

老年痴呆的

生物心理

社会模型研究

徐勇 谭琪 / 著



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

老年痴呆的
生物心理
社会模型研究

徐勇 谭琪 / 著

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

老年痴呆的生物心理社会模型研究/徐勇, 谭琪著. —北京: 科学技术文献出版社, 2017. 8

ISBN 978 - 7 - 5189 - 3174 - 3

I. ①老… II. ①徐… ②谭… III. ①阿尔茨海默病—生理心理学—研究
IV. ①R749. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 186511 号

老年痴呆的生物心理社会模型研究

策划编辑: 曹沧晖 责任编辑: 曹沧晖 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官方网址 www.stdp.com.cn

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 三河市华东印刷有限公司

版 次 2017 年 8 月第 1 版 2017 年 8 月第 1 次印刷

开 本 710 × 1000 1/16

字 数 116 千

印 张 10

书 号 ISBN 978 - 7 - 5189 - 3174 - 3

定 价 32.00 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

目 录

CONTENTS

一、老年痴呆的概述	1
二、老年痴呆发生的生物因素	9
三、老年痴呆的心理因素	62
四、老年痴呆的社会因素	71
五、老年痴呆危险因素叠加理论	96
六、老年痴呆预防的生物—心理—社会方法	99
参考文献	105

一、老年痴呆的概述

(一) 痴呆定义

痴呆是指慢性、获得性、进行性智能障碍综合征。临床上以缓慢出现的认知功能减退为主要特征,伴有不同程度的人格改变。它是一组临床综合征,而非一种独立的疾病。

60 岁以上老年人随着年龄的增加,大脑功能的逐渐老化,特别是人的期望寿命的延长,老年发生痴呆的风险不断增加。

(二) 病因分类

老年痴呆的病因虽然目前不明,但研究已经发现许多与老年痴呆发生有关的危险因素,主要有生物性因素、心理因素和社会性因素。

1. 生物性因素:

1) 脑变性病:某些皮质、皮质下疾病可引起痴呆,常见病因有阿尔茨海默病、额-颞叶痴呆、Prion 病、路易体痴呆、帕金森病、亨廷顿病。

2) 脑血管病:不同部位的脑血管疾病可引起痴呆,如多发梗塞性痴呆,颈动脉闭塞、皮层下动脉硬化性脑病以及血栓性血管炎等。

3) 代谢性疾病:一些代谢性疾病影响脑的功能,造成痴呆,如甲状

旁腺功能亢进或减退、肾上腺皮质功能亢进、肝豆状核变性、尿毒症和慢性肝功能不全等。

4) 颅内感染: 颅内感染导致脑实质及脑功能改变, 导致痴呆, 如各种脑炎、神经梅毒、各种脑膜炎和库鲁病等。

5) 颅内占位性病变: 肿瘤、硬膜下血肿可致结构及脑功能改变, 引起痴呆。

6) 低氧和缺氧血症: 包括缺血性(心搏骤停、严重贫血和出血), 缺氧性(呼吸衰竭、哮喘、窒息、麻醉), 淤滞性(心力衰竭、红细胞过多)和组织中毒性等各类低(缺)氧血症。

7) 营养缺乏性脑病: 维生素 B₁ 缺乏性脑病, 糙皮病, 维生素 B₁₂ 及叶酸缺乏症等。

8) 中毒性疾病: 常见于一氧化碳中毒, 铅、汞等中毒, 有机物中毒等。

9) 颅脑外伤: 头部的开放性或闭合性外伤, 拳击员痴呆等。

10) 其他: 正常压力脑积水, 类肉瘤病等。

另外, 一些药物可能会影响甚至损害大脑神经细胞功能, 可致老年人认知障碍甚至痴呆。

如抗精神失常药: 抗精神病药物如甲氧阿利马嗪、氟哌啶醇等, 可引起定向力障碍、计算能力减退; 抗抑郁药物加舒必利、盐酸丙咪嗪、盐酸氯丙嗪等, 都可导致记忆力减退和定位能力降低; 抗焦虑药物, 抗焦虑药如安定等药物, 老年常用来保障睡眠, 经常使用可导致严重的记忆力减退; 抗癫痫药物, 苯妥英钠和卡马西平过量或用药时间过长会使智力下降; 抗震颤麻痹药。

