

“清华大学体育与健康科学研究中心”
健康系列丛书

据世界卫生组织（WHO）2013年数据

- ◆ 当今全球4400万人患有阿尔茨海默病，预计每年增加病例约400万人。
- ◆ 每隔10年增加一倍，到2040年全球病例将超过1.15亿人。
- ◆ 中国目前AD患者已超过700万人。
- ◆ 预计2040年会有5000万例阿尔茨海默病患者。

阿尔茨 海默病

离你有多远

张冰
〔美〕大卫·贝林
王纬◎主编

A ER CI
HAI MO BING
LINI YOU DUOYUAN

人民东方出版传媒
东方出版社

“清华大学体育与健康科学研究中心”

健康系列丛书

阿尔茨海默病

——离你有多远

主编
副主编

张冰
李晓慧
王晓斐
王恩泽
王雄

美大卫·贝林
郑丽君
周智娟
王悦
王炳栋
赵静

王纬
张建华
张展嘉
郭泽长

王红宇
郑蔚
孙忠伟

A ER CI
HAI MO BING

LINI YOU DUOYUAN

人民东方出版传媒
东方出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

阿尔茨海默病离你有多远/张冰, (美) 贝林, 王伟主编. —北京: 东方出版社, 2016

ISBN 978-7-5060-8981-4

I. ①阿… II. ①张…②贝…③王… III. ①老年痴呆症-诊疗
IV. ①R592

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 058045 号

阿尔茨海默病离你有多远

(A ER CI HAI MO BING LINI YOU DUOYUAN)

张冰 (美) 大卫·贝林 王伟 主编

责任编辑: 辛岐波

出 版: 东方出版社

发 行: 人民东方出版传媒有限公司

地 址: 北京市东城区东四十条 113 号

邮政编码: 100007

印 刷: 北京佳顺印务有限公司

版 次: 2016 年 5 月第 1 版

印 次: 2016 年 5 月北京第 1 次印刷

开 本: 710 毫米×1000 毫米 1/16

字 数: 210 千字

印 张: 15

书 号: ISBN 978-7-5060-8981-4

定 价: 38.00 元

发行电话: (010) 85924663 85924644 85924641

版权所有, 违者必究 本书观点并不代表本社立场

如有印装质量问题, 请拨打电话: (010) 85924736

序言

阿尔茨海默病（老年痴呆）已成为老龄化社会最大的“敌手”。

首先，人们对阿尔茨海默病的发病原因至今还没有一个明晰的认识，一切措施都是在向着一个最有可能的方向努力；其次，发病率高，尤其在中国这样一个人口多、社会老龄化越来越突出的国家，患者的绝对数堪称世界之最；再次，早期发现的比率极低，丧失了很多干预的机会。为了尽可能争取到早发现、早干预，或者早治疗的机会，一切技术、设备、人文关怀、社会关注、政府支持的探索，都是值得的，也是让人欣慰的。

人固有一老，按照目前的寿命预期，谁也不敢保证自己在退休后的20年、30年，甚至更长的老年期，可以不受阿尔茨海默病的困扰，因此，尽早学习一些相关知识，或者为自己健在的老爸老妈储备一些预防和治疗阿尔茨海默病的技术和手段，没有任何坏处。

本书从阿尔茨海默病的基本特征说起，在类型、症状、危险因素、早期发现的方法技术、干预训练技术、治疗措施、家庭呵护、社会关爱等各方面，为全面认识阿尔茨海默病，预防阿尔茨海默病，积极治疗阿尔茨海默病，筑起了一道防护墙，旨在让更多的百姓对阿尔茨海默病有个概略的认识，树立起积极防范和积极面对的意识，同时也在

试图说明，得了阿尔茨海默病不可怕，可怕的是糊里糊涂地得，得了之后不知道如何应对，最后只能束手无策，让这一突来的病症弄得家不像家，亲不像亲，一人起病，一群人“受病”，最大的危机是，手忙脚乱过后，得不到满意的结果。

