

老年性痴呆的治疗和护理

老年性痴呆的 治疗和护理

盛树力 主编



科学出版社

749.1

SLa

0.1

出版社



科学技术文献出版社

老年性痴呆的 治疗和护理

盛树力 主编

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

图书在版编目(CIP)数据

老年性痴呆的治疗和护理/盛树力主编.-北京:科学技术文献出版社,2000.4
ISBN 7-5023-3489-0

I.老… II.盛… III.①-老年精神病学-痴呆-治疗②老年精神病学-痴呆-护理 IV.R749.105

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 10505 号

出 版 者:科学技术文献出版社

图 书 发 行 部:北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图 书 编 务 部:北京市西苑南一院东 8 号楼(颐和园西苑公汽站)/100091

邮 购 部 电 话:(010)68515544-2953,(010)68515544-2172

图书编务部电话:(010)62878310,(010)62878317(传真)

图书发行部电话:(010)68514009,(010)68514035(传真)

E-mail:stdph@istic.ac.cn;stdph@public.sti.ac.cn

策 划 编 辑:陈玉珠

责 任 编 辑:阎 言

责 任 校 对:李正德

责 任 出 版:周永京

封 面 设 计:吕永杰

发 行 者:科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者:三河市富华印刷包装有限公司

版 (印) 次:2000 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

开 本:787×1092 16 开

字 数:470 千

印 张:19.25 彩插 1

印 数:1~3000 册

定 价:30.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书由北京市老年病研究中心首席科学家盛树力主编,共分十四章。书中分别讨论了老年性痴呆的诊断、药物治疗、临床药物的试验与应用,行为与心理症状的治疗以及非药物治疗,血管性痴呆的治疗,新药试验中应注意的问题,痴呆病人护理的目标及原则等内容。

本书适于医务临床及科研人员参阅。

我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干

科学技术文献出版社是国家科学技术部所属的综合
性出版机构,主要出版科技政策、科技管理、信息科学、农
业、医学、电子技术、实用技术、培训教材、教辅读物类图书。

编写人员

(按本书章节顺序排列)

许贤豪	北京医院
Benjamin Seltzer	美国 Tulane 大学
张振馨	北京协和医院
赵洁皓	北京协和医院
黄觉斌	北京协和医院
洪 霞	北京协和医院
盛树力	首都医科大学宣武医院
朱明伟	解放军总医院
王鲁宁	解放军总医院
马 辛	北京安定医院
周江宁	安徽医科大学第一附属医院 安徽省老年病研究所
	中国科技大学生命科学学院
刘荣玉	安徽医科大学第一附属医院 安徽省老年病研究所
贾建平	首都医科大学宣武医院
刘 峥	首都医科大学宣武医院
李 林	首都医科大学宣武医院 北京老年病医疗研究中心
马金城	首都医科大学宣武医院 北京老年病医疗研究中心
Donna L. Algase	美国密执安州大学
肖顺贞	北京医科大学

前 言

1999 年是本世纪最后 1 年,我国将有 1.29 亿人口超过 60 岁,老年人在总人口中的比例将达到 10.15%,从而使我国提前成为老年型人口的国家。人口老龄化将对社会、家庭和医学界构成巨大压力,是严重影响我国可持续发展的因素之一。

据统计老人痴呆患病率约占老年人的 10% 左右,其中一半为老年性痴呆(AD),在我国估计已有 400 万病人。在美国老年性痴呆是继心脏病、肿瘤和脑卒中之后的第 4 位死亡原因,每年死于此病的超过 10 万人。老年性痴呆在确诊后平均生存期为 7~8 年。西方国家这类病人每年每人需花费约 1.5 万美元。我国虽然没有这方面统计,估计每年需花费 200 亿人民币(美国 1994 年为 830 亿美元),由此可见老年性痴呆已是社会和家庭的沉重负担,所以已不仅是一个重大的医学问题,而且是一个社会问题。