降血压药物, 高血压病是严重危害老年人身体健康的一种多发病, 利舍平、甲基多巴、可乐定是临床上用得较多的治疗此病的药物, 它们都可能引起神经功能低下。

强心药物,洋地黄类药物容易发生蓄积中毒症状,同样也可出现视力障碍、定位错觉、智力下降等中枢神经功能障碍。

利多卡因可引起嗜睡、行为异常、定向力障碍。

消化系统药物,西咪替丁可以阻断脑组织胺,引起谵妄、智能损伤、昏睡。铝剂和钡剂具有神经毒性。

呼吸系统药物:中枢性镇咳剂氨茶碱能引起难以恢复的记忆障碍,对高龄患者应酌情减少用量。

降血糖药物:胰岛素治疗糖尿病时,用量过大会导致低血压,可发生精神错乱、嗜睡,甚至昏迷等症状。

2. 心理因素

1) 抑郁

长期抑郁会引起认知功能下降,发展为痴呆。

2) 其他心理精神疾病

其他心理精神疾病可能会引起认知功能损害,逐渐发展为痴呆。

3. 社会因素

对于老年人退休后,长期社会交往障碍,孤独会引起认知功能损害,逐渐发展为痴呆。其机制可能与缺乏社会信息刺激,引起一些神经递质的改变,造成儿茶酚胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸及脑肽的减少,这些物质与记忆、情绪、思维、行为等均有直接关系,这些神经递质的减少,可出现情绪、思维、行为、记忆等方面的障碍,进而发生痴呆。

(三) 痴呆的表现

近记忆缺损常是最早的临床表现,主要是铭记功能受损,患者记不住定好的约会或任务,记不清近期发生过的事件。但患者对此有自知之明,并力求掩饰与弥补,往往采取一系列的辅助措施,例如详细地书面记录或一反常态地托人提醒等,从而减少或避免了记忆缺陷对工

作、社会与生活等的不良影响,也从而掩盖了作为症状表现的记忆减退。

痴呆的另一个早期症状是学习新知识、掌握新技能的能力下降,遇到不熟悉的作业时容易感到疲乏、沮丧与激怒。其抽象思维、概括、综合分析和判断能力进行性减退。记忆的全面受累及理解判断的缺损可能引起妄想,这种妄想为时短暂、变化多端、不成系统,其内容通常是被盗、损失、疑病、被害或对配偶的嫉妒妄想。记忆和判断的受损可出现定向障碍,患者丧失时间、地点、人物甚至自身的辨认能力。故常昼夜不分、不识归途或无目的漫游。

情绪方面,早期呈现情绪不稳,在疾病演进中逐渐变性淡漠及迟钝。有时情感失去控制能力,变得浮浅而多变。表现焦虑不安,忧郁消极,或无动于衷,或勃然大怒,易哭易笑,不能自制。高级情感活动,如羞耻感、道德感责任感和光荣感受累最早。

人格障碍有时可在疾病早期出现,患者变得缺乏活力,容易疲劳,对工作失去热情,对往常爱好的活动失去了兴趣,对人对事都显得漫不经心,有时会开一些不合时宜的拙劣玩笑,对衣着及仪容也不如以前那样注意,可变得不爱整洁,不修边幅。有人变得多疑、固执与斤斤计较。

智能全面衰退至后期出现严重痴呆时,患者连日常生活也不能自理,饮食起居需人照顾,大小便失禁,失去语言对答能力,有的患者连自己的配偶、子女也不认得,对时间和地点的定向力更是几乎完全丧失,经常发生出门走失的情况。最后患者死于感染、内脏疾病或衰竭。

(四)痴呆的诊断

痴呆的发生多缓慢隐匿。记忆减退是主要的核心症状。早期出现近记忆障碍,学习新事物的能力明显减退,严重者甚至找不到回家

的路。随着病情的进一步发展,远记忆也受损。思维缓慢、贫乏,对一般事物的理解力和判断力越来越差,注意力日渐受损,可出现时间、地点和人物定向障碍,有时出现不能写字,不能识别人物。