由于国内外针对阿尔茨海默病的研究资料不多，本书所涉及的一些技术、方法的知识，也不能保证可以完全作为定论或模式效法应用，但因为是前人的经验积累，沿用的价值是有的。对于新技术，则需要我们予以更多的关注和研究，通过大量临床医疗实践证明，任何疾病的发生，如果能够提早发现并进行有针对性的早期干预，在一定程度上可以控制，甚至可以使即将导致疾病产生的因素彻底消失。虽然许多实际效果没有获得充分的科学证据，但这种现象确实在实践中经常发生，随着中国人口老龄化的增加和老年痴呆问题发生率的不断增多，我们出版并推荐本书的意图就是尽早引起人们对阿尔茨海默病的关注，并提早进行干预和预防，为减少阿尔茨海默病的发生和提高老龄人群生活品质带来裨益，这项工作不光是长期战斗在一线的医务工作者应该做的，也是每一位关注和参与老龄健康事务的人应该做的。只有更多的研究成果和应用经验的积累，才能让更多的成果落到实处，才能从更多方向上看到曙光。而只有当曙光普照的时候，在阿尔茨海默病最大风险阶层的老年朋友们的脸上，才能重现昔日蓬勃的光辉。

郑燕康

第一章

认识阿尔茨海默病

- 第一节 什么是阿尔茨海默病 //2
- 第二节 阿尔茨海默病常见类型 //11
- 第三节 痴呆的典型症状 //15
- 第四节 阿尔茨海默病是最常见的痴呆类型 //19
- 第五节 阿尔茨海默病的年龄相关性 //21
- 第六节 阿尔茨海默病的行为和精神症状 //23

第二章

哪些人易患阿尔茨海默病

- 第一节 基本危险因素 //32
- 第二节 常见疾病与阿尔茨海默病的关系 //35
- 第三节 低教育人群风险 //44
- 第四节 易感性格因素的影响 //45
- 第五节 接触有毒物质之后 //47

第三章

早期发现早期干预

- 第一节 早期发现阿尔茨海默病的意义 //50
- 第二节 早期发现阿尔茨海默病的方法 //52
- 第三节 ADDS 技术的优越性 //54
- 第四节 ADDS 的应用价值 //58

目 录

第四章 阿尔茨海默病的治疗与管理

- 第一节 初级预防：干预危险因素 //62
- 第二节 二级预防：改善症状或减缓进展 //69
- 第三节 三级预防：心理、社会及环境管理 //89
- 第四节 行为和精神症状的处理 //98
- 第五节 中医药治疗 //109
- 第六节 药物治疗的注意事项 //121

第五章 阿尔茨海默病的预防训练

- 第一节 阿尔茨海默病不可逆性再认识 //134
- 第二节 预防训练的意义 //140
- 第三节 ADTS 给我们带来了什么 //144
- 第四节 坚持训练治愈可期 //158

第六章 阿尔茨海默病的照料与护理

- 第一节 家庭护理的注意事项 //170
- 第二节 阿尔茨海默病的四期护理 //172
- 第三节 日常生活的照料 //176
- 第四节 行为症状的处理 //185

第七章

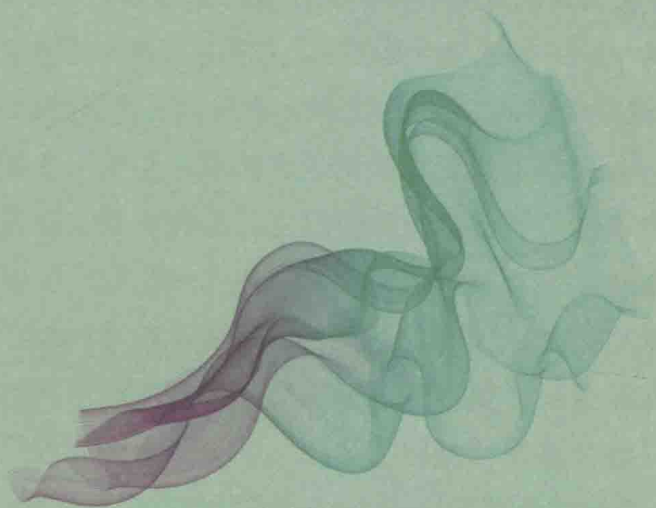
警惕来自“近邻”的威胁

- 第一节 健忘 //192
- 第二节 抑郁 //193
- 第三节 谵妄 //197
- 第四节 血管性痴呆 //201
- 第五节 额颞叶痴呆 //206
- 第六节 路易体痴呆 //208
- 第七节 帕金森病 //210
- 第八节 正常压力脑积水 //212
- 第九节 亨廷顿病 //213
- 第十节 进行性核上性麻痹 //214
- 第十一节 多系统萎缩 //216
- 第十二节 感染性疾病引起的痴呆 //217
- 第十三节 中毒和应用缺乏 //219