面对人口老龄化的严峻局面,唯一有效的对策是健康老龄化或保持活力的老化(Active Aging)。但对已出现痴呆的患者就应积极治疗,给予生活和医疗护理。但是在我国存在传统上的认识误区,老年呆不是病,再加上一些非专业医生在这方面还缺乏足够了解,因此在我国绝大多数病人得不到应有的治疗和积极的护理。绝大多数病人大部分时间都在家中渡过,而且大部分病人死于感染,因此护理具有特别重要的意义。

从战略上考虑,老年性痴呆防治应包括临床前的抗衰老和轻中度病人的治疗。但本书主要介绍临床药物和非药物治疗。治疗目的是延缓疾病的进展和提高病人的生活质量。

本书是邀请国内外从事老年性痴呆医疗和研究的专业工作者撰写的有关老年性痴呆的治疗和护理的专著,它基本上反映了当代对老年性痴呆临床治疗(药物和非药物)及新药开发的进展和研究方向,因此这本专著本着学术上百家争鸣的精神,着重反映作者本人的认识,而不求在内容上的不同观点的统一。由于本书的主要对象是从事神经科、精神科和老年病科专业医生和有关老年性痴呆的专业研究工作者,因此

不同的观点留给读者思考、弃选似乎更好。

到目前已有一些能有效延缓老年性痴呆病程,减轻症状和提高生活质量的药物在国内外上市和即将上市,其中有的已在国内试用,本书对这些药物将详加介绍。但是总体上说,能用于老年性痴呆治疗的药物还太少,因此积极开发新药,特别从中医中药中发掘出有效中药是我国药物研究者的历史使命。但是药物的开发需要有能被认可的严格的药物疗效的评估标准。因此本书除根据老年性痴呆病因学和病理生理研究的最新进展,介绍可能作为研究药物在分子水平上的作用靶位,积极开展分子药理学。同时本书还详细阐述了对药物疗效评估的特殊方法,以求与同行们在这方面讨论和达成共识,促进我国老年性痴呆药物的开发研究。

虽然老年性痴呆已有了一些有效的药物,但是由于老年性痴呆疾病本身发展的不可逆性,这些药物的效果持续时间往往较短,对中重度病人效果更差。因此非药物治疗和护理对老年性痴呆就更为重要,而这方面在我国还没有受到高度重视。有关作者将把自己在这方面的研究经验和国外情况一并介绍,相信具有重要的实际意义。

