室和脑回改变，他发现 60 岁以前的成人脑室大小相对恒定，60 岁以后脑室逐渐扩大，并且脑室扩大和年龄增加呈正相关。但 86% 的正常人脑室有轻度或中等度扩大，少数人脑室无明显扩大。又有人观察 980 例年龄为 10~88 岁无神经系异常者的脑室 CT 所见，他们发现 30 岁以后男女两性的脑脊液容积随年龄增长而增加，但明显的改变发生在 60 岁以后，详情见表 1。

表 1 脑脊液容量的年龄变化

年 龄 (岁)	脑脊液容量 (ml)
20~29	23.0
50~59	39.9
80~89	124.3

(引自 Takeda 等 1984)

二、脑的组织学老化改变

同年轻人相比老年人的脑发生了许多组织学改变。少数

的改变对机能是有益的（如树突生长），但这些变化中的绝大多数对神经系统的机能有损害。

（一）神经元丢失 神经元是高度特化的细胞，它们有极其复杂的功能。同其它细胞相比，神经元间及神经元和效应器、感受器间存在着更加精细和密切的联系。神经元也是没有分裂能力的细胞，这就意味着神经元必须存活和机体寿命一样长的时间。但事实上神经元在不断地受到内外环境中有害因子的损害，因此随着年龄的增加神经元不断地丢失，但这种丢失表现出脑区和细胞种类的特异性。

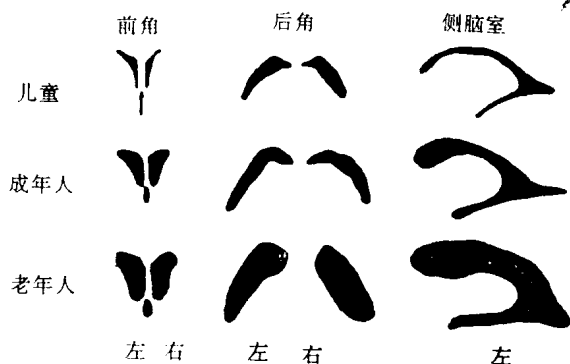


图3 脑室的大小和形状的增龄变化（引自 Heinrich 1939）

1. 同源皮质的神经元丢失

（1）同源皮质的神经元成分：同源皮质中的绝大多数神经元可被区分为锥体细胞和非锥体细胞。锥体细胞又包括经典的锥体细胞即一般所说的锥体细胞和变形的锥体细胞。锥体细胞是大脑皮质的特有细胞类型，它的胞体形似梭锥或在切面上呈等腰三角形，有一个粗大的顶树突，它从细胞顶端发出，几乎垂直向上走行，它穿过浅层时，发生大量分支并

形成终末丛。自胞体还发出许多基树突，走行在各个方向上，顶树突和基树突上一般都有丰富的棘。锥体细胞树突的形态和树突棘的量可因锥体细胞所在皮质区和板层的不同而有差别。变形的锥体细胞常在胞体发生突起的模式上有一些改变，这些改变把它们同经典的锥体细胞区分开来，但这些细胞的综合特征仍符合锥体细胞的标准。锥体细胞和变形的锥体细胞的轴突可发自胞体的底部或一个基树突的起始部，一般它以垂直的方向进入白质，在它走行过程中可发出数量不等的侧支。轴突在起始段以后及其侧支都是有髓鞘的。一般来说轴突终止在皮质的其它区或皮质下结构中。因此，可以认为锥体细胞和变形的锥体细胞是大脑皮质的投射神经元。锥体细胞和变形的锥体细胞都有一个圆形的核，它位于在稍微偏心的位置上，它有一个苍白的外观、均一的密度和明显的核仁，在核周质中有大量的 Nissl 物质，这种物质可扩展到树突的主干中。在 aldehydefuchsin 染色的切片中，在胞体中可见细小而淡染的脂褐素颗粒，正常情况下轴丘和轴突中不存在 Nissl 物质和脂褐素颗粒。非锥体细胞包括很多种神经元的类型，它们的类型在 Golgi 材料中容易区别，但在 Nissl 切片中区分它们的类型是很困难的。非锥体细胞的最重要特点是它们都没有顶树突，平滑的树突可发自胞体的任何部位，成熟的非锥体细胞多是无棘的，未成熟的可能存在少量的棘。短的轴突可走行在各种方向上，在胞体附近即分枝和形成终末丛。这种神经元多是局部环路神经元。在 Nissl-pigment 材料中它们的胞体呈多角形或梭形，有一个偏心位置的外观苍白的核，核膜常有明显的凹陷。有些非锥体细胞有丰富的 Nissl 物质，但有的仅可见稀少的 Nissl 物质。Nissl 物质在非锥体细胞中不扩展到树突中，这也是锥体细胞和非锥体细胞间的