第八章

关注和帮助

- 第一节 正确接受亲人患病的事实 //222
- 第二节 积极寻求有效的治疗和良好的照料 //223
- 第三节 寻求社会支持，减轻照料压力 //226



第一章

认识阿尔茨海默病

AERCIHAIMOBING
LINIYOU DUOYUAN

第一节 什么是阿尔茨海默病

一、特征和危害

阿尔茨海默病（Alzheimer disease，简称 AD）是以其发现者德国医生阿洛伊斯·阿尔茨海默博士的名字命名的疾病。

18 世纪的德国小城图宾根，是一个极富浪漫感的城市，这里造就了很多文学和哲学大师，如黑格尔、荷尔德林等。后来，很多人都把来这里演讲作为一种荣耀，如歌德、席勒等都涉足于此。1907 年，阿洛伊斯·阿尔茨海默博士在这里召开的德国西南精神病学会会上，报道了世界上首例阿尔茨海默病。这是一位伴有局灶性体征、幻觉和妄想的进行性痴呆的 51 岁女性患者。该患者去世后，阿尔茨海默博士在对其进行尸检时，发现患者大脑内有大量的老年斑和神经原纤维缠结。在该届精神病学会会上，阿洛伊斯向与会者展示了这一结果，得到了与会者的肯定。1910 年，阿洛伊斯·阿尔茨海默博士的启蒙老师、德国精神病学家埃米尔·克瑞佩林医生，在他主编的一本很有影响的《精神病学》教材第 8 版再版时，把阿尔茨海默博士报道的这种疾病，命名为“阿尔茨海默病”，奠定了阿尔茨海默病作为一个疾病单元的临床和病理基础。

随着对阿尔茨海默病认识的不断加深，在国际上，根据患者的发病年龄，把 65 岁以前发病的阿尔茨海默病分类为老年前期痴呆或称为

早老性痴呆；65岁以后发病者分类为老年期痴呆或称为老年性痴呆（也即阿尔茨海默型老年性痴呆）。在临床上，大约95%的阿尔茨海默病患者在65岁以后发病，而只有大约5%的阿尔茨海默病患者在65岁以前发病。事实上，无论老年期阿尔茨海默型老年性痴呆，还是老年前期阿尔茨海默型老年性痴呆，它们的病理学特征、临床症状和疾病自然史都完全相同，只是由于遗传学原因，而有晚发型（65岁以后）或早发型（65岁以前）的不同，但无论发病早晚，都是阿尔茨海默病。

中国对阿尔茨海默病的命名至今仍未统一，最通常的叫法是“老年性痴呆”或“老年痴呆”。“老年性痴呆”的命名容易造成概念上的混淆，因为英文中的“Senile dementia”一词既可翻译为“老年期痴呆”，也可翻译为“老年性痴呆”；此外，还可以避免因“老年性痴呆”命名给患者及其家属带来人格上的损害，加重精神负担。

那么，如何定义阿尔茨海默病呢？美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究院-阿尔茨海默病及相关疾病协会（NINCDS-ADRDA）和美国《精神疾病诊断与统计手册》第4版修订版（DSM-IV-TR）、《国际疾病分类》第10版（ICD-10）分别给予的阿尔茨海默病的定义，提炼出以下相似特征：

（1）患者呈现痴呆综合征，且记忆丧失。这是主要的临床表现特征。

（2）至少有一个非记忆的认知区域的损害，并且排除其他潜在的痴呆原因。

（3）如果痴呆被认定是认知衰退的唯一原因，则没有谵妄，虽然痴呆和谵妄能够一起出现。

（4）可预期的逐渐进展的病程，如隐匿起病、进行性恶化或持续性智能衰退。

DSM-IV-TR和ICD-10要求患者有日常生活能力或职业和社会功能的损害，而NINCDS-ADRDA关注日常生活活动的障碍，但并不是阿

尔茨海默病诊断所必需。ICD-10 和 NINCDS-ADRDA 强调局灶性神经病学体征和突然发病，可以排除阿尔茨海默病的诊断，DSM-IV-TR 标准则排除有（精神性）药物滥用、抑郁症或精神分裂症的患者。