本书的作者虽然都是资深的专业医生和研究人员,但老年性痴呆治疗学是涉及多学科和正在蓬勃发展的专业,相信书中可能存在许多不足之处,恳请同行赐教。

本书蒙北京老年病医疗研究中心赵志炜同志大力协助,在此一并表示感谢。

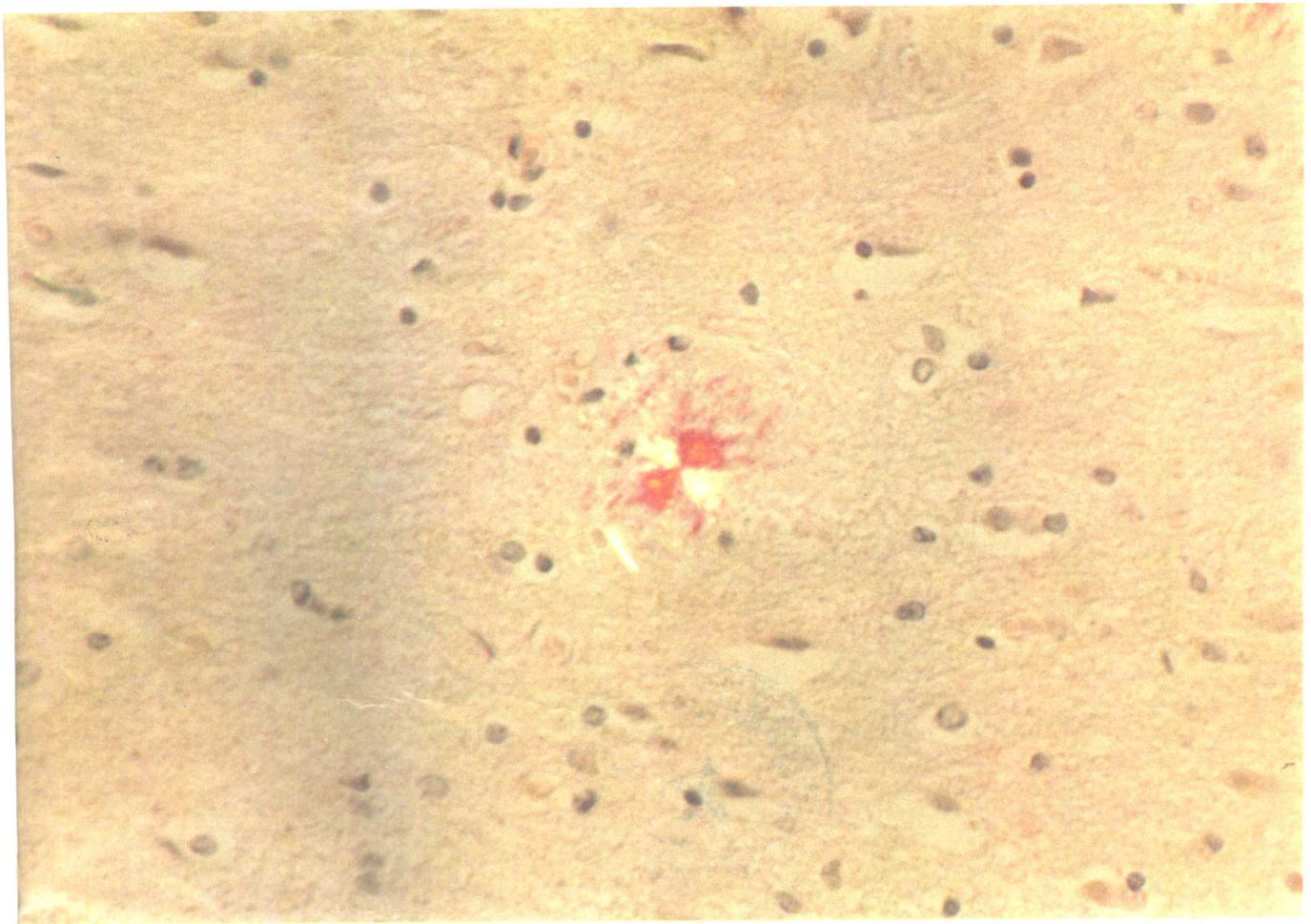


图 8-1

示在偏振光下观察,二个典型的老年斑的中心显示红绿呈X型交叉嗜刚果红核,常提示淀粉样蛋白沉积。

目 录

第一章 老年性痴呆的诊断	(1)
第一节 老年期和痴呆	(1)
第二节 老年期痴呆	(2)
第三节 老年性痴呆	(3)
第二章 阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease)的药物治疗	(35)
第一节 治疗 AD 认知症状的药物	(35)
第二节 血管活性药物	(37)
第三节 神经递质替代疗法	(37)
第四节 抗氧化剂和神经保护剂	(43)
第五节 神经营养药物	(43)
第六节 激素	(44)
第七节 Ginkgo biloba	(44)
第八节 代谢增强剂和相关药物	(44)
第九节 生物膜调节剂	(45)
第十节 抗炎药	(45)
第十一节 解毒剂	(46)
第十二节 抗淀粉样蛋白的药物	(46)
第十三节 基因治疗	(47)
第三章 老年性痴呆(AD)的药物治疗	(54)
第一节 AD 治疗的准则	(54)
第二节 胆碱能药物	(55)
第三节 谷氨酸盐受体拮抗剂	(65)
第四节 神经元保护剂	(68)
第五节 防止 AD 进展的药物	(69)

