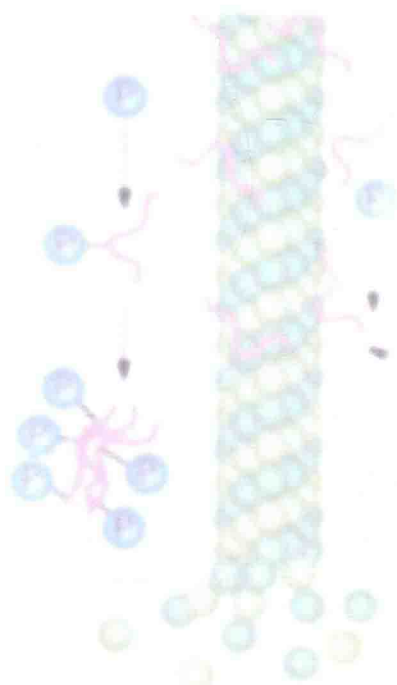
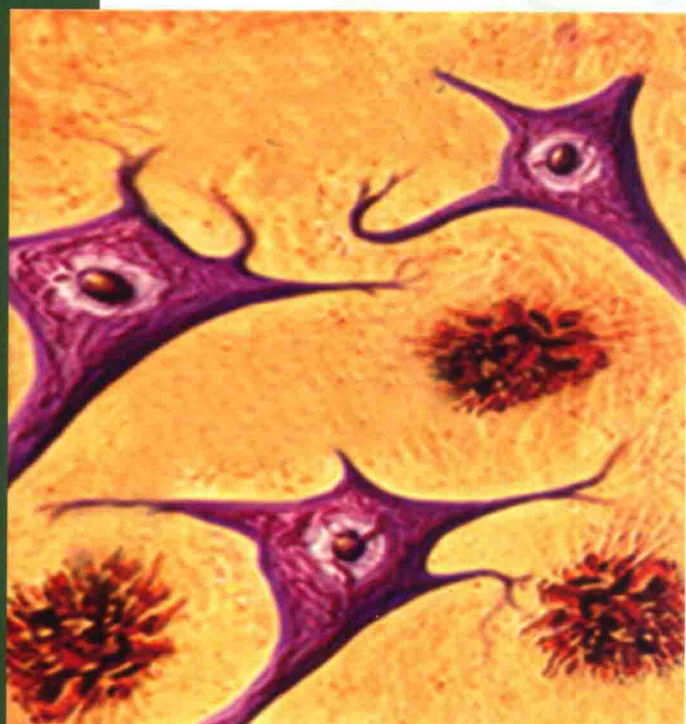


阿尔茨海默病

Alzheimer's Disease

主 编 赵 斌 蔡志友



科学出版社

阿尔茨海默病

Alzheimer's Disease

主 编 赵 斌 蔡志友

副主编 晏 勇 韩景献 肖 明 杨文明

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡志友(湖北医药学院)

钱银峰(安徽医科大学)

陈婉君(重庆医科大学)

任明山(安徽医科大学)

陈亚丽(南京医科大学)

王家宁(湖北医药学院)

高俊英(南京医科大学)

肖 明(南京医科大学)

韩景献(天津中医药大学)

晏 宁(重庆医科大学)

黄 丹(南京医科大学)

晏 勇(重庆医科大学)

黄汉昌(北京联合大学)

杨文明(安徽中医药大学)

黄 璜(南京医科大学)

张荣信(安徽中医药大学)

贾玉洁(天津中医药大学)

张媛媛(蚌埠医学院)

姜招峰(北京联合大学)

赵 斌(广东医学院)

刘 浩(蚌埠医学院)

赵保路(中国科学院生物物理研究所)

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书以阿尔茨海默病的病理生理机制、诊断和治疗为核心,多角度地全面论述了阿尔茨海默病流行病学、发病机制、临床诊断、鉴别诊断、预防、治疗等基本知识。本书共有4篇:总论篇、基础篇、诊断篇和治疗篇。总论篇主要对阿尔茨海默病的历史和流行病学进行了简述;基础篇主要内容包括阿尔茨海默病的解剖学、病理学、病理生理学、分子生物学、动物模型等;诊断篇重点在于最新诊断的运用、量表的使用、辅助诊断和鉴别诊断的简释;治疗篇相对应于阿尔茨海默病的发病机制进行了较为全面的论述,也在非药物治疗上进行了集结,并对阿尔茨海默病治疗措施做了全方位的阐述。

图书在版编目(CIP)数据

阿尔茨海默病 / 赵斌,蔡志友主编. —北京:科学出版社,2015. 1

ISBN 978-7-03-043035-9

I. 阿… II. ①赵… ②蔡… III. 老年痴呆症-诊疗 IV. R592

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第009554号

责任编辑:王颖 周万灏 / 责任校对:张怡君

责任印制:李利 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015年1月第一版 开本:787×1092 1/16

2015年1月第一次印刷 印张:18

字数:429 000

定价:98.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

今年是伟大的神经病理学家阿尔茨海默(Alois Alzheimer)诞辰 150 周年,如今阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)已广为人知。我们普遍认为 AD 是一种进行性发展的神经退行性疾病,临床表现为认知和记忆功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,并有各种神经精神症状和行为障碍为主要表现的年龄相关疾病。患病率研究显示,美国 2000 年的 AD 例数为 450 万;年龄每增加 5 岁 AD 患者的百分数将上升 1~2 倍,也就是说,65 岁人群的患病率约为 5%,而 85 岁人群的患病率约为 30%。随着我国社会经济快速发展和人民生活水平提高,人均寿命不断延长与社会老龄化,AD 的患病率也逐渐升高,AD 的致残率和致死率居肿瘤和心脑血管病之后,列第三位,这种以进行性认知障碍为特征的疾病这些将会给家庭和社会带来沉重负担。

关于 AD 的研究,多年来都是基础医学与临床医学研究的热点之一,然而,国内系统介绍 AD 的发病机制、诊断和治疗书籍很少,出版一本全面阐述 AD 的发病机制、诊断和治疗的专著,不仅具有重要的学术价值,而且对于 AD 的防治等具有重要的社会价值。