由此可以看出，阿尔茨海默病是一种以隐匿起病和进行性恶化或持续性智能衰退为特征的神经变性病。病因学上，可由第 21/14 和 1 号染色体突变，以及尚未被认知的诱发因素所引起；临床变化常有发病年龄、进展程度、神经心理损伤模式和非认知神经精神症状发生的不同；在症状发生前的个体中，除了可辨认的突变引起的罕见病例外，目前可用来临床前检查或发病前诊断的生物标志极少，而且难以直接判断；病理学上，新（大脑）皮质和海马体是最常受损的脑区，特异性发现包括淀粉样老年斑或神经炎性斑、神经原纤维缠结、神经元丢失等，且各自的严重病因因人而异；除海马体萎缩或内侧颞叶萎缩等神经影像变化和脑电波变化可用来进行临床诊断外，目前还没有可利用的特异性病理发现来进行临床诊断；病程上，从临床症状出现到死



图 1-1 阿尔茨海默病

亡，平均大约 12 年。1976 年，英国在职首相哈罗德·威尔逊因受到阿尔茨海默病的影响，记忆力衰退，难以处理政务而辞去首相职务，并于 1995 年病逝。2004 年，美国前总统里根在与阿尔茨海默病抗争 10 年后去世。2008 年，英国媒体披露撒切尔夫人患阿尔茨海默病，已经难以记住一些生活琐事。2009 年，香港中文大学前校长、华人科学家高锟荣获诺贝尔物理学奖，但同时也被披露，他也患了阿尔茨海默病。目前，全世界有数千万的人在遭受着阿尔茨海默病的折磨。我国也有超过 500 万的阿尔茨海默病患者，占全世界患病人数的四分之一。若按家庭规模为祖孙三代五口人来计算，那么就意味着中国有近 2500 万人正在直接或间接地忍受着阿尔茨海默病所带来的痛苦和折磨。

阿尔茨海默病属于器质性精神疾病的范畴，由于过去很难早期发现，传统意义上说，它是一种不可逆的进展性的脑病。因此，早期诊断和预防尤为重要。

二、发病机制

有关阿尔茨海默病的确切发病机制尚无定论，一般认为是老化、遗传和环境多种因素的共同结果。目前也有多种学说试图说明其发病机制，其中较有影响的有以下几种：

1. 淀粉样蛋白级联假说

该假说认为 $A\beta$ 在脑内沉积是 AD 病理改变的中心环节，可引发一系列病理过程，这些病理过程又进一步促进 $A\beta$ 沉积，从而形成一种级联式放大反应。

$A\beta$ 是脑内的正常产物，是淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经 β 分泌酶和 γ 分泌酶水解形成的。 $A\beta$ 主要有 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 和 $A\beta_{1-43}$ 三种类型， $A\beta_{1-42/43}$ 为 β 片层结构，疏水性强，容易沉积，具有神经毒性。正常情况下 90% 为 $A\beta_{1-40}$ ，只有少量 $A\beta_{1-42/43}$ 。由于遗传等因素的作用 (如 APP 基因、早老素 1 基

因、早老素 2 基因突变等), AD 患者脑内 $A\beta$ 1~42/ $A\beta$ 1~40 比例失衡, $A\beta$ 1~42/43 增多, 而增多的 $A\beta$ 1~42/43 在脑内沉积, 形成老年斑的核心; 可以激活小胶质细胞, 引发炎症反应; 可损害线粒体, 引起能量代谢障碍, 氧自由基生成过多, 导致氧化应激损害; 可以激活细胞凋亡途径, 介导细胞凋亡; 还可通过激活蛋白激酶, 促进 Tau 蛋白异常磷酸化。 $A\beta$ 还可以损害胆碱能神经元, 引起乙酰胆碱系统的病变。这些病理改变又可促进 $A\beta$ 生成增多和异常沉积, 产生正反馈的级联放大效应, 最终导致神经元减少, 递质异常, 引发临床认知和行为症状。