第六节 行为障碍的治疗	(73)
第四章 胆碱酯酶抑制剂	(81)
第一节 总论	(81)
第二节 他克林(Tacrine)	(99)
第三节 安理申	(99)
第四节 哈伯因	(107)
第五节 艾斯能(Exelon, Rivastigmine)	(108)
第六节 加兰他敏	(115)
第七节 美曲丰(Metrifonate)	(116)
第八节 甲基磺酰氟	(119)
第五章 非胆碱酯酶抑制药物	(125)
第一节 非胆碱酯酶抑制药物治疗的病理生理基础	(125)
第二节 非胆碱酯酶抑制药物治疗原理	(128)
第三节 常用药物	(129)
第四节 展望	(134)
第六章 雌激素防治老年性痴呆	(135)
第七章 老年性痴呆行为和心理症状的治疗	(149)
第一节 痴呆的行为和心理症状	(149)
第二节 痴呆行为心理症状的治疗	(153)
第八章 老年性痴呆的非药物治疗	(158)
第一节 非药物治疗的基本假说	(158)
第二节 非药物治疗	(168)
第九章 血管性痴呆及其治疗	(176)
第一节 血管性痴呆的流行病学	(176)
第二节 血管性痴呆的病因学分类	(177)
第三节 血管性痴呆的临床表现	(177)
第四节 血管性痴呆的诊断	(178)
第五节 血管性痴呆的防治	(179)
第十章 老年性痴呆治疗新药临床试验中需注意的问题	(186)
第一节 新药的定义和分类	(186)
第二节 新药研究的两个阶段	(188)
第三节 新药临床试验分期	(189)
第四节 新药临床研究单位	(191)
第五节 符合 GCP 要求的临床试验设计方案	(192)

第六节	试验设计:随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验	(193)
第七节	病例入选标准、排除标准	(196)
第八节	AD 诊断标准	(198)
第九节	疗效评价	(199)
第十节	疗程	(202)
第十一节	安全性评价	(203)
第十二节	数据处理与统计分析	(206)
第十一章	护理痴呆病人的目标和原则	(209)
第一节	痴呆护理的总框架	(209)
第二节	痴呆护理的总目标和原则	(212)
第十二章	老年痴呆症的护理	(219)
第一节	概述	(219)
第二节	痴呆症患者的护理	(221)
第三节	痴呆症患者的家庭护理和社会支持	(228)
第十三章	老年性痴呆的病理生理	(232)
第一节	神经病理	(233)
第二节	神经病理形成的过程	(236)
第三节	AD 病理生理	(244)
第四节	AD 发病机理	(251)
第十四章	药物作用靶位的探讨	(264)
第一节	胆碱能神经元体系	(266)
第二节	减少 A β 产生,增加 sAPP α 的分泌	(267)
第三节	神经生长因子和神经营养因子	(272)
第四节	谷氨酸、钙超载和 AD 治疗药物的设计	(279)
第五节	Tau 为靶位的药物靶位设计	(286)
第六节	氧化应激	(288)
第七节	小胶质细胞激活抑制剂	(289)
第八节	新生神经元的研究	(291)
第九节	结束语:AD 治疗原则	(292)

第一章 老年性痴呆的诊断

第一节 老年期和痴呆

一、【老年】

(一)人口老龄化(Aging)

由于世界范围内医疗卫生防疫水平的提高,传染病死亡率明显下降,人们的平均期望寿命延长,老龄人逐渐增多。又由于人们观念转变,不再认为多子多女多福气,而要减少子女,故老年人于总人口中所占的比率逐渐增高,即形成人口老龄化。我国由于推行晚婚节育,人口出生率降低,故老龄化更为突出(表 1-1)。

表 1-1 到 2050 年老人在总人口中所占的百分比(%)

国家/达到和超过的年龄	65 岁	80 岁
中国	35.0	22.0
德国	36.2	21.6
法国	34.0	20.0
加拿大	33.0	19.7
日本	33.1	17.0
美国	29.0	16.0
英国	28.7	15.5
意大利	31.0	15.2

(二)老年期(Elderly)

按世界卫生组织规定,发达国家 65 岁以上、发展中国家 60 岁以上为老年;故发达国家 65 岁以上、发展中国家 60 岁以上为老年期。

二、【痴呆】

痴呆(Dementia)是一种临床综合征,即在无意识障碍的情况下,按记忆、认知、语言、时空间机能和人格五项心理活动中,至少有记忆、认知和另一项明显缺损,且已持续 6 个月以上者