本书以 AD 的病理生理机制、诊断和治疗为核心,多角度地全面论述了 AD 流行病学、发病机制、临床诊断、鉴别诊断、预防、治疗等基本知识。治疗篇,在 AD 发病机制理论上,更注重循证医学的临床证据。同时,本书也对 AD 的流行病学和解剖学基础也做了详细的阐述,对于从事衰老研究、神经病学、精神病学等相关学科领域的医学同行及学生,全新认识 AD 发病机制和诊治提供前沿参考。

由于作者水平有限,本书难免有不足之处,恳望同仁给予指正和批评,在此先致谢意。

赵 斌 蔡志友

2014 年 8 月

目 录

前言

总 论 篇

- 第一章 阿尔茨海默病的概念和历史 (1)
- 第二章 阿尔茨海默病的流行病学 (4)

基 础 篇

- 第三章 阿尔茨海默病的解剖学基础 (8)
 - 第一节 海马萎缩 (8)
 - 第二节 皮质基础 (11)
- 第四章 阿尔茨海默病病理学 (19)
- 第五章 阿尔茨海默病病理生理学 (22)
 - 第一节 $A\beta$ 学说 (22)
 - 第二节 Tau 蛋白代谢异常学说 (24)
 - 第三节 突触减少,神经传导速度减低 (28)
 - 第四节 神经递质异常 (32)
 - 第五节 神经元变性坏死 (41)
 - 第六节 认知功能损害的病理生理学基础 (46)
- 第六章 阿尔茨海默病的遗传学 (56)
 - 第一节 遗传基因与阿尔茨海默病 (56)
 - 第二节 肯定与 AD 发病有关联的基因 (56)
 - 第三节 AD 的易感基因 (58)
- 第七章 自由基、天然抗氧化剂与阿尔茨海默病 (61)
- 第八章 小胶质细胞与阿尔茨海默病 (71)
- 第九章 星形胶质细胞与阿尔茨海默病 (77)
- 第十章 少突胶质细胞与阿尔茨海默病 (83)
- 第十一章 阿尔茨海默病与脑血管危险因素 (86)
 - 第一节 流行病学和临床研究 (87)
 - 第二节 阿尔茨海默病与糖代谢异常 (95)
 - 第三节 阿尔茨海默病与脂质代谢异常 (98)
 - 第四节 阿尔茨海默病与高血压 (103)
 - 第五节 阿尔茨海默病与心脏病 (105)
 - 第六节 阿尔茨海默病与吸烟 (107)
 - 第七节 阿尔茨海默病与饮酒 (110)
- 第十二章 阿尔茨海默病转基因动物模型研究 (115)

诊 断 篇

- 第十三章 阿尔茨海默病诊断学历史 (126)

第十四章	阿尔茨海默病症状学	(128)
第十五章	阿尔茨海默病主要检查量表	(132)
第十六章	阿尔茨海默病辅助检查	(170)
第一节	神经心理学测验	(170)
第二节	AD 的实验室生物学检测	(174)
第三节	神经电生理检查	(175)
第四节	神经影像学检查	(176)
第十七章	阿尔茨海默病的影像学基础	(180)
第一节	磁共振扩散张量成像	(180)
第二节	磁共振灌注加权成像	(181)
第三节	磁敏感加权成像	(183)
第四节	结构磁共振成像(sMRI)	(184)
第五节	磁共振波谱(¹ H-MRS)	(185)
第六节	功能磁共振	(187)
第七节	PET	(188)
第十八章	阿尔茨海默病分类和临床分级	(191)
第十九章	阿尔茨海默病诊断学的修正	(197)
第二十章	阿尔茨海默病诊断标准	(202)
第二十一章	阿尔茨海默病鉴别诊断	(205)
第一节	轻度认知功能损害	(205)
第二节	血管性痴呆	(206)
第三节	额颞叶痴呆	(209)
第四节	路易体痴呆	(212)
第五节	帕金森病痴呆	(214)
第六节	其他	(218)

治 疗 篇

第二十二章	阿尔茨海默病治疗概述	(224)
第二十三章	针对 A β 治疗	(226)
第二十四章	针对 Tau 蛋白过度磷酸化的治疗	(232)
第二十五章	乙酰胆碱酯酶抑制剂	(237)
第二十六章	谷氨酸受体拮抗剂	(242)
第二十七章	抑制炎症相关治疗	(245)
第二十八章	清除自由基和抑制氧化应激相关治疗	(248)
第二十九章	干细胞及基因治疗	(252)
第三十章	免疫治疗	(257)
第三十一章	可能对 AD 有益的其他药物	(259)
第三十二章	中医药治疗	(266)
第三十三章	非药物疗法	(271)
第三十四章	关爱和关怀是 AD 的重要治疗措施	(275)
第三十五章	预防	(278)

总 论 篇

第一章 阿尔茨海默病的概念和历史

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性发展的致死性神经退行性疾病,临床表现为认知和记忆功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,并有各种神经精神症状和行为障碍。AD是老年人中最常见的神经系统退行性疾病,其临床特点是隐袭起病,逐渐出现记忆力减退、认知功能障碍、行为异常和社交障碍,通常病情呈进行性加重,逐渐丧失独立生活能力,发病后10~20年因并发症而死亡。它是最常见的老年痴呆症,其发病率随年龄增长急剧增高。在欧美国家,在65岁的人群中其发病率为5%左右,而在85岁老年人中,其发病率则高达50%。由于AD患者伴有不同程度的记忆缺失、认知障碍,生活不能自理,不但严重影响患者自身的生活质量,还给家庭和社会带来沉重的负担。因此AD是当今公认的医学和社会学难题,已引起各国政府和许多研究人员的广泛重视。

历史发展至今天,回首百余年的历程,AD研究已经从早期简单的临床观察和单一的病理染色发展到目前运用包括分子神经病理学、神经生物学、分子遗传学、神经影像学、神经流行病学等在内的多种研究手段,进入了针对其病因、病理学特征、发病机制、临床表现、生物学标志及治疗进行全面研究的崭新阶段,并在上述领域取得了一系列重要的研究进展,极大地推进了对AD发病机制的认识,以及临床诊断与治疗水平的提高。

