

跨世纪脑科学

老年性痴呆发病 机理与诊治

主编 陈可冀

北京医科大学中国协和医科大学联合出版社

跨世纪脑科学

老年性痴呆发病机理与诊治

陈可冀 主编

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

前 言

过去一、二千年，人们并不真正明白人口老龄化这样一个重大社会问题的概念。人们开始懂得所谓社会人口老龄化，已经是 20 世纪后半叶的事了，应该说，第二次世界大战以后，只是少数一些发达国家开始明确这一社会问题，而如今，已有较多的国家不得不面临人口老龄化。进入 21 世纪，相信将有不少发展中国家也会遇到这一问题，更何况贫穷和老龄化也可以并存呢！原来处于老龄化社会的国度，又会进一步面临一个新的所谓高龄化社会问题，有些发达国家 60 多岁以上人口已占全部人口的 1/3，65 岁以上的则占 1/4。所以，美国白宫于 1995 年召开了一次老年问题会议，主题是：“几代人一起老龄化”，可以窥见一斑。

随着人口的老龄化，老年神经精神系统疾病也会增多，如脑血管病、帕金森病、老年性痴呆及老年抑郁症等，这些疾病的出现，都会给社会、家庭及个人带来负担和不幸。老年性痴呆由于表现为智力衰退和行为及人格的改变，而且又缺乏满意的防治方法，更是当代社会和医学界面临的一个大难题。

本世纪的后十余年，脑科学研究已开始真正受到重视。1989 年美国制定了“脑的十年”研究计划，两年以后出现“欧洲脑 10 年”计划，1996 年日本也制定了“脑科学时代”20 年计划。我国政府和科学技术决策部门也对此相当重视，相信随着这方面研究的深入，以及对重大疾病包括老年性痴呆发病机理及防治药物开发研究的深入，本病的流行病学、发病机理认识及临床预后将会有所转折。

香山科学会议第 91 次学术讨论会以“跨世纪脑科学——老年性痴呆致病机理与诊治”为主题于 1998 年 1 月 8~10 日在北京香山饭店举行，我和中华医学会老年医学委员会主任委员、北京医院神经科王新德教授应邀担任本次会议的执行主席，到会的流行病学家、基础医学家、临床医学家以及各交叉学科的专家们，共同探讨了这方面自己的观点和对策，中国科学院唐孝威院士、王世真院士和陈宜张院士也参加了本次会议。本书是在本次会议有关交流讨论的内容的基础上，进一步充实完善成书，以供同道们参考，希望对推动本领域的研究有所佐助。

陈可冀

1998 年 4 月于北京西苑

目 录

老年性痴呆基础和临床研究进展思考	陈可冀 (1)
老年人痴呆的分类、发病机理、诊断和鉴别诊断	王新德 (6)
1993 年全国七个地区老年期痴呆流行病学调查	陈昌惠等 (14)
住院老年痴呆患者的临床观察	张继志 (22)
用正电子放射成像技术探讨老年性痴呆	王世真等 (25)
多重记忆系统与老年痴呆症的诊断和防治	张达人等 (30)
基因的不稳定性与老年性痴呆发病机理	童坦君等 (40)
APP 等基因与 Alzheimer 痴呆的脑神经元凋亡	桂兰润等 (44)
“衰老基因”和“长寿基因”研究进展	张宗玉等 (49)
Alzheimer 型痴呆发病的 ABC 学说	李文彬等 (53)
Alzheimer 病神经原纤维退化的 τ 异常学说	王建枝等 (80)
痴呆的诊断和评估及 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白的研究进展	钱采韵 (100)
The Activation and Degeneration of Human Hypothalamus	
on the Process of Aging and Alzheimer's Disease	Zhou Jiang - ning, et al (107)
对老年性痴呆发病机理和防治的思考	盛树力 (125)
老年性痴呆发病的分子机制研究进展	王晓民等 (134)
钙自体平衡失调与脑老化及老年痴呆	张均田 (142)
载脂蛋白 E: 阿尔茨海默病研究的新领域	张爱群等 (147)
金属硫蛋白 - III 与阿尔茨海默症	吴大庆等 (156)
关于 Alzheimer 病生化指标的研究进展	薛启冀 (166)
关于神经系统变性病发病机理的设想	薛启冀 (169)
老年性痴呆动物模型的研究进展	姚志彬等 (174)
β -淀粉样蛋白在老年性痴呆病中的神经毒性机制	吕 诚等 (181)
快速老化模型小白鼠 (SAM) 的老化诸特征及脑老化相关研究	韩景献等 (187)
动物学习记忆计算机测控系统实验测评方法	刘新民等 (206)
Alzheimer 痴呆药物防治策略及进程的刍议	黄福南等 (217)
以 $A\beta$ 为靶的老年性痴呆的治疗策略	姚志彬 (227)
老年性痴呆基因治疗的研究进展	姚志彬 (231)
Alzheimer 病治疗——目前与今后的药物治疗	崔 旭等 (240)
去甲肾上腺素 α -2 受体激动剂改善老年猴工作记	
忆的机理及其在记忆障碍临床治疗研究中的进展	蔡景霞 (243)
黄皮酰胺, 一种治疗老年痴呆的潜在药物	张均田等 (251)
Alzheimer 病病因研究进展与治疗思路	沈自尹等 (256)
Alzheimer 型痴呆发病机理的中西医研究进展	赵伟康 (260)
中医对老年期痴呆发病机理的思考	王永炎 (263)