痴呆的另一个早期症状是学习新知识、掌握新技能的能力下降。其抽象思维、概括、综合分析和判断能力进行性减退。记忆和判断的受损可出现定向障碍,患者丧失时间、地点、人物甚至自身的辨认能力。故常昼夜不分,不识归途或无目的漫游。

情绪方面,患者早期可出现情绪不稳,在疾病演进中逐渐变性淡漠及迟钝。有时情感失去控制能力,变得浮浅而多变。表现焦虑不安,抑郁消极,或无动于衷,或勃然大怒,易哭易笑,不能自制。

部分患者可首先出现人格改变。通常表现兴趣减少、主动性差、社会性退缩,但亦可表现为脱抑制行为,如冲动、幼稚行为等。患者的社会功能受损,对自己熟悉的工作不能完成。晚期生活不能自理,运动功能逐渐丧失,甚至穿衣、洗澡、进食以及大小便均需他人协助。甚至出现躁狂、幻觉等。

痴呆具体诊断主要依靠如下量表:

1. 痴呆的诊断量表

(1)MMSE:共30项,包括定向、长时和短时记忆、注意、计算和操作;

(2)长谷川痴呆量表(Hastgawa dementia scale,HDS);

(3)Blessed痴呆量表又称常识记忆注意量表;

(4)痴呆扩充量表;

(5)临床记忆量表;

(6)韦氏记忆量表。

2. 痴呆程度分级量表

(1)日常生活量表(ADL)包括躯体自理量表(PSMS)及工具性日

常生活能力量表(IADL)。

(2)临床痴呆量表(CDR)包括记忆力、定向力、解决问题能力、社会事物、家庭生活、业余爱好、个人照顾。

(3)全面衰退量表(GDS)分7个级别。

(五)痴呆发展过程

在老年痴呆中,60%~70%是阿尔茨海默病。阿尔茨海默病是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,病因迄今未明。65岁以前发病者,称早老性痴呆;65岁以后发病者称老年性痴呆。

阿尔茨海默病起病缓慢或隐匿,患者及家人常说不清何时起病。多见于70岁以上(男性平均73岁,女性为75岁)老人,少数患者在躯体疾病、骨折或精神受到刺激后症状迅速明朗化。女性较男性多(女:男为3:1)。主要表现为认知功能下降、精神症状和行为障碍、日常生活能力的逐渐下降。根据认知能力和身体功能的恶化程度分成三个时期。

第一阶段(1~5年)

为轻度痴呆期。表现为记忆减退,对近事遗忘突出;判断能力下降,患者不能对事件进行分析、思考、判断,难以处理复杂的问题;工作或家务劳动漫不经心,不能独立进行购物、经济事务等,社交困难;尽管仍能做些已熟悉的日常工作,但对新的事物却表现出茫然难解,情感淡漠,偶尔激惹,常有多疑;出现时间定向障碍,对所处的场所和人物能做出定向,对所处地理位置定向困难,复杂结构的视空间能力差;言语词汇少,命名困难。

第二阶段(5~10年)

为中度痴呆期。表现为远近记忆严重受损,简单结构的视空间能力下降,时间、地点定向障碍;在处理问题、辨别事物的相似点和差异点方面有严重损害;不能独立进行室外活动,在穿衣、个人卫生以及保持个人仪表方面需要帮助;计算不能;出现各种神经症状,可见失语、失用和失认;情感由淡漠变为急躁不安,常走动不停,可见尿失禁。

第三阶段(5~10年)

为重度痴呆期。患者已经完全依赖照护者,严重记忆力丧失,仅存片段的记忆;日常生活不能自理,大小便失禁,呈现缄默、肢体僵直,查体可见锥体束征阳性,有强握、摸索和吸吮等原始反射。最终昏迷,一般死于感染等并发症。