1901~1906 阿尔茨海默病的发现及命名

在1906年11月3日的第37届德国西南精神病学年会上,来自德国的病理学家Alois Alzheimer公布了一位1901年由家人陪同前来就诊的51岁已婚妇女Auguste Deter的病历。Auguste Deter有严重的记忆障碍,毫无根据地怀疑丈夫的忠诚,讲话困难并且很难理解别人对她说的话。她的症状迅速恶化,短短几年就卧床不起,最后于1906年春天因为褥疮和肺炎导致的重度感染去世。4年后,Alois Alzheimer首次在其脑组织中发现小血管里布满了脂肪沉积物,坏死的脑细胞和异常的沉积物充满了四周,尤其是大脑皮层部分。Alois Alzheimer医生发表了他对Auguste Deter的研究结果,该论文于1907年被收录进了医学文献。1910年,以命名和分类大脑疾病著称的精神病学家Emil Kraepelin,提议将此病命名为阿尔茨海默病(图1-1)。

由于早期“阿尔茨海默病”概念的模糊和研究方法的局限,近年一些有趣的再研究发现,当时报告的一些AD病例中可能混入了额颞叶痴呆(FTD)、克雅病(CJD)等其他痴呆类型。

划时代革命: β -淀粉样沉积的发现

1984年Glenner等分别成功地完成了某蛋白的分离和测序工作,发现此蛋白是由39~43个氨基酸残基组成,因其具有一个 β 片层的二级结构,遂命名为 β 淀粉样蛋白,简称A β 。

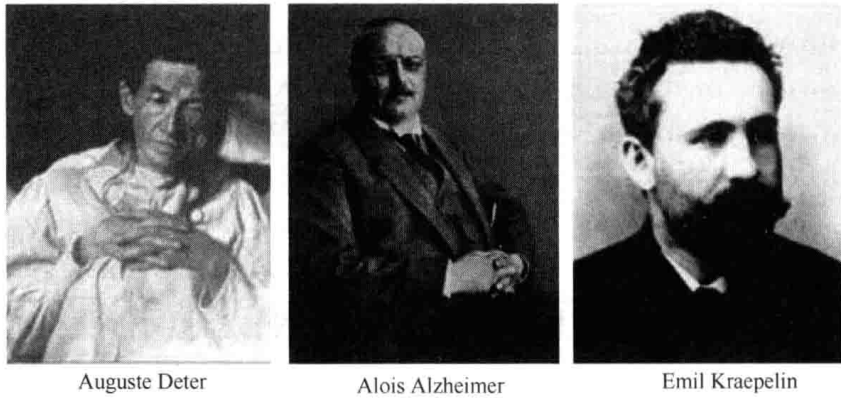


图 1-1

其实早在 1930 年,Divry 用刚果红对 AD 患者脑中的损害区域进行染色,成功地使沉积在细胞外的老年斑着色,进而发现老年斑的主要成分是一种嗜刚果红的淀粉样蛋白。

主要研究历史轨迹和事件

1906 年,首次在一例女性患者的脑组织中发现大量老年斑和神经原纤维缠结。

1910 年,Alzheimer 报告的病例被正式命名为“阿尔茨海默病”。

1932 年,Schottky 首次报告常染色体显性遗传性阿尔茨海默病病例。

1940 年 Van Bogaert、1946 年 Essen-Moller 相继报告家族性阿尔茨海默病 (FAD) 病例等。

1963 年,电子显微镜观察发现双螺旋细丝样物质组成神经原纤维缠结。

1964 年,电子显微镜观察发现淀粉样蛋白纤维组成老年斑。

1976 年,Davies 和 Maloney 提出胆碱能缺陷学说。

1980 年,阿尔茨海默病协会成立。

1984 年,发现 AD 患者脑内 $A\beta$ 沉积,同时确立了 AD 的诊断标准。

1984 年,Glenner 和 Wong 命名 $A\beta$ 并发现相关序列。

1986 年,AD 的另一病理标志物磷酸化的 Tau 蛋白被发现。

1989 年,Goate 等克隆 APP 基因并定位于第 21 号染色体。

1990 年,St George-Hyslop 等发现 AD 的遗传异质性。

1991 年,Goate 等在家族性 AD 病例中发现 APP 基因错义突变。

1993 年,1993 年,第一个由美国 FDA 批准治疗 AD 的药物——他克林 (tacrine) 上市。他克林是非选择性可逆性 AchE 抑制剂,易透过血-脑屏障,除可抑制 AchE 外,也可直接作用于 M 受体和 N 受体,可促进 Ach 释放,抑制单胺氧化酶。临床研究表明,该药可改善轻度 AD 患者的临床症状。

1993 年,Strittmatter 等发现 AD 相关基因 ApoE ϵ 4。

1995 年,Games 等建立 APP 转基因小鼠模型。

1996 年,美国 FDA 批准多奈哌齐可用于治疗 AD。多奈哌齐由日本卫材制药株式会社研发,并与辉瑞合作进行全球市场的开发。1996 年 11 月获得美国 FDA 的特许批准用于临床。1997 年首先在美国上市,随后在全球 50 多个国家地区上市,是目前全球抗老年痴呆症药物市场的领军品种。

1999年, Vassar 等定位克隆 β 分泌酶。

1999年, Schenk 等 $A\beta$ 主动免疫治疗在动物实验中获得成功。

1999年, $A\beta$ 疫苗研究在小鼠体内获得成功。1999年 Schenk 等用 $A\beta_{1-42}$ 分子为多肽疫苗免疫 PDAPP 转基因小鼠, 经过治疗, 幼年小鼠脑组织没有产生 $A\beta$ 沉积、神经细胞萎缩等 AD 的典型病变。已经发病的老龄鼠, 治疗后病变明显减轻。

2000年, 利斯的明(艾斯能)获 FDA 批准上市治疗 AD。

2001年, 加兰他敏获 FDA 批准上市治疗 AD, 艾斯能和加兰他敏同属胆碱酯酶抑制剂。

2003年, NMDA 受体激动剂 Memantine 被 FDA 批准用于治疗中重度 AD。

2003年, $A\beta$ 主动免疫治疗的临床试验因出现无菌性脑膜脑炎而终止。

2003年, 美国国立阿尔茨海默病基因研究协会成立。

2007年, 国际老年痴呆协会中国委员会设立每年的9月17日为我国的“中华老年痴呆防治日”。

2008年, 国际阿尔茨海默病研究和治疗协会成立。

2010年, AD 临床研究数据库成立。包括 4000 例患者和 11 项药物研究。

2012年, 一种用于治疗癌症的药物在小鼠体内可用于逆转 AD。该药物名为蓓萨罗丁, 自 1999 年起就被批准用于治疗一种皮肤癌。在基因鼠中进行的这项新的试验显示, 该药物可以很快清除脑内的 β -淀粉样斑块。