中医对老年期痴呆认识与研究	陈 楷等 (265)
中药延缓脑组织衰老的实验研究进展	官 斌等 (287)
老年期痴呆的中医药研究概况	周文泉等 (293)
脑福来防治脑记忆功能减退的基础及临床研究综述	官 斌等 (302)
跨世纪脑科学：老年性痴呆致病机理与防治 ——香山科学会议第 91 次学术讨论会述要.....	宋 军等 (309)

老年性痴呆基础和临床研究进展思考

陈 可 冀

(中国中医研究院老年医学研究所, 国家中医药管理局老年病专科医疗中心, 北京 100091)

世界人口正在变老, 老化人口的速度为总人口增长速度的 2 倍, 80 岁以上高龄老人增长的速度更快, 为总人口增长速度的 6 倍。我国现在 60 岁以上老年人为 1.1 亿, 到 21 世纪中叶, 将达到 4.1 亿, 发达国家如美国也不例外, 以前预料不到的人口老化的事实已经出现。本世纪初, 4% 的美国人年逾 65 岁, 现在已上升到 13%; 现在的预期寿命 (life expectancy) 已逾 76 岁, 到 2050 年可达 83 岁^[1]。WHO 估计, 今后 20 年中, 发展中国家人口老龄化的形势将尤为严峻, 到 2020 年, 全球 10 余亿以上超过 60 岁的人口中, 2/3 生活在这些发展中国家^[2]。联合国规定 1999 年为世界老人年 (International Year of Older Persons), 其主题仍将是“健康的老龄化” (Healthy Aging) 和积极的老龄化 (Active Aging)。

伴随着人口老化, 老年性痴呆即 Alzheimer 病 (AD) 的发病率也将增长, 我国也不能例外, AD 是一种慢性的大脑退行性变性疾病。临床表现为进行性远近记忆力障碍, 分析判断能力衰退, 情绪改变, 行为失常, 甚而意识模糊, 最后多死于肺炎或尿路感染。本病在西方国家已是导致死亡的第 4 位原因, 仅次于心脏病、肿瘤和中风。目前 AD 患者美国有 250 ~ 400 万人, 全球估计有 1700 ~ 2500 万人。AD 这一灾难性疾病可以延续 20 年, 因为 AD 的早期或轻度阶段为 9 年, 中期或中度阶段为 5 年, 严重阶段可以持续 6 年左右, 给个人、家庭及社会带来沉重的负担和痛苦。中国关于 AD 患病率似尚乏大系列调查报告, 根据一项 11 个城乡的普查材料, 60 岁以上老年人中脑血管性痴呆的患病率为 324/10 万, AD 患病率则为 238/10 万, 前者略高于后者; 若据此估算, 我国 AD 患者应不低于 300 万人^[3]。以下就有关问题作一评述。