为痴呆。

三、【痴呆的分类】

一般把痴呆分为三类:慢性变性性痴呆,即老年性痴呆;血管性痴呆;其他病因的痴呆。

四、【痴呆的严重程度】

若智能缺损已影响其日常生活、工作(或家务)和社交活动,则依严重程度可分为重度、中度和轻度(表 1-2)。

表 1-2 临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)

	健 康 (0 分)	可疑痴呆 (0.5 分)	轻度痴呆 (1 分)	中度痴呆 (2 分)	重度痴呆 (3 分)
记忆力	无记忆力缺损 或只有轻度不 恒定的健忘	轻度、持续的 健忘,对事情 能部分回忆, 属“良性”健忘	中度记忆缺损、对近 事遗忘突出,缺损对 日常活动有妨碍	严重记忆缺损,能记 住过去非常熟悉的事 情,新发生的事情则 很快遗忘	严重记忆力丧 失,仅存片段 的记忆
定向力	能完全正确定 向	能完全正确定 向	时间定向有些困难, 对进行检查的人物和 地点能定向,对所处 地点可能有失定向	通常对时间不能定 向,常有地点失定向	仅有人物定向
判断力 + 解决问题 能力	能很好解决日 常问题,能对 过去的行为和 业绩作出良好 的判断	仅在解决问 题、辨别事物 间的相似点和 差异点上有可 疑的缺损	在处理复杂的问题方 面有中度困难:对社 会和社会交往的判断 力通常保存	在处理问题、辨别事 物的相似点和差异点 上有严重损害;对社 会和社会交往的判断 力通常有损害	不能作出判 断,或不能解 决问题
社会事物	在工作、购物 上一般	在工作、购物 等方面即使有 损害也仅是可 疑	不能独立进行这些活 动,但在他人帮助下 能完成	很显然不能独立进行 室外活动	很显然不能独 立进行室外活 动

只有当损害是由于认知能力缺损引起时,才记为 0.5、1、2、3 分。

第二节 老年期痴呆

一、【概述】

老年期痴呆(Dementia in Elderly)是指于老年期发生的痴呆,是危及老年人健康的常见

病。从发病机制方面可分为:老年性痴呆(Alzheimer Dementia),血管性痴呆(vascular dementia),混合性痴呆(mixed dementia)和其他痴呆(other dementia)。从治疗方面来分,痴呆可笼统地分为能用特殊医学方法治疗和只能用支持疗法治疗的两种。本文以讨论老年性痴呆为主,但也谈到老年期的其他各型痴呆。

二、【流行病学】

老年期痴呆是危及老年人健康的常见病。

因为世界范围内老人人数所占比例空前增加,痴呆越来越成为社会和公共卫生突出的问题。到2000年,65岁或65岁以上老人可望达约4.32亿,其中半数分布在发展中国家。患痴呆的老人数也将明显增加。

老年期痴呆发病率和患病率:上海地区发病率为1.15%,其中老年性痴呆0.74%,血管性痴呆0.33%,其他痴呆0.80%。其发病率男女相仿。陕西地区患病率为5.40%。

老年期痴呆发病率和患病率基本随年龄增长而上升。上海地区老年期痴呆发病率:65岁以上1.15%,70岁以上1.54%,75岁以上2.59%,80岁以上3.54%,但85岁以上不再上升而为3.23%。陕西地区患病率于65~79岁为75%,80岁以上25%。

老年期痴呆的患病率与受教育程度相关。北京地区未受教育者中老年期痴呆的患病率为0.38%~2.15%。陕西地区老年性痴呆患病率,文盲组为7.80%,大专以上文化水平组1.50%。

老年期痴呆的转归:上海地区对3531例老人进行5年随访,其中符合美国精神疾病诊断与统计手册第三版(DSM-III)诊断标准的痴呆197例,其中老年性痴呆127例,血管性痴呆53例,其他痴呆者17例,可疑痴呆(doubtful dementia)123例。年死亡率老年性痴呆为17.68%,血管性痴呆为25.73%,其他痴呆为21.72%,即使可疑痴呆也高达10.17%,均远高于同龄非痴呆老年组者。