(蔡志友 赵斌)

参考文献

- Cramer PE. 2012. ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*, 335 (6075) : p. 1503-1506.
- Goedert MA, Klug RA. 2006. Crowther, Tau protein, the paired helical filament and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 9(3 Suppl) : p. 195-207.
- Gracon SI. 1998. Safety of tacrine: clinical trials, treatment IND, and postmarketing experience. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12(2) : p. 93-101.
- Lage JM. 2006. 100 Years of Alzheimer's disease(1906-2006). *J Alzheimers Dis*, 9(3 Suppl) : p. 15-26.
- Lucci BL, Lorusso. 2007. Gaetano Perusini (1879-1915) : his contribution to the description of Alzheimer's disease. *Med Secoli*, 19(1) : p. 327-335.
- Moller HJ, MB Graeber. 1998. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248(3) : p. 111-122.
- Perez-Trullen JM, JV Lafuente. 1996. The 1906 neurological meeting in Tübingen and the first Alzheimer's disease case. A critical study. *Rev Neurol*, 24(134) : p. 1283-1289.
- Plosker GL, KA. 2005. Lyseng-Williamson, Memantine; a pharmaco-economic review of its use in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*, 23(2) : p. 193-206.

第二章 阿尔茨海默病的流行病学

目前,全世界可能有数千万的人正在遭受 AD 的折磨。随着全球老龄化的加速,AD 已经成为当今世界的一个关注热点,据国际阿尔茨海默病协会 2005 年公布的最新资料表明:全球每 7 秒钟就会产生一个新的痴呆患者。仅美国,据估计就有 450 万 AD 患者,65 岁以上发病率为 5%,而 85 岁以上发病率近 30%。据专家估计,我国 AD 患者人数已超过 500 万,占全世界所有患病人数的 1/4,预计到 2040 年我国痴呆患者达 2250 万,将成为痴呆第一大国。最新发布的《中国财政政策报告 2010/2011》指出,2011 年以后的 30 年里,中国人口老龄化将呈现加速发展态势,到 2030 年中国将成为全球人口老龄化程度最高的国家。在 60 岁以上的老年人群中,年龄每增加 5 岁,AD 的患病危险就可增加 1.85 倍。AD 死亡率高,仅次于心血管疾病、脑血管疾病、癌症。同样,AD 致残率也高。因此,AD 将成为 21 世纪威胁人类的最严重疾病之一。

1. AD 的患病率

流行病学数据提示在非洲和亚洲的某些社区中 AD 患病风险比起西方国家要低一些。居住在印第安纳波利斯的年龄在 65 岁或以上的非洲美国人中,几乎 25% 的都有可以测定的认知问题。当控制年龄后,在尼日利亚依巴丹表现出的症状要少一半 (Unverzagt et al. 2001)。移民到美国的日本人中患病比率增加。所有这些都提示生活方式对于患 AD 的风险有很大的影响。EURODEM(欧洲痴呆流行病学和预防社区协调活动组)仅仅根据诊断为 AD 的病例计算出了这些患病率(Hofman et al. 1991)。以下的因素使得精确估计患有痴呆的人数很困难:许多患有痴呆的人从未接受过 AD 的诊断。估计并不包括哪些痴呆早期尚未诊断的病例。65~69 岁的人群患病率为 2%,而 85~89 岁的人患病率增加到 22%。

据估计,有 450 万美国人有 AD,其中包括 20 万 <65 岁的年轻患者。预计到 2050 年,AD 新发病每秒 33 个,或每年有 100 万新发病例,AD 的发病人数将达到 1100 万~1600 万。估计有 80 万 AD 患者(1/7)独自居住,高达一半患者无人照顾。超过 400 万的美国人患有 AD。美国人口中的非高加索人种的患病百分率增加迅速。到 2050 年为止大于 65 岁的美国人的患病率将会从现在的 16% 增加到 34%。非洲美国人和西班牙美国人可能比白种人有更高的患病风险(Tang et al. 1998)。

有关中国的 AD 患病率在报道上差别较大。20 世纪 80 年代末,在上海近 50 万人群中以整群抽样的方法,对其中 55 岁以上 5055 人进行的调查结果表明,55 岁以上和 65 岁以上 AD 的患病率分别为 1.0% 和 2.0%。对广州市区 75 岁以上人群的调查表明 AD 患病率为 7.49%,女性的患病率约为男性的 5 倍。张振馨等对中国东北、西北、东南、西南 4 个地区 3960 万人群进行分层、多级、整群抽样研究,经加权调整抽样误差后的结果显示,55 岁以上人群 AD 患病粗率合计为 2.0%,65 岁以上为 3.5%。

我国流行病学资料表明:我国目前已有痴呆患者为 400 万~500 万,其中南方地区 65 岁以上老年人痴呆患病率为 3.9%,北方地区为 6.9%,北京地区第四次人口普查数字表明北京地区痴呆患病率为 8.7%。我国 60~69 岁人群中老年痴呆病的发病率为 2.3%,70~79 岁为 3.97%,80 岁以上为 20%~32%。

2. AD 的发病率和死亡率

AD 的发病率随着年龄的增长而成倍上升,在整个人群当中,患病率平均为 4.2%。年龄每增长 5~10 岁,发病率约增长一倍。在 65 岁以上的人群中发病率约为 5%;85 岁以上,发病率增加到 25%;而 95 岁以上的人群当中高达 60%。也有人认为 95 岁以上的人群发病率是下降的,因为 95 岁以上的人群数量和统计数据较少,故尚不能定论。目前,江西省 65 岁以上老年人的发病率已达 10%,80 岁以上的发病率达到 30%。据估计,江西 AD 患者高达 30 万人。

流行病学大规模综述性研究结果提示痴呆在中国被严重低估。研究最新数据显示:1990 年中国痴呆患者为 368 万,2010 年已达到 919 万。1990 年 AD 患者为 193 万,2010 年达到 568 万。2010 年中国的 AD 患者人数已如中国的人口数一样跃居世界第一位。