一、老年性痴呆命名的统一问题

各不同年龄组痴呆原因或种类很多, 可有数十种。老年期痴呆或老年人痴呆至少可分为 4 种, 即老年性痴呆 (AD), 脑血管性痴呆 (VD), 混合性痴呆 (前二者并存) 及由全身性疾病引发的老年人痴呆。目前我国各类文献、教科书及专著中对老年性痴呆的命名很不一致, 包括老年性痴呆, 老年痴呆症, 原发性变性痴呆, 阿茨海默病, 阿尔采末病, 老年期阿尔茨海默病, 老年期痴呆综合征等, 不一而足, 虽然病理认识一致, 但似不利于国内外学术交流, 应讨论统一。

二、AD 首例病历的发现及问题

AD 是以德国 Alois Alzheimer 名字命名的一种病。Alzheimer 医生根据 1901 年对德国法

兰克福医院一位 51 岁名叫 Auguste D 的女患者的观察, 首先描述其临床表现及病理改变, 并于 1906 年在德国 Tübingen 精神病学会议上作首例报告, 其短文刊于 1907 年。1910 年由其同事、慕尼黑皇家精神病院院长 Emil Kraepelin 以其名字命名称 Alzheimer 病载入其所编著的当时很有影响的精神病学教科书中。最近, 由于丢失多年的病历被意外地重新发现, 注意到尸检除有脑萎缩、脑组织布满神经纤维缠结 (NFT) 及老年斑块 (SP) 外, 同时发现脑小血管普遍存在动脉粥样硬化 (AS) 改变, 而后者是今日排除 AD 诊断的一个重要指标。一些专家认为需要重新下一个正确判断^[4]。

三、痴呆患病率调查中应用不同量表结果悬殊的问题

最近, 芬兰赫尔辛基大学神经科记忆研究室和英国、加拿大精神病学家、流行病学家及统计学家合作对 1879 例 ≥ 65 岁的老年人纳入加拿大健康与老化研究项目 (Canadian Study of Health and Aging, 简称 CSHA), 应用 6 种不同量表系统对痴呆患病率进行比较研究, 其结果: ICD-10 (WHO's International Classification of Diseases, 10th revision) 标准为 3.1%; DSM-III (The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition) 为 29.1%; 另 4 种标准 DSM-III-R、DSM-IV、ICD-9 及 CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly) 分别为 17.3%、13.7%、5.0% 及 4.9%。认为这不仅是医疗研究上的严重分歧问题, 对于老年人驾车、书写遗嘱及处理财务, 都会带来麻烦, 应当引起重视。该文新近发表于 NEJM^[5]。当然, 本研究并非专指 AD, 其中也包括 VD 等, 但十分值得我国学者进行流行病学调研时注意。据我所知, 1989 年中华神经精神科学会有过中国精神病诊断标准及其修订版 (CCMD), 现在大家认识如何? 中国应当考虑有适合自己国情的严谨实用而又不局限的量表。

四、发病机理研究问题

AD 患者大脑的重要改变表现为脑萎缩, 中枢神经区域神经元和神经突触戏剧性的明显减少或消失, 这种改变在与高有序认知能力相关区域如海马及相关皮质部位尤为明显。大量 NFT 及 SP 的存在是其特征; 前者由处于超磷酸化状态的微管相关 tau 蛋白组成的双螺旋纤维丝 (paired helical filaments, PHF) 组成存在于神经元, 后者存在于细胞外基质部分。许多神经递质水平明显下降 (乙酰胆碱耗竭, 5-HT、NE、dopamine、P 物质等减少)。脑内 β -淀粉蛋白 ($A\beta$) 大量沉积, 现尚不清楚到底这是神经元丢失之因还是果? 更不清楚作为淀粉蛋白前体 (amyloid protein precursor, APP) 的大片段的 $A\beta$ 如何导致不溶解性聚集进程? 如果家族性 AD 是 APP 基因变异所致, 又如何解释大多数散发性 AD 的 $A\beta$ 沉积的分子代谢机理?