重要差别之一，这一特点可作为两者鉴别的依据。非锥体细胞的脂褐素堆积模式也和锥体细胞的明显不同，它有两种类型，一种是胞浆中充满粗大而深染的脂褐素颗粒，另一种是无或仅有极少的细微的脂褐素颗粒，并且不存在中间类型。充满脂褐素颗粒的非锥体细胞主要位于层Ⅰ和Ⅲ，而没有脂褐素者散在于皮质的各层中。

(2) 同源皮质的板层模式：人类的大脑皮质高度发育，在人类大脑皮质中，神经元的密度和类型、有髓纤维的密度和走行方向、脂褐素的含量、血管的密度、神经胶质细胞的密度、某些神经递质标识物的含量及病理改变的分布都不是均匀一致的，借助它们的某些特点可以把大脑皮质区分成几个水平层次，即板层。有许多方法可以显示大脑皮质的板层构造，其中 Nissl 染色、Weigert 和 aldehydefuchsin 染色分别用于研究大脑皮质的细胞构筑 (cytoarchitecture) 髓鞘构筑 (myeloarchitecture) 和脂褐素构筑 (pigmentoarchitecture)。在这几种染色的材料中，同源皮质的大多数区可被分为 6 层，有的层还可以进一步亚分。在血管构筑 (angioarchitecture) 和神经胶质构筑 (glioarchitecture)、化学构筑 (chemoarchitecture) 和病理构筑 (pathoarchitecture) 中可把同源皮质分成不等的板层。在研究板层模式时，常观察一个包括皮质全层的细胞带。Brodmann11 区是研究皮质板层结构的最佳区，因为它是分化最好的同源皮质，各层之间的界限明显。在细胞构筑材料中，区分皮质的板层主要依据锥体细胞和变形锥体细胞的大小和堆积密度。定量形态学研究证明 Brodmann11 区的Ⅰ～Ⅲ层中的锥体细胞和变形性锥体细胞数大致和Ⅳ～Ⅵ层中的相等。这个区，锥体细胞和变形锥体细胞占神经元总数的 85%，非锥体细胞占 15%。非锥体细胞存在于皮质的各层中，

但在层Ⅲc和层Ⅳ交界处的深方非锥体细胞明显减少。Ⅰ～Ⅲ层中非锥体细胞占20%，而层Ⅳ～Ⅵ中仅占10%。

(3) 同源皮质的神经元丢失：从成年到老年人脑的体积和重量不断下降，这种改变的组织学基础是神经元丢失。老年人记忆力减退等认知机能改变和神经元丢失也有密切关系。早在1894年Hodge就发现老年人的脑存在着神经元丢失。Brody (1955) 的出色工作证明了老年人的大脑皮质中存在明显的神经丢失。他发现95岁的智力正常的老年人颞上回神经元数比18岁年轻人的平均数下降了50～60%，87岁正常老年人额上回神经元密度比40岁的成人降低50%，中央前回和纹状皮质的神经元密度95岁的比18岁的减少20～30%。在这两个年龄组中中央后回和颞下回降低了10～20%。他还发现其它皮质区的神经元密度随年龄的增长有不同程度的降低。其中层Ⅳ和Ⅰ中的小细胞密度降低得更明显。后来的一些研究表明从成年到高龄的老年人在大脑皮质的颞上、中和下回、额上和下回、中央前回和后回、扣带回、纹状皮质和前纹状皮质及区6、38和40的神经元密度下降了10～60%。详情见表2。