1990~2010 年间关于痴呆或 AD 的中文和英文的研究文献,评价 9 个年龄组的患病率、发病率和痴呆的标准化死亡率,并据此分析 1990 年、2000 年及 2010 年的数据。总体数据显示,340247 例患者,其中 6357 例 AD 患者。在 1990 年 65~69 岁各种类型痴呆的患病率为 1.8%,而在 95~99 岁患病率为 42.1%;在 2010 年,65~69 岁年龄段的患病率为 2.6%,而在 95~99 岁年龄段的患病率为 60.5%。1990 年中国的痴呆患者数为 368 万,2000 年为 562 万,而在 2010 年为 919 万。同期的 AD 患者数 1990 年为 193 万,2000 年为 371 万,2010 年为 569 万。痴呆的发病率每 1000 人年为 9.87 例,AD 的发病率为每 1000 人年为 6.25 例,血管性痴呆的发病率为每 1000 人年 2.42 例,其他罕见类型痴呆发病率为每 1000 人年 0.46 例。通过检索 1032 例痴呆患者及 20157 例健康对照者,随访 3~7 年发现,平均的标准死亡比为 1.94:1。

3. 病因学

从现有的流行病学资料来看,AD 可能是一组异质性疾病,在多种因素(包括生物和社会心理因素)的作用下才发病。虽然 AD 神经病理学,特别是分子生物学研究有了很大进展,为 AD 病理生理和病因学研究奠定了基础,但仍处于探索阶段,AD 的病因尚远未阐明。流行病学研究分析 AD 的危险因素,为寻找病因提供了线索,但危险因素并非病因。从目前研究来看,AD 的可能因素和假说多达 30 余种,如年龄、家族史、性别(女性比男性高发率)、头部外伤、低教育水平、甲状腺病、母育龄过高或过低、感染等。都是同一个问题不同侧面的探讨,可能都是正确的,并不互相排斥。从目前研究来看,AD 可能存在不同原因,下列因素与本病发病有关。

年龄:AD 是最常见的与年龄相关的痴呆性疾病。随着人类平均寿命的增长,AD 患者不断增多。早年发病的类型只占 2%~7% 的病例,通常是由遗传性基因突变所引起。常见的类型影响 60 岁以上的人群,其发病率随年龄的增长而增高。年龄是 AD 最危险的因素。

遗传:绝大部分的流行病学研究都提示,家族史是 AD 的危险因素。某些患者的家属成员中患同样疾病者高于一般人群,此外还发现先天愚型患病危险性增加。进一步的遗传学研究证实,本病可能是常染色体显性基因所致。痴呆与遗传有关是比较肯定的,但遗传的作用到底有多大还很难肯定。多数报道提示 AD 存在家族聚集现象,AD 与一级亲属阳性家族史的关系也比较肯定。对载脂蛋白 E(Apo E)基因型在人群中分布频率的研究,进一步支持遗传因素对 AD 的发病作用。已经证明 Apo E 等位基因 ϵ_4 是 AD 的重要危险因素。Apo E ϵ_4 基因的频率在家族性和散发性 AD 中都明显增高。Apo E ϵ_4 基因在尸解证实的 AD 患者

中的频率为 40% 左右,而在正常对照人群中约为 16%,带一个 $\epsilon 4$ 等位基因患 AD 的危险是普通人群的 2~3 倍,而携 2 个 $\epsilon 4$ 等位基因的患病危险约为普通人群的 8 倍。现在已经清楚 Apo E $\epsilon 4$ 等位基因并不是 AD 发病的必备因素,它对 AD 发病的预测作用还有待前瞻性研究来证实。

饮酒和吸烟:饮酒、吸烟可以使 AD 早发。在 AD 发病危险因素中饮酒和吸烟是最重要而且是可以预防控制的危险因子。大量饮酒和吸烟可以相互作用,其协同加强作用,促进 AD 的早期发病。若能降低饮酒和吸烟量或使其戒除,便可以明显的推迟 AD 的发病,从而降低正好在那个年龄阶段发病的患者人数。大量饮酒者与饮酒量较少者相比,发病年龄早 4.8 年。大量吸烟与吸烟量较少者相比,发病年龄早 2.3 年。携带危险基因者发病年龄早 3 年。同时有这三种危险因子的患者发病年龄早 8.5 年。

女性:目前,女性患病率高于男性,但女性的寿命长于男性,而 AD 的发生与年龄密切相关,故这种现象可能与女性的寿命相对较长有部分关系。

血管性因素:有研究表明,高血压、高血胆固醇水平、动脉粥样硬化、心脑血管疾病、糖尿病都可能与 AD 的发生有关。

生活方式:饮茶、参加社会活动可能对 AD 的发病起保护作用,而重大不良生活事件可能是危险因素。

躯体疾病: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。有甲状腺功能减退史者,患 AD 的相对危险度为 2.3。AD 发病前有癫痫发作史较多,偏头痛或严重头痛史与 AD 无关。不少研究发现抑郁症史,特别是老年期抑郁症史是 AD 的危险因素。最近的一项病例对照研究认为,除抑郁症外其他功能性精神障碍如精神分裂症和偏执性精神病也与 AD 有关。比较早年中枢神经系统感染史,例如脑炎、脑膜炎、疱疹病毒感染,以及家畜接触史,食用动物脑史等未能证明这些因素与 AD 有关。曾经作为 AD 危险因素研究的化学物质有重金属盐、有机溶剂、杀虫剂、药品等。铝的作用一直令人关注,因为动物实验显示铝盐对学习和记忆有影响;流行病学研究提示痴呆的患病率与饮水中铝的含量有关。法国一项痴呆患病率研究的初步结果报道,铝是 AD 的患病危险因素,但进一步分析后又否认了此结果。此后有多项研究未能证实铝是 AD 的危险因素。对重金属接触史包括接触铝的人进行病例对照研究也没有发现哪一种重金属与 AD 有关。可能由于铝或硅等神经毒素在体内的蓄积,加速了衰老过程。铝虽然是一种神经毒性物质,但就已有的研究看,它还不能作为 AD 的患病危险因素。有报道发现吸烟非但不是 AD 的危险因素,相反对 AD 起保护作用。而有作者未发现两者关联。烟民患 AD 少可能由于他们平均寿命短,未到老年即夭折之故。