$A\beta$ 沉积是否就是 AD 发病的起始环节目前仍有争议。有研究发现, 淀粉样斑块出现早于神经原纤维缠结和神经元丢失。但也有研究发现, AD 病理改变最早出现在内嗅区, 在没有 $A\beta$ 沉积的情况下, 此处却出现了神经原纤维缠结。

2. Tau 蛋白异常磷酸化假说

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 通过与微管结合, 维持细胞骨架的稳定性。AD 患者脑内 Tau 蛋白异常过度磷酸化, 过度磷酸化的 Tau 蛋白聚集形成双股螺旋细丝和神经原纤维缠结的主要成分, 产生神经毒性; 另一方面, 由于正常的 Tau 蛋白减少, 导致微管溃变, 使轴浆运输中止或紊乱, 导致轴突变性, 神经元死亡。目前尚不能确定 Tau 蛋白磷酸化是 AD 病理改变的始发环节, 还是继发于 $A\beta$ 异常。

3. 其他因素和假说

关于 AD 的发病机制, 还存在其他假说, 如遗传假说、氧化应激假说、微循环障碍假说、胆碱能假说等, 但这些因素均与 $A\beta$ 有关, 或者导致 $A\beta$ 增多, 或参与 $A\beta$ 级联反应, 实际上是从不同侧面支持了淀粉样蛋白级联假说:

(1) 遗传假说

依据发病年龄, AD 可分为早发性 AD 和晚发性 AD 两种; 按有无家族遗传史, 可分为家族性 AD 和散发性 AD。FAD 多为早发性, 约占

AD 总数的 10%，呈常染色体显性遗传。已发现三个可以导致 FAD 的基因突变：位于 21 号染色体的 APP 基因、位于 14 号染色体的早老素 1 基因，及位于 1 号染色体的早老素 2 基因突变。载脂蛋白 E 是晚发家族性 AD 和散发 AD 的易患基因。APP 经 β 分泌酶和 γ 分泌酶先后水解产生 $A\beta$ ，PS 蛋白可能是 γ 分泌酶复合物的活性中心，APP、PS1、PS2 基因突变可选择性引起脑组织内产生过多的 $A\beta_{1-42/43}$ 。ApoE 蛋白是血浆脂蛋白中重要的载脂蛋白成分，ApoE4 可以抑制星形胶质细胞和神经元对 $A\beta$ 的清除。可见遗传因素是通过影响 $A\beta$ 的生成或清除来促进 AD 发病的。

(2) 神经递质假说

AD 患者脑内存在多种神经递质异常，如兴奋性氨基酸、去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺等，但以胆碱能系统障碍最严重，而且与患者的认知和行为障碍关系最密切。脑内胆碱能神经元主要位于基底前脑的 Meynert 核和内侧隔核，投射到海马体 and 大脑皮质。研究证实：AD 患者基底前脑的胆碱能神经细胞明显缺失，胆碱乙酰转移酶减少，乙酰胆碱的合成和释放显著降低，其降低程度与认知测验相关。目前用来治疗 AD 的药物也主要是针对乙酰胆碱系统来改善患者的症状。因此，胆碱能系统活性低下可能是 AD 发病机制的重要环节。

(3) 其他如氧化应激、免疫炎性机制、微循环障碍、神经递质异常等假说

其在 AD 病理生理过程中的作用尚不明了，多与 $A\beta$ 异常沉积有关，也可归属淀粉样蛋白级联假说的范畴。

三、病理生理改变

AD 患者大体病理主要为脑萎缩：镜下可见神经炎性斑、神经原纤维缠结、神经元减少、脑淀粉样血管病等主要病理改变。

1. 大体病理

主要是脑萎缩，患者的脑回变窄、脑沟增宽、脑室变大。脑萎缩始于内嗅皮层，随病情进展逐渐扩展至海马体、内侧颞叶、额顶区，而初级感觉和运动皮层（枕叶视皮层、中央前回和中央后回）相对保留。