在复杂的 AD 病因学研究中, 增龄性改变及遗传因素二者比较明确。家族性 AD 呈常染色体显性遗传, 族谱分析存在异质性, 至少有 4 个位点 [位于第 1、14、19、21 号染色体上; EOAD (早发性痴呆) 在 1、14、21 上, LOAD (迟发性痴呆) 在 19 上]。apoE₄ 基因位于第 19 号染色体上, 具有多态性, 常见的与 AD 有影响的有 3 种等位基因, 其中两种对维护 tau 蛋白稳定性有帮助, 另一种则是危险因素, 但后者在近 36% AD 中并不具有, 如何看

待? 这似乎是一个问题。

1995 年发现的位于第 14 号及第 1 号位染色体的基因分别称早老蛋白-1 及 2 (presenilin-1 及 2, PS-1, PS-2), 前者 EOAD 中 70%~80% 由此突变所致, 多在 40~50 岁。后者与部分家族性 EOAD 有关, 多在 50~60 岁间。

以上几种相关基因的发现是一大进展, 但也有局限性; 似乎是多基因, 基因—基因, 基因—环境, 以及多种因素互为影响的进程。

最近一些学者很注意反应性氧化物质 (ROS) 对促进 A β 聚集的影响。另一些认为 AD 脑中存在炎症, 在此过程中, 不同的分子如补体、细胞素及急性阶段的蛋白, 加大了 A β 的毒性。

近来还发现 IL-1 和 IL-6 的影响, 前者可缩短培养神经细胞的存活时间, 后者可上调 A β 的合成。其他对病毒感染、无机盐如铝、以及对汞、硒及锌的影响; 一些有机物中毒假说, 以及对雌激素的不足的致病作用等, 都有不同观点的讨论^[6]。

五、AD 动物模型研制问题

德国、美国、日本及加拿大均已用基因技术培育出早老年性痴呆小鼠, 近期《Nature》介绍了将早老年性痴呆患者体内产生 APP 的基因植入小鼠胚胎, 出生小鼠皮层和海马区有 A β 沉积以及此转基因鼠随着增龄记忆力和学习能力较同龄鼠明显减退等特征, 但并不具备全部痴呆症状表现, 当然有局限性。我国天津等一些研究机构引进日本京都大学快速老化小鼠 (senescence accelerated mouse, SAM) 模型, 具备急速老化 (premature aging) 特点, 如脑萎缩、A β 沉积、骨质疏松、白内障、眼底老化、听觉障碍及免疫缺陷等特点, 有研究价值。

其他老年期痴呆模型研制方法包括化学药品如 M 胆碱能受体阻断剂樟柳碱或东莨菪碱诱致智能障碍; 小鼠长时间吸入臭氧 (O₃) 致脑衰竭; D-半乳糖致脑衰竭; 电刺激动物海马区; 以及自身免疫性痴呆模型等, 均有较多开展, 但均与 AD 致病机理不一致或不尽一致。

实验观察指标已采用的有学习记忆能力测定、神经递质和神经肽水平、脑重量及代谢情况以及对神经生长因子和氧自由基代谢的影响等, 但尚不够深入。

六、AD 的诊断问题

美国神经系统传染性疾病及卒中研究所 (NICDS) 及老年性痴呆及其相关性疾病协会 (ADRDA) 标准规定根据症状、量表及神经影像学所见, 只能诊断为“可能为老年性痴呆”, 确认则有赖于脑组织活检。这在我国较难被患者及家属接受, 早期诊断 AD 存在更多困难。

AD 病理诊断指标比较明确: ① < 60 岁痴呆者, 脑活检组织中应有大量 SP (≥ 15 个/10 个低倍视野) 和 NFT; ② > 70 岁痴呆者, 脑组织中仅见 SP, 而无 NFT 者; 其 SP 必须甚多; ③脑组织中仅有 NFT 者, 只符合拳击性痴呆诊断, 不诊断痴呆; ④痴呆脑组织中无 SP 或 NFT 者, 应考虑其他原因^[9]。