神经元的萎缩常是细胞死亡的先兆。研究表明，哪些脑区出现明显的神经元萎缩，哪些脑区就会有明显的神经元丢失。神经元丢失有种属差别，灵长类比低等动物明显，而人比其它非人灵长类严重。关于丢失的神经元类型存在着争议。早期的报告称小神经元的丢失比大神经元明显，晚近的报告证明大神经元丢失的危险性更大。但证明主要是大神经元丢失的研究多使用自动神经元计数器，这种计数系统不能完全把神经元和神经胶质细胞区分开来，而胶质细胞又是胞体小的细胞，因此可掩盖小神经元的丢失。研究也证明随着年龄

表 2 正常人同源皮质神经元密度的增龄改变

脑 区	作 者	研究 年龄 例数 范围	下降的 百分比	注 释
中央前回(区 4)	Brody(1955)	16 18~95	25	使用自动细胞计数器
	Hederson(1980)	64 18~95 L 49 S 38		
区 6	Shefer(1973)	15 19~NA	22	仅数层Ⅲ中的总神经元数
额上回	Brody(1955)	18 41~87	51	
区 10	Shefer(1973)	15 19~NA	28	仅数层Ⅲ中的总神经元数
直回(区 11)	Henderson(1980)	64 18~95 L 53 S 20		使用自动细胞计数器
	Aderson(1983)	18 69~85 15~16		使用自动细胞计数器
前扣带回(区 24)	Anderson(1983)	18 69~85 15~16		使用自动细胞计数器
颞上回(区 22)	Brody(1955)	16 18~95	57	使用自动细胞计数器
	Henderson(1980)	64 18~95 L52 S 34		使用自动细胞计数器
颞中回(区 21)	Shefer(1973)	15 19~NA	23	仅数层Ⅲ和Ⅴ中的神经元
	Mann(1985)	67 18~95 43~50		使用自动细胞计数器
颞下回(区 20)	Brody(1955)	16 18~95	18	使用自动细胞计数器
	Henderson(1980)	64 18~95 L 36 S 12		仅数层Ⅲ的神经元总数
中央后回(区 3)	Brody(1955)	16 18~95	13	
	Henderson(1980)	64 18~95 L53 S 41		使用自动细胞计数器
区 21 和 38 交 界处	Shefer(1973)	15 19~NA	12	仅数层Ⅲ中的神经元总数
顶下小叶(39,40)	Shefer(1973)	15 18~NA	15	仅数层Ⅲ的神经元总数
区 17	Brody(1955)	16 18~95	31	
	Devaney(1980)	23 20~87	54	用细胞悬浮液方法
区 18	Shefer(1973)	15 19~NA	14	仅数层Ⅲ中总神经元数

注: L. 大细胞; S. 小细胞 NA. 未标明。

(引自 Coleman 等 1987)

的增加神经元常出现萎缩性改变,即会有部分大神经元萎缩后被计入小神经元行列中,使小神经元的丢失不易显现出来。Braak 等(1986)使用 Nissl-Pigment 染色技术研究了直回的神经元增龄改变,他发现 28~48 岁的正常人锥体细胞占神经元总数 85.1%,非锥体细胞占 14.9%,在 88~96 岁智能正常的老年人锥体细胞占 91.6%,而非锥体细胞占 8.4%。计算表明,老年人的锥体细胞几乎没有丢失,而非锥体细胞丢