2. 镜下病理

镜下病理改变主要为神经炎性斑、神经原纤维缠结、神经元减少、淀粉样血管变性；另外，还可见海马神经元颗粒空泡变性、胶质细胞增生、神经毡细丝等。

（1）神经炎性斑

神经炎性斑又称老年斑（senile plaque, SP），是 AD 的主要病变之一。位于细胞外，其核心成分是含有 40~43 个氨基酸的 $A\beta$ ，周围是由变性的轴突、树突、类淀粉纤维、胶质细胞突起和小胶质细胞组成的冠状物。SP 可分为原始型或早期斑、经典型或成熟斑、燃尽型或致密斑三个阶段，可能和 AD 从早期到晚期的发展过程有关。SP 在脑内的分布并不均匀，个体间差异较大，但总体上以海马体、颞叶及额叶为集中区域。

（2）神经原纤维缠结

神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles, NFTs）是 AD 的另一主要病理改变，位于神经元细胞浆内，其主要成分是异常磷酸化的微管相关 Tau 蛋白。正常情况下，Tau 蛋白与微管结合，维持细胞骨架的稳定，在 AD 脑内，Tau 蛋白异常磷酸化，与微管结合点减少，异常磷酸化的 Tau 蛋白自身结合，形成双股螺旋细丝，最终导致形成 NFTs。NFTs 在脑内的分布有一定的模式，以海马体居多，其次是杏仁核和颞叶，晚期可扩展到额叶和颞顶联合皮层。其分布脑区和密度与痴呆的程度相关。

(3) AD 脑内神经元丢失

各种病理过程最终导致 AD 脑内神经元丢失，尤其以海马体和基底前脑胆碱能神经元丢失严重，神经元缺失可达 47%。随病情进展，颞叶与额叶皮层也出现严重的神经元减少，初级感觉和运动皮层较少受连累。

(4) 淀粉样脑血管病

淀粉样脑血管病常见于 AD 患者，发生率接近 90%，血管中的淀粉样物质与神经炎性斑和其他沉淀中的 $A\beta$ 是相同的蛋白，病变血管主要位于软脑膜及脑皮质。AD 患者的淀粉样血管病不同于单纯淀粉样变性脑血管病，后者是一独立的疾病，不同于 AD 的病理改变。

四、中国阿尔茨海默病现状

自 20 世纪 60 年代以来，痴呆的流行病学研究主要涉及患病率（确定人群内的病例数）和发病率（通常每年的新增病例数）。阿尔茨海默病国际联盟是 77 个阿尔茨海默病学会组成的国际联盟，成立于 1984 年，基地设在英国的伦敦精神病学研究所，自 1996 年起与世界卫生组织官方一起工作。ADI 组织 12 位

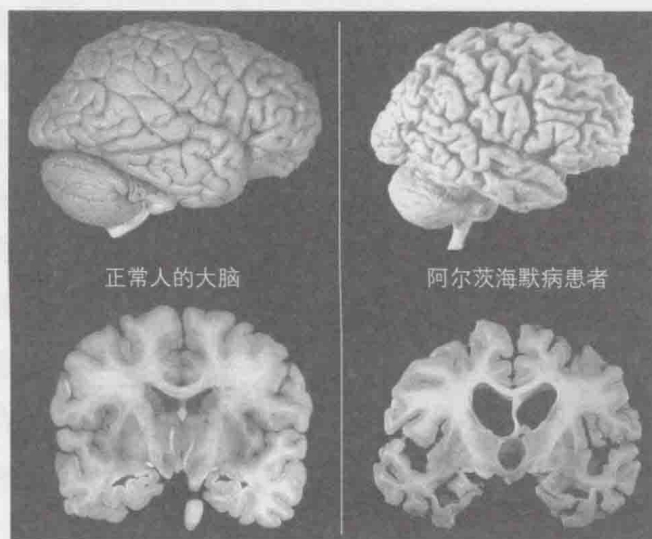


图 1-2 阿尔茨海默病晚期患者的脑萎缩

专家，根据已发表的世界各地的痴呆研究和世界卫生组织提供的痴呆患病率、发病率和死亡率资料进行估计，于 2005 年 12 月在《柳叶刀》上发表了著名的《德尔非研究共识》。该共识指出：今天全球有 2430 万人患痴呆，每年新增痴呆病例 460 万（每七秒新增一例患者）。患病