目前美国已开展双标免疫组化法以检出 NFT; 立体异构生物学技术计算出神经元数目及 tau 数量。我国有些单位开展了脑脊液中测定磷酸化神经纤维丝 (phosphorylated neurofil-

ament, PNF) /PHF 值。

无论如何,痴呆临床误诊率还是很高的 (>15%),尤其是早期诊断,困难较大。易将正常老化、抑郁或其他精神症、遗忘综合征及原因不明者列入。所以脑功能成像技术的应用和研究也是重要的,CT/MRI是有诊断价值的。正电子放射成像技术(PET)研究应用应受到重视。

一些指标如乙酰胆碱阻滞药对瞳孔大小的影响作为诊断参考也在应用中。

近年,台湾和新加坡合作提出痴呆10大警兆,对早期诊断可能有一定参考价值。

七、AD 治疗方法的探索问题

关于AD治疗的观念,一种认为病变不可逆转,只能在干予减慢神经元细胞死亡上探索,减慢疾病进展。一种认为大脑神经具有可塑性(neuroplasticity)特点,应针对最初交织着的病因和发病机理(如A β 、膜代谢、APP、Ca²⁺、ApoE基因、神经节甙、雌激素、乙酰胆碱、性别等多方位)探索治疗方法,看来有不同意见。

治疗AD的药物有不同分类方法,一种认为可分为改善症状的药物(作用于神经传递系统),及细胞保护剂。另一种看法则认为除了胆碱酯酶抑制剂外,其他药物结构及作用机理很不相同,不易细分。目前美国FDA批准上市的仅两种治疗AD的药物,即1993年9月批准的他克林(tacrine)和1997年3月批准的E-2020(donepezil),均为胆碱酯酶抑制剂。

尽管目前尚没有肯定的十分有效或治愈方法,但胆碱能药物(cholinergic agent),非亲神经元药物(nootropic agent)及一些亲神经元药物(neuronotropic agent)还是有其一定作用的。胆碱酯酶抑制剂应用是增加乙酰胆碱水平的最佳途径;一批双盲对照观察临床资料表明,15%~40%AD患者服用这类药后,认知能力有不同程度改善,但是血液学的毒副反应如中性粒细胞减少症及肝脏毒性仍不少见。长时间应用非亲神经元药物治疗也可改善AD认知力,并有良好耐受性。亲神经元药物脑室给药方法也在进行中。目前进行的最有希望的观察是努力减慢A β 的生成和(或)抑制A β 的聚集。其他合乎逻辑的治疗方法应是通过增加或调节蛋白磷酸酯合成酶及激酶(protein phosphatases and kinases)活性以抑制PHF生成。抗氧化治疗应当阻断或预防自由基/A β 再循环和级联,以及神经退行性病变的发展。目前试验中的Idebenone作为电子捕捉器/自由基清除剂的合成化合物显示有一定作用。每天2000mg VE治疗的新近在NEJM发表的多中心研究论文,认为有效,但也有不同看法。

应用铝螯合剂(aluminum chelating agent),如应用deferoxamine以减少铝的吸收及脑组织铝浓度,耐受性好,已有一些临床及实验证据。非固醇类(NSAIDS)和固醇类抗炎药也被推荐于临床试用,对一些患者的病情有减轻作用,也是治疗策略之一,但后者的副作用堪虞。抗炎药中氯化氯喹及氯喹也被认为是候选者。

性激素对脑功能的影响是长期受重视而未完全明了的课题。支持者认为老年妇女停经后用雌激素替代疗法(extrogen replacement therapy, ERT),对老年妇女痴呆有作用,用妊马雌酮有一定效用。

AD发病机理涉及神经肽。目前已有人用神经生长因子试治,观察到血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)可刺激海马部位突触前胆碱能神经活性增强,使乙酰胆碱释放增多,与VIP剂量相关。