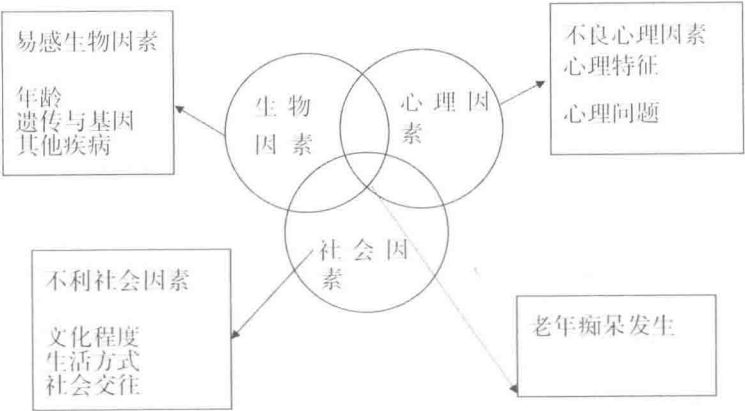
(六)老年痴呆生物—心理—社会模型病因假说

美国罗彻斯特大学医学院精神病学和内科教授恩格尔(Engel GL)在1977年《Science》杂志上发表了题为“需要新的医学模式;对生物医学的挑战”的文章,批评了现代医学即生物医学模式的局限性,指出这个模式已经获得教条的地位,不能解释并解决所有的医学问题。为此,他提出了一个新的医学模式,即生物心理社会医学模式。Engel GL认为:生物医学模式关注导致疾病的生物因素,而忽视社会、心理的因素。

关于老年痴呆,确切发病机制尚不明确,我们认为是生物、心理和社会因素等多种危险因素的共同作用的结果,老年痴呆病因符合生物心理社会医学模式,不同个体不同因素的权重有所不同。

在很大程度上,老年痴呆又是一种老年生活方式疾病。

老年痴呆发生 = 易感生物因素 + 不良心理特征 + 不利社会因素 + X 因素



二、老年痴呆发生的生物因素

(一)老年痴呆发生的生物机理

关于老年痴呆(主要是阿尔茨海默症,AD)发生机制目前尚不明瞭,提出了多种假说。

1. 淀粉样蛋白假说

该假说认为淀粉样蛋白(amyloid- β peptide, A β)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淀粉样蛋白沉积,从而形成一种级联式放大反应,损害神经细胞正常功能,加速神经细胞功能衰退。

淀粉样蛋白是脑内的正常产物,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 β 主要有A β 1~40、A β 1~42和A β 1~43三种类型,A β 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 β 40,只有少量A β 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 β 42/A β 40比例失衡,A β 42/43增多。增多的A β 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。但 $A\beta$ 沉积是否是 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元纤维缠结和神经元丢失,但另有研究发现 AD 病理改变最早出现在内嗅区,在没有 $A\beta$ 沉积的情况下,此处出现神经元纤维缠结。

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,形成神经元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。但是目前尚不能确定 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,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,从不同侧面支持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 (< 65 岁) (early-onset Alzheimer's disease, EOAD) 和晚发性 AD (≥ 65 岁) (late-onset Alzheimer's disease, LOAD) 两种;按有无家族遗传史可分为家族性 AD (familial Alzheimer's disease, FAD) 和散发性 AD (sporadic Alzheimer's disease, SAD)。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 3 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 ϵ 4 基因型是晚发家族性 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 β , PS 蛋白可能是 γ 分泌酶复合物的活性中心, APP、早老素 1、早老素 2 基因突变可选择性引起脑组织内产生过多的 A β 42/43。载脂蛋白 E ϵ 4 蛋白是血浆脂蛋白中重要的载脂蛋白成分, 载脂蛋白 E ϵ 4 可以抑制星形胶质细胞和神经元对 A β 的清除。可见遗传因素是通过影响 A β 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的异常, 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, 投射到海马和大脑皮质。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) 其他假说

其他还有氧化应激、免疫炎性机制、微循环障碍、神经递质异常等多种假说, 但是其在 AD 病理生理过程中的作用尚不明了, 多与 A β 异常沉积有关, 可能同属淀粉样蛋白级联假说的范畴。