头部外伤:头部外伤指伴有意识障碍的头部外伤,脑外伤作为 AD 危险因素已有较多报道。临床和流行病学研究提示严重脑外伤可能是某些 AD 的病因之一。就目前资料来看,头部外伤可能是 AD 的一个危险因素,但还不能肯定。

文化程度:文化程度越低,发病的可能性越高。低文化程度多指文盲以及受教育年限低于 6~8 年者。这可能与早期的文化教育增加了大脑的功能性储备有关,因为功能性储备的增加可能延缓 AD 的出现。低教育水平与痴呆的患病率增高有关的报道越来越多。上海报道痴呆和 AD 的患病率文盲为 6.9%,学龄大于 6 年为 1.2%。意大利一篇流行病学调查也有类似发现。由于多数流行病学研究都是采用二阶段筛查检查法,对筛查阳性的患者再进行诊断性检查,这样文盲或文化程度低的人可能在筛查阶段认知测验得分低,容易进入诊断

性检查阶段并诊断为痴呆,使得患病率增高,而事实上这些人可能根本就没有认知功能下降。认为这是由于文盲本身生物学特征所决定,而并非教育问题,而且教育与社会经济状况有关,进一步使这个问题复杂化了。然而,张明园等在筛查时根据筛查对象的文化程度不同,采用不同的筛查分界值,避免了这种系统误差,结果低教育水平者痴呆的患病率仍较高。此后有数项研究证实了这一结果。低教育水平与 AD 的病因联系仍不太清楚,可能的解释是早年的教育训练促进了皮质突触的发育,使突触数量增加和“脑储备”增加,因而推迟了痴呆的发病时间。这一假说得到了一些临床观察的支持,例如,高教育水平的 AD 患者,即使在晚期仍可保留一些认知功能,他们从确定诊断到病死的病程相对较短。低教育水平与血管性痴呆及其他继发性痴呆也有相似的关系。

其他免疫系统的进行性衰竭、机体解毒功能削弱及慢病毒感染等,以及丧偶、独居、经济困难、生活颠簸等社会心理因素可成为发病诱因。工作环境常接触到的工业溶剂、铅、杀虫剂、除草剂、油漆、电磁场等;营养成分缺乏、血清维生素 B₁₂ 和叶酸的缺乏、铝的摄入、母亲怀孕时的年龄等均可成为发病诱因。

(蔡志友 赵 斌)

参 考 文 献

- 陈生弟,王刚. 2010. 阿尔茨海默病的昨天、今天和明天:痴呆研究的历史、现状与展望. 中国现代神经疾病杂志,10(2): 147-150.
- 程琦,程晓娟,姜国鑫. 2007. 我国阿尔茨海默病流行病学研究. 内科理论与实践,2(2):71-74.
- De Figueiredo JM. 2002. Methodological aspects of comparative research in the epidemiology of Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry,10(4):p. 373-385.
- Hyman BT. 1995. Quantitative analysis of senile plaques in Alzheimer disease: observation of log-normal size distribution and molecular epidemiology of differences associated with apolipoprotein E genotype and trisomy 21 (Down syndrome). Proc Natl Acad Sci U S A,92(8):p. 3586-3590.
- Ismailov RM. 2013. Erythropoietin and epidemiology of Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord,27(3):p. 204-206.
- Mayeux RY Stern,2012. Epidemiology of Alzheimer's disease. Cold Spring Harbor Perspect Med,2(8).
- Mayeux R. 2006. Genetic epidemiology of Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord,20(3 Suppl 2):p. S58-62.
- Postuma RB. 2013. Comment: epidemiology of dementia with Lewy bodies—the Alzheimer-Parkinson overlap. Neurology, 81(9):p. 838.
- Reitz C C Brayne, R Mayeux. 2011. Epidemiology of Alzheimer's disease. Nat Rev Neurol,7(3):p. 137-152.
- Reitz C R Mayeux. 2014. Alzheimer's disease:epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochem Pharmacol,88(4):p. 640-651.
- Slooter AJ, CM van Duijn. 1997. Genetic epidemiology of Alzheimer's disease. Epidemiol Rev,19(1):p. 107-119.
- Zigman W. 1997. The epidemiology of Alzheimer's disease in intellectual disability: results and recommendations from an international conference. J Intellect Disabil Res,41(Pt 1):p. 76-80.

基础篇

第三章 阿尔茨海默病的解剖学基础



在 AD 的整个发病中,海马和皮质的形态结构都发生了一系列的变化。海马和皮质的萎缩在 AD 的发生和发展过程中具有重要作用。海马为 AD 最先发生病变的脑区,海马萎缩是 AD 的特征性病理之一。AD 脑萎缩的影像学对 AD 早期诊断,以及评估 AD 病程进展、治疗效果和预后等方面具有重要的实际应用价值。大脑皮质渐进性萎缩和神经退行性变是导致 AD 患者认知功能障碍进行性加重的病理基础。总体而言,AD 病程中内嗅皮质和海马最先罹患,然后蔓延至顶叶内侧皮质、颞叶外侧皮质和额区,最终可波及整个大脑皮质。

第一节 海马萎缩

海马是大脑边缘系统的一部分,在空间记忆以及方向定位等脑生理功能方面起重要作用。大量证据表明,海马对缺氧、低灌注、低血糖、应激和癫痫发作等多种损伤因素高度敏感。海马为 AD 最先发生病变的脑区,海马萎缩是 AD 的特征性病理之一。AD 患者海马萎缩的机制尚不完全明确,可能与 A β 的累积、Tau 蛋白高度磷酸化和神经纤维缠结的形成,连同其他损害因素如高血压、糖尿病、高脂血症、癫痫、情感障碍和应激等导致海马神经元的丢失与神经纤维变性有关。研究表明 AD 患者脑萎缩和认知功能障碍之间存在密切的相关性。AD 脑萎缩的影像学对 AD 早期诊断,以及评估 AD 病程进展、治疗效果和预后等方面具有重要的实际应用价值。