失了 47%，其中胞浆中充满脂褐颗粒的非锥体细胞丢失的更多。2. 海马结构和杏仁核的神经元丢失

(1) 海马结构：海马结构主要由齿状回、海马和下托组成。其中齿状回和海马是仅有三层的异源性皮质，而下托的锥体细胞层可区分为内锥体细胞层和外锥体细胞层。齿状回中最多的细胞是位于颗粒层中的颗粒细胞，而海马的主要细胞是位于锥体细胞层中的大锥体细胞。借助于细胞的堆积密度和宽度可把海马区分为四部分，即 CA_1 、 CA_2 、 CA_3 、 CA_4 。

几个研究组报告人的海马锥体细胞密度随年龄的增加而降低。Mouritzen (1979) 报告整个海马的细胞密度每 10 年降低 5.4%，而 21~50 岁的成年人和 68~91 岁的老年人相比下降了 21%。又有人报告 CA_1 的神经元密度每 10 年减少 3.6~6.2%，而下托在 70~85 岁间下降 14%，老年人同年轻人相比齿状回的颗粒细胞密度下降 15%。

(2) 杏仁核：它其实是一个核簇，位于大脑颞叶内侧部的一个灰质团块。它可区分为许多大小不等的亚核，但通常把它分为两个主要核群：皮质内侧核群和基底外侧核群。位于两者之间的还有一个界限模糊的中央核群，通常把它归入皮质内侧核群中。研究发现，杏仁皮质内侧核群的细胞密度及核体积在老年人下降 3~19%，这种下降虽较小，但有统计学意义。而基底外侧核群的神经元密度似无增龄性改变。

3. 小脑的神经元丢失 小脑由小脑皮质和中央核组成。小脑皮质由境界清楚的三个细胞层组成，其中 Purkinje 细胞受到人们的重视。Hall 等 (1975) 发现 Purkinje 细胞密度在整个小脑都随增龄而下降，它每 10 年下降 2.5%。这个结果同 Ellis (1920) 的结果完全符合，他发现从 20 岁到 90 岁这种神经元的密度下降了 21%。最近有人检查了 65 例从 49~

89 岁的正常人的小脑前、中和后部,发现 Purkinje 细胞密度在前部下降 38%,中部下降 33%,而后部仅下降 19%。

4. 其它皮质下结构的神经元丢失 很多研究证明,一些皮质下结构的神经元密度无增龄性变化,它们包括腹侧蜗神经核、面神经核、滑车神经核、展神经核、乳头体核、视上核、室旁核和五羟色胺能的背侧背盖区。但另一些皮质下结构如豆状核的神经元密度随年龄的增加而降低。在 80 岁以上的正常老人视交叉上核出现明显的神经元丢失,尤其是它的血管加压素能的神经元密度下降得更明显。视前内侧区和性功能密切相关,在男女两性中它的神经元密度在整个成年期都不断地下降。在儿茶酚胺能的神经核中,蓝斑核、蓝斑下核和迷走神经背核中的含黑色素的神经元在 63 岁以后下降了 40%。黑质的黑色素细胞在 20~50 岁间也出现了明显的密度降低。Mann (1984) 和 McGeer (1977) 都证明 Meynert 基底核在正常老人有神经元密度的降低,但 Chui (1984) 和 Whitehouse (1983) 的结果和 Mann 等 (1984) 的正好相反。前三个报告都使用了 Nissl 染色,在计算神经元密度时是在前联合和视交叉之间的切片上进行的,第四个报告没有提及他们的染色方法,并且把该核的总神经元数作为指标。而且报告有神经元密度降低的报告中都包括儿童的材料,证明该核无神经元丢失的两个报告仅研究了 25 岁以上的成年人,这也许是两组报告间有明显差别的原因。这也可能提示人的 Meyert 基底核神经元数量变化仅发生在成年人之前或虽然在整个生命过程中都有增龄改变,但有统计学意义的变化只发生在成年之前。但 Mann (1984) 的进一步研究又证明,在成年之前的这种神经元密度下降是脑生长和分化的结果而不是随年龄增加而产生的增龄改变。McGeer 等 (1977) 计算了