(二) 遗传因素

1. 基因突变

来自澳大利亚阿德莱德大学的研究人员对可能引起早发阿尔茨

海默症的基因突变进行了分析,为该病病因研究开辟了新的方向。相关研究结果发表在国际学术期刊 *Journal of Alzheimer's Disease* 上。之前研究已经证明 β 淀粉样蛋白出现异常积累是引起阿尔茨海默症的重要原因。但是也有研究人员对此表示担忧,认为上述情况并不能解释所有病因,并且至今没有开发出成功的治疗方法。在这项研究中,研究人员对过去关于 PSEN1 基因的研究进行了分析,他们注意到该基因的突变类型与其是否能够引发阿尔茨海默病之间存在关联。正常 PSEN1 基因编码的蛋白产物在细胞中发挥许多不同作用,许多科学家都曾对 PSEN1 基因发生突变后如何影响 β 淀粉样蛋白产生进行研究,阿德莱德大学的研究人员希望从一个更加广阔更加全面的角度对该基因的突变数据进行分析,不仅仅局限在 β 淀粉样蛋白的产生,这样可以讲述一个不同的故事。研究结果表明基因突变如何影响 PSEN1 蛋白结构及其与其他蛋白的相互作用对第二条信号途径的影响更大。研究人员认为这项研究提出的理论或可扩展到对迟发性阿尔茨海默病发病机制的理解,他们现在正在阿尔茨海默病的动物模型上进行更进一步的研究。

2. 基因缺陷

阿尔茨海默病是由蛋白质(淀粉体)在大脑中沉积导致的。在最近发表于《*EMBO Molecular Medicine*》期刊的研究中,卑尔根大学和霍克兰大学医院研究人员表明,线粒体中的蛋白质 PITRM1 可能参与该病的发生发展。

3. 新遗传风险变异体

RR 淀粉质前体蛋白、早老素 1 和早老素 2 中引起阿尔茨海默氏症的突变的识别,使我们对这种疾病的病理生物学有了更好的认识。预计还会发现进一步的突变,但识别这种变异体一直具有挑战性。

4. 新的遗传易感因素

一项有史以来规模最大的国际合作研究揭示了涉及神经退行性疾病—阿尔茨海默氏病(AD)发病的11个新基因组区域。该研究概述了疾病相关分子机制,以更好地了解AD的病理生理机制。

2009年以来,虽然有10个阿尔茨海默氏症发病相关基因被确定。然而,大部分易感性个体患上这种疾病仍然无法解释。因此,在2011年2月,四大国际性的AD遗传学研究团队联手加快新基因的发现。他们收集了来自15个国家的74,076患者和对照组基因数据,除了那些已经知道的疾病相关基因外,研究人员发现了11个新基因,并发现潜在的其他13个基因,但需要进行进一步验证。这11个新确认的基因可能开辟新的途径来了解AD的发生原因。研究首先有力地表明免疫系统参与AD中。一些新的相关基因的发现证实了已知的参与AD的生物途径,包括淀粉样蛋白和tau蛋白通路。此外,研究发现免疫反应和炎症反应在疾病中的作用增强,两者对细胞迁移、脂质运输和内存作用很重要。最后,这项工作表明,由于这种疾病的复杂性,只有全球性的合作研究工作才能很快找到解决方案,来解决这个重大的威胁。新研究增加了对疾病过程关联的每一个基因的新认识,有助理解疾病机制和开发新的治疗方法。

5. 基因变异与载脂蛋白E基因协同

近日,华盛顿大学医学院研究人员已经发现,先前没有被视为阿尔茨海默氏症危险因子的一个基因变异,其实可以增加患阿尔茨海默氏症的概率。当该基因变异与促发疾病风险的其他已知基因变异共同存在时,患阿尔茨海默氏症的概率明显升高。研究者测序四组人的阿尔茨海默氏症主要致病基因,第一组人的脑脊髓液中tau蛋白非常高,第二组人脊髓液中 β -淀粉样蛋白水平非常低。研究人员还研究tau蛋白非常低以及 β -淀粉样蛋白水平非常高的人,使用tau蛋白以