1. 海马的正常解剖结构和生理功能

海马 (hippocampus) 是人类和其他脊椎动物的大脑的重要组成部分,解剖学家 Giulio Cesare Aranzi (约 1564 年) 首先使用海马一词形容这部分脑结构,源于此部位貌似海洋生物海马。海马属于边缘系统 (limbic system), 又称为边缘叶 (limbic lobe), 这一部分脑回因位于大脑半球底面在脑干周围组成环形边缘而得名,包括扣带回 (cingulate cortex)、海马旁回 (parahippocampal gyrus)、海马、嗅皮质 (olfactory cortex) 和杏仁核簇 (amygdaloid nuclear complex) 等结构。

人类和其他哺乳动物海马位于内侧颞叶,皮质表面的下方,左右各一,其整体形状为弯曲的管状,在很大程度形似“海马”或“香蕉”的形状。HE 或尼氏染色的啮齿类动物的海马冠状位切片可见 3~6 层的锥体神经元密集排列,形成“”形状连续细胞层,即锥体细胞层 (pyramidal layer), 具体可分为 CA1~CA3 三个亚区 (或 CA4, 常称为 hilus 区并被认为是齿状回的一部分)。而齿状回 (dentate gyrus), 则由 8~12 层的颗粒神经元密集排列,形成“”与 CA3 区相互嵌合在一起。

另外与海马密切相关结构,被称作“海马区”(hippocampal region),包括齿状回(dentate gyrus)、海马、下托(subiculum)、前下托(presubiculum)、傍下托(parasubiculum)、内嗅皮质(entorhinal cortex)。其中齿状回、海马和下托合称“海马结构”(hippocampal formation)。

对于海马的生理功能,人们最早认为海马参与了嗅觉的形成。海马的作用后来又被认为和其他大脑边缘系统一样,司控情绪。著名的患者 HM 的病例报告开启了人们对海马和记忆功能之间联系的研究。目前海马与记忆的关系已经为人所了解,即海马对于某些记忆以及学习有着基本的作用,可将经历的事件形成新的记忆的能力(情景记忆)。海马的损伤不仅造成新的记忆形成障碍(顺行性失忆症),而且造成难以搜索过去的记忆(逆行性失忆症)。海马对于空间记忆的形成以及方向定位也具有至关重要的作用。海马受损的患者无法记住曾经去过的地方,并丧失搜寻前往想去的地点的能力。功能影像学研究显示,在寻找方向时,海马神经活动处于明显活跃状态。

啮齿动物海马被广泛用于空间记忆和突触可塑性等方面的神经科学研究。海马的长时程突触增强(long-term potentiation, LTP)被广泛认为是学习记忆的分子基础。

2. 海马萎缩原因

β -淀粉蛋白(β -amyloid, $A\beta$)的代谢异常或清除障碍导致 $A\beta$ 在海马和大脑皮质等脑区负荷增加,并由此导致海马和皮质神经元死亡,进而引起脑萎缩。并且海马作为具有较强的功能可塑性大脑结构,易受各种刺激的伤害,如缺氧、低灌注、低血糖、应激、癫痫等。大脑缺氧可造成神经元死亡,同时也可加重、加速 $A\beta$ 造成的神经损伤。大脑长期慢性的低灌注可能使 $A\beta$ 降解酶表达减少或活性降低,使 $A\beta$ 的含量增加。缺氧、低灌注、低血糖、应激、癫痫等交互作用引起脑内炎症反应,加速海马萎缩。

另外,高血压、糖尿病、高脂血症等都是导致海马萎缩的高危因素。高血压本身可破坏血-脑屏障,血压调节紊乱可导致皮质下血管透明变性及神经病变。不仅如此,高血压还会引起动脉粥样硬化、大脑淀粉样血管病导致血流灌注障碍,损害海马。糖尿病通过血管或非血管的途径加剧海马损伤,糖尿病患者的微血管结构发生变化,毛细血管数目减少,基膜增厚,动静脉短路增加等都可影响营养物质向神经组织转运,降低海马受损的阈值,使海马更易受破坏。另外,胰岛素具有营养和修复神经的作用,糖尿病患者胰岛素及其受体异常将造成海马等脑区神经元凋亡、变性和坏死,进而影响学习和记忆功能。

3. AD 患者海马萎缩的病理特征和机制

AD 患者海马萎缩大体病理主要表现为海马体积缩小、脑回变窄,并伴有邻近的侧脑室变大。镜下病理改变主要有大量神经元和突触丢失、残存的神经细胞胞体萎缩、突起减少,并伴有 $A\beta$ 沉积、胶质炎性反应和脑微血管损害等。

AD 患者海马大量神经元丢失是导致海马萎缩主要因素。AD 进程中海马大量神经元丢失的确切机制并不完全清楚,可能是多种机制综合作用的结果。但陆续的证据表明,AD 进程中神经元细胞内 $A\beta$ 的异常聚集以及继发性氧化应激、线粒体能量代谢、 Ca^{2+} 超载以及凋亡通路的激活、神经纤维缠结的形成,物质运输障碍等是导致皮质和海马发生大量不可逆性退行性变的主要机制。基底前脑胆碱能神经元的退行性变可能是导致海马内胆碱能纤维终末萎缩或丢失的重要因素。另外,如前所述 AD 发病的风险因素如高血压、糖尿病、高脂血症、癫痫、情感障碍和各种应激,均可加剧海马神经元的死亡。

4. 海马萎缩在 AD 进程中的作用

海马作为学习、记忆等高级脑活动的控制中枢,其病理改变在 AD 的发生发展过程中起重要作用。已有证据揭示海马萎缩是 AD 发病的起始点,而许多伴有海马萎缩的患者最终将会有很大可能发展成 AD。

AD 患者认知功能障碍出现较早的是情景记忆的损害,这提示了海马功能的障碍。海马神经元和突触的丢失是 AD 患者发生认知功能渐进性、不可逆性损害的病理基础。海马萎缩被看成是与记忆损伤相关的重要指标。海马体积与简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分呈显著正相关,MMSE 能在一定程度上反映总体认知功能。海马萎缩程度也是预测轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)是否会转化为 AD 的有效指标。一些跟踪性研究表明海马萎缩越明显的 MCI 患者,罹患 AD 的比率越高。AD 患者尸检研究发现海马区,尤其是内嗅皮质,是 AD 进程中最先产生病变的脑区,甚至在出现 A β 斑块沉积之前,该部位就已发生神经元变性与丢失。上述这些研究表明 AD 发病的起始点可能在海马,而海马萎缩则可能掌控着整个疾病发展的关键点,具有临床预警价值。