现进行四方面研究:分子生物学的神经病学研究;痴呆危险因素的流行病学研究;药理学干预研究;对痴呆病人及其家属服务研究。

第三节 老年性痴呆

一、【引言】

随着我国社会人口逐渐老龄化,老年性痴呆的患病率和发病率也逐渐增高,老年性痴呆也必将成为我国不可忽视的公共卫生难题之一。

对76例老年性痴呆病人伴发的幻觉、妄想症状分析结果发现:出现幻觉妄想症状者45例(59.2%)。其中以幻听、被害妄想、被窃妄想、妒忌妄想居多。认知障碍的严重程度,于老年性痴呆无幻觉妄想症状组较有幻觉妄想症状组为重,且前者病情恶化速度更为迅速。

随着人们生活水平不断提高,平均寿命延长,在普通人群中老人所占百分比也越来越高。据报道,我国 60 岁以上老人占 10%。

二、【定义】

老年性痴呆,临床上是潜隐性起病、缓慢进行性加重的痴呆;病理上,是主要累及前脑基底、海马和大脑皮层,以神经元丧失(Neuronal loss)、老年斑(Senile Plaque 或 Neuritic Plaque)、神经纤维缠结(Neurofibrillary Tangle)、细胞外淀粉样蛋白沉积(Extracellular Amyloid Protein Deposition)、淀粉样血管病(Amyloid Angiopathy)为特征;病因上,可由 1、14、19 和 21 号染色体或其他可能因子突变所致,为多源性。

三、【流行病学】

流行病学研究显示:年龄、家族史、颅脑外伤等均为老年性痴呆发病危险因素。据国内流行病学调查,在 60 岁以上老人中,老年性痴呆患病率是 0.38%~2.15%,发病率是 0.21%(农村)~0.33%(城市)。老年性痴呆的发病具有年龄特异性流行趋势(表 1-3),个别报道 60~70 岁不到 1%,到 80 岁则超过 20%。

表 1-3 老年性痴呆的患病率随年龄而增高

年龄组 (岁)	实际 比率	患病率 (%)
60-	3/1619	0.19
65-	8/1445	0.55
70-	6/108	0.55
75-	7/624	1.12
80-	15/397	3.78
总	39/5172	0.75

流行病学研究显示:年龄、家族史、颅脑外伤等均为老年性痴呆发病的危险因素。

四、【病因】

由于老年性痴呆的确切诊断困难,遗传变异常见,环境影响较多,所以老年性痴呆的病因迄今未明。通过研究已被提及的病因包括:遗传、慢病毒感染、免疫功能障碍、铝中毒、胆碱能神经功能缺陷、细胞骨架异常及环境因素等。

据流行病学研究发现老年性痴呆病人的一级亲属患老年性痴呆的危险性极大,但各家报道数据不一(5%~100%)。单卵双胞胎患老年性痴呆的一致率(Concordance)明显高于双卵双胞胎者。显示遗传在某些老年性痴呆病人中确起重要作用。

1987 年多篇报道用连锁分析技术发现:老年性痴呆的标志在第 21 对染色体长臂上。1991 年相继报道第 19 对染色体与老年性痴呆相连锁。1992 年又报道在早发家族性老年性痴呆中其标志在第 14 对染色体上。迄今发现与老年性痴呆基因有关的染色体有 4 个,即第 1、

14、19 和 21 对染色体,可见老年性痴呆具有遗传的异质性;这可能是由不同染色体上两个或多个病理基因引起。于是老年性痴呆也被分为早发家族性、晚发家族性和散发性三类。