5. 海马萎缩的临床诊断方法

海马萎缩和 AD 的发病密切相关,海马萎缩不仅表现为形态学上体积的缩小,还有生理病理的改变。其中 A β 斑块沉积是海马萎缩进程中重要的病理改变。现阶段海马萎缩的临床诊断包括病史采集、神经病学检查、神经心理学测试、影像学检查及生化检测等。其中影像学是诊断海马萎缩主要手段。

海马萎缩的影像学检查主要有磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)、多巴胺转运体扫描(dopaminergic transporter, DAT)和经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)。海马 MRI 检查显像清晰,分辨率高,可在任意层面进行断层,一般以垂直海马长轴的斜冠状进行连续扫描,使整个海马结构影像学得以采集,并对其面积、体积进行定量分析。有研究表明,AD 患者海马萎缩主要是头、体部体积缩小,鉴于这点,在海马萎缩的诊断中须着重关注头、体部体积的变化。国外学者大部分报道海马体积基本在 2.00 ~ 3.57cm³。国内海马体积的报道样本数较多,但相差较大,介于 2.062 ~ 5.448cm³。研究显示用 MRI 检查显示海马萎缩作为 AD 患者与正常老年人的区分指标,其敏感度为 80% ~ 90%。PET 是一种借助扫描放射性示踪剂在人体内活动,获取细胞活动或代谢信息,用以成像。海马萎缩的部位会有不同程度能量代谢的降低,通过反映葡萄糖代谢的显像剂(¹⁸F-FDG),能显示出海马萎缩的部位及葡萄糖代谢变化,从而评估海马萎缩的情况。TCD 是一种无创、简便、准确测定脑动脉流速的方法,能量代谢紊乱继而可能会出现血流动力学的改变。结合 PET 和 TCD 将有助于海马萎缩的诊断,并可间接判断其痴呆严重程度。

测定脑脊液中一些特殊的 A β 代谢标记物以及磷酸化的 Tau 蛋白浓度也被有效用于诊断海马和大脑皮质病理损害和功能障碍的程度。在 AD 的早期阶段,海马出现萎缩的时候,患者脑脊液中的 A β ₁₋₄₂ 表达下降,磷酸化的 Tau 蛋白 181(phospho-Tau181)、Tau 蛋白 231(phospho-Tau231)表达增高,这些都成为监测海马萎缩的间接指标。

近年来随着新的示踪剂的问世,如匹茨堡化合物 B(¹¹C-PIB,为硫磺素-T 的碳-11-标记的苯并噻唑衍生物),可以穿过血-脑屏障并且靶向 A β 斑块,最后通过 PET 成像,从而实现了脑内 A β 成像,为诊断海马萎缩提供了新手段,有利于早期诊断 AD、甚至预测 AD 的发病。

另外,借助数据统计模型和更高级的影像技术,如弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、数字点片成像(digital spot imaging, DSI)等将用于AD的预防性诊断。

总之,海马萎缩诊断的发展将表现为多手段、多途径联合诊断的趋势,影像学和病理学手段的联合应用将为海马萎缩提供更准确的诊断,以实现和其他脑部疾病的鉴别诊断。

6. 海马萎缩在AD诊断和治疗中的应用价值

大量的研究表明海马萎缩和AD发病具有密切关联,一些MRI影像学研究显示MCI和海马、灰质区的萎缩相伴出现。大部分MCI患者存在AD早期的病理改变,如神经元丢失最早见于内嗅皮层,并逐渐扩展至海马及其周围结构。这说明还未进入AD明显的发病阶段,海马萎缩和功能障碍就已经发生。而认知功能障碍是评估AD的重要指标之一。如MCI个体的海马萎缩的程度为78%、轻度AD为89%、中重度为96%。因此,海马体积是否缩小可以比较有效地预测MCI是否会发展成AD。

海马影像学检查不仅有利于AD的早期诊断,而且连续、跟踪性研究在评价AD病理进程进展中,具有重要的诊断价值。有研究应用MRI进行为期3年的追踪观察MCI海马萎缩,发现海马萎缩与认知损害两者之间的进程呈正相关。另外,影像学动态观察海马萎缩及其发展速度,也可用于评估AD治疗效果。抗胆碱酯酶药物被证明了可以有效减缓海马萎缩的速度,这可能是由于增强了胆碱能神经元合成和释放神经生长因子。美金刚作为一种兴奋性氨基酸受体拮抗剂,对轻、中、重度AD患者海马萎缩有一定的减缓作用,可明显改善患者的认知功能,日常生活能力。另外,通过采取控制血压和血糖这些易引起海马萎缩的因素也可以降低AD的发病率,减缓疾病发病的进程。

就此而言,海马萎缩作为临床诊断AD的可靠辅助指标,有助于临床上正常衰老与早期轻度AD的鉴别,有助于评估AD严重程度、病程进展、疗效和预后。防治海马萎缩是减低AD发病、延缓病程进展的有效途径。

海马具有重要的生理功能,尤其在空间记忆、方向定位等方面具有至关重要的作用。海马萎缩引发AD相关的认知功能障碍。通过影像学以及结合其他检查方法诊断海马萎缩成为筛查AD早期发病的方法之一。对于可能影响海马萎缩的高危因素(高血压、糖尿病、高脂血症、癫痫、情感障碍和应激等)进行早期干预,有助于控制AD发病进程,提高老年人生存质量。

(陈亚丽 肖明)

第二节 皮质基础

人类的大脑皮质高度分化,是机体各种功能包括运动、一般感觉、视觉、听觉以及意识、思维、学习、记忆和语言等调控中枢。大脑皮质渐进性萎缩和神经退行性变是导致AD患者认知功能障碍进行性加重的病理基础。总体而言,AD病程中内嗅皮质和海马最先罹患,然后蔓延至顶叶内侧皮质、颞叶外侧皮质和额区,最终可波及整个大脑皮质。海马萎缩已在前面一章介绍,这里主要介绍与参与认知功能调控的脑区在AD进程中特征性变化及潜在机制。