研究证实晚发性老年性痴呆病人第 19 对染色体上一个基因的危险因素是编码载脂蛋白 E (Apolipoprotein E) 的载脂蛋白。在一般健康人中,载脂蛋白 E ϵ 3 是最常见的等位基因。但在老年性痴呆病人亲属中载脂蛋白 E ϵ 4 多得很突出。在晚发性老年性痴呆病人家族中,不伴载脂蛋白 E ϵ 4 者发生老年性痴呆危险性为 20%,载脂蛋白 E ϵ 4 杂合子者此种危险性上升为 45%,而载脂蛋白 E ϵ 4 纯合子者则高达 90%。随载脂蛋白 E ϵ 4 数量增多,老年性痴呆发病风险增加,其生存期也缩短。虽然载脂蛋白 E ϵ 4 与老年性痴呆发病间确切关系尚不很清楚,但已证明由载脂蛋白 E ϵ 4 编码的蛋白在神经纤维缠结和老年斑中有免疫活性,这支持载脂蛋白 E ϵ 4 与老年性痴呆发病有关。但最近芬兰百岁以上老人中,未发现载脂蛋白 E ϵ 4 与老年性痴呆有联系。认为即使如此高龄,载脂蛋白 E ϵ 4 不一定引起老年性痴呆过程加速,即认为载脂蛋白 E ϵ 4 并非总是老年性痴呆的直接病因或易感遗传因素。

尽管老年性痴呆有家族性聚集,但仍有 60% 为散发性。老年性痴呆病人的单卵双胞胎者中也有不患老年性痴呆者。这提示环境因素的重要作用。

据报道,80 例散发性老年性痴呆和 30 例非痴呆老年人及 20 例多发性梗塞性痴呆(Multiple Infarct Dementia, MID)对照中均未检测到 β 前体蛋白(淀粉样蛋白前体)基因突变存在,以及突变与载脂蛋白 E ϵ 4 有关。采用单链循环测序法对 55 例中国散发性老年性痴呆病人和 47 名年龄匹配的非痴呆老年人,分别测定淀粉样蛋白前体基因 16 和 17 外显子序列,结果未检测到任何突变。因此认为:淀粉样蛋白前体基因突变在中国散发性老年性痴呆病例中不具普遍意义,也许仅局限于部分早发性家族性老年性痴呆病例。

又据报道,538 例 60 岁以上老人,老年性痴呆 63 例,多发性梗塞性痴呆 35 例,其他可疑痴呆 71 例,非痴呆对照组 369 位,用多聚酶链反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)法检测载脂蛋白 E 基因。结果发现载脂蛋白 E ϵ 4 基因的检测有助于检出老年性痴呆的高危人群。据上海报道,54 例老年性痴呆病人(23 例早发性老年性痴呆,31 例晚发性老年性痴呆),37 例多发性梗塞性痴呆,42 例精神分裂症及 147 位非痴呆对照者载脂蛋白 E 基因分型结果:载脂蛋白 E ϵ 4 基因,无论与早发性还是晚发性老年性痴呆均有明显关联且随 E ϵ 4 基因量增加而老年性痴呆的患病也上升;多发性梗塞性痴呆、精神分裂症及非痴呆对照组与载脂蛋白 E 基因分布之间无差别。这些提示:载脂蛋白 E ϵ 4 基因影响老年性痴呆的发病。

最近,美国医学遗传学学院和美国人类遗传学协会组织一个 10 人工作小组,把文献上发表有关老年性痴呆和载脂蛋白 E 基因型有关资料进行评估,结果表明载脂蛋白 E ϵ 4 等位基因与老年性痴呆之间相关非常密切,约 34%~65% 的老年性痴呆病人携带载脂蛋白 E ϵ 4 等位基因,而健康成人中只有 24%~31% 携带此基因。载脂蛋白 E ϵ 4 纯合子最易发生老年性痴呆,据统计老年性痴呆病人有 15%~20% 具此种基因型,而健康人群只有 2%~3% 具此种基因型。这个工作组既不推荐把载脂蛋白 E 基因型作为老年性痴呆的常规临床诊断方法,也不推荐作为老年性痴呆预测试验。理由是:载脂蛋白 E 基因型敏感性和特异性资料还不够充分,作为临床诊断方法还不够成熟。此外,基于干预测试会给家属和亲属带来不必要的苦恼和恐慌。故不主张用载脂蛋白 E 基因型的测定来预测老年性痴呆病人。

五、【病理】

老年性痴呆是老年期痴呆中最常见者,约占50%以上。其病理特征性改变是:神经元丧失、老年斑、神经纤维缠结、细胞外淀粉样蛋白沉积、淀粉样血管病等。且老年性痴呆的痴呆程度与神经纤维缠结的数量呈正相关。故近年老年性痴呆研究多集中于神经纤维缠结细胞骨架改变和老年斑淀粉样蛋白上。现认为:神经纤维缠结基本结构单位是由异常磷酸化微管相关蛋白,tau蛋白分子聚合而成的双股螺旋丝(paired helical filaments, PHF)。异常磷酸化tau蛋白由于不能与微管系统结合而导致微管系统降解,促使神经细胞死亡。晚近研究表明:于正常的脑神经细胞内也有能使微管相关蛋白异常磷酸化的酶。大量双股螺旋丝-tau蛋白的产生能使脑磷酸化去磷酸化的调节系统失衡,是导致大量神经细胞死亡的原因。因此,深入研究神经细胞内tau蛋白异常磷酸化与神经细胞变性和死亡间的时间和空间关系,将有助于揭示老年性痴呆的发病机制和探索如何防止老年性痴呆及阻止其发生和发展的可能性。

tau蛋白是一种功能蛋白,在正常细胞内形成细胞骨架,参与微管的组装和稳定,也可能参与蛋白的合成。近年研究证明:老年性痴呆与tau蛋白的异常磷酸化有关。不仅双股螺旋丝中有以异常磷酸化形式存在的异常tau蛋白,细胞浆中游离tau蛋白也被异常磷酸化。老年性痴呆脑中tau蛋白异常磷酸化与一个或多个蛋白磷酸酶系统缺陷有关。研究还发现:异常磷酸化tau蛋白的聚集发生于神经纤维缠结形成之前。当神经纤维缠结在细胞内聚集到一定程度时,即引起该细胞破坏、消失,仅残留嗜银的双股螺旋丝,中间为淀粉样蛋白,即形成了老年斑。所以,从局部而言,老年斑是神经纤维缠结发展到晚期的产物。由于tau蛋白异常磷酸化降低了微管的组装能力,继而轴浆流受损,致使递质和一些不被迅速降解的神经元成分聚集在受累神经元内,导致神经元功能降低、丧失,直至神经细胞破坏。认为这是老年性痴呆临床症状的发病机制。

对16例老年性痴呆病人,10例多发性梗塞性痴呆病人,20例无痴呆老年对照组进行tau和泛素(ubiquitin)免疫组化研究。结果三组嗅觉检查结果为:老年性痴呆组93.8%嗅觉减退或丧失,多发性梗塞性痴呆组和无痴呆老人组各为50%嗅觉减退。老年性痴呆组与多发性梗塞性痴呆组,老年性痴呆组与健康对照组之间均有显著差别。鼻粘膜嗅神经活检抗tau染色,老年性痴呆组有81.25%阳性,抗泛素染色68.8%阳性。于是认为:嗅粘膜活检对老年性痴呆诊断有价值。

以尸检的脑海马标本为观察对象,以钙染色法观察到随年龄增长而海马神经元中钙沉积增多,老年性痴呆组更明显,并用钙调素荧光测定法发现在老年性痴呆组中神经细胞内钙调素活性增高。提示机体内钙代谢的紊乱,钙调素可能与老年性痴呆的神经元退变有关。

海马乙酰胆碱酯酶(Acetylcholinesterase, AchE)阳性纤维密度在老年性痴呆及多发性梗塞性痴呆均明显减少,乙酰胆碱酯酶阳性纤维越少者生前智能障碍越明显。乙酰胆碱酯酶阳性纤维主要与病人生前智能水平有关,而与引起痴呆的原因无关。

中国人脑平野小体(HB)是老年性痴呆的病理组织学特征之一,也可作为增龄脑老化的重要指标,与国外相比我国HB出现较早。