病因治疗探索尚嫌不足,包括改变 APP 分解信号的调整,诱导基因的研究等等^[8]。

中国传统医药对痴呆有很多古典文献载录,《左传》载:“成十八年,周子有兄而无慧,不能辨菽麦,不知分豕犬”,当然此痴呆人真正年龄及病因已不可考。《黄帝内经》及《脉经》对智能及痴呆分别有所阐述。明代张景岳《景岳全书·杂证谟》中有痴呆专节。清代陈士铎《辨证录·呆病门》有理法方药系统阐述。一般中医皆从脑、心、肾等不同脏腑及气、血、痰、瘀、火、郁等病机论治。近年日本对老年性痴呆应用当归芍药散、钩藤散及黄连解毒汤等从郁、风、热、毒等角度进行实验及临床研究,认为对 AD 及 VD 均有一定改善学习记忆力功效。我国学者多年来从事 VD 治疗工作较多,AD 研究自“九五”刚列入国家科委攻关项目时开始运作。过去在中药改善老年智能方面进行过一定的研究,认为益气活血、调心补肾及化痰开窍等是主要治则,在对当归芍药散、清宫长春丹、清开灵、温胆汤、人参皂甙、灵芝、鹿茸水提物、红景天素、酸枣仁总甙、知母水提物、芍药甙、丹参酚酸 A、石菖蒲水提物、天麻活性成分之一对羟基苜醇、厚朴酚、银杏内酯及黄酮、石杉碱甲、芹菜甲素、钩藤碱等的实验或临床研究中,认为具有一定的开发前景,但工作需待深入。

针灸疗法也值得探索,头针取双侧语言区、晕听区;耳针取心、脑、皮质下及内分泌穴;体针取丰隆、间使、大椎、肾俞、人中、内关、风池穴等,一般强调辨证选穴,特异性如何需待探索。

任何治疗方法都应通过记忆力标准进行评价,心理及行为测验不可少;多中心、高质量药理信息不可无;还应当以反应时间检测整体注意力受损是否改善。此外,坚持接受治疗和中断治疗的治疗反应者数量应有实事求是的说明。临床医生的印象是重要的,即以 CIBIC (Clinician's interview - based impression of changes) 量表作参考,但还应有客观指标配合评定。

八、综合存在问题

①老年性痴呆命名统一的问题;②我国流行病学底数不清问题;③真实反映国人 AD 量表的修定;④致病机理研究队伍太少;⑤应多方位研究发病机理,但有所侧重;⑥AD 模型的完善;⑦AD 的早期诊断问题;⑧敏感性、非创伤性诊断方法研究力度尚不足(如 PET);⑨治疗药物开发投入力度明显不足;⑩应将神经细胞/神经突触可塑性观念引入新药研制策略;⑪中医药治疗开发研究停留在一般水平上的问题;⑫社会/家庭照料体系的建立问题;⑬统筹规划安排问题。

参 考 文 献

1. Rowe JW. The new gerontology. Science, 1997, 278:367
2. Hiroshi N. Towards healthy old age. World Health, 1997, 4:3
3. 耿德章主编. 中国老年保健全书. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社, 1994:354
4. O'Brien C Auguste D and Alzheimer's Disease. Science, 1996, 273:28
5. Erkinjun T, Ostbye T, Steenhuis R. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. New England Journal of Medicine, 1997, 337 (23) :1667 ~ 1674

6. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. Science, 1997, 278:412 ~ 418
7. 董 郡主编. 病理学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996, 845
8. Reakum RV, Black SE, Conn D. Cognition - enhancing drugs in dementia: A guide to the near future, Can J Psychiatry, 1997, 42 (Suppl - 1) :35s ~ 49s

老年人痴呆的分类、发病机理、诊断和鉴别诊断

王 新 德

(北京医院, 北京 100730)

痴呆是一种综合征, 其定义为后天的智力功能的持续性障碍, 临床上必须具有以下精神活动领域中的三个项目的障碍: 言语、记忆力、视空间功能、情绪或人格和认知 (抽象思维、计算、判断和执行能力等)。

痴呆的发病率占总人口的 4% ~ 5%。在老年人的痴呆中欧美各国的统计, 阿尔茨海默痴呆 (简称为老年性痴呆, AD) 占 50%, 多梗塞性痴呆 (也称血管性痴呆) 占 12% ~ 20%, 其余的占 15% ~ 20%。根据日本的统计资料, AD 占 33.7%, 血管性痴呆占 36.3%, 混合性痴呆占 19.5%。我国关于 AD 和血管性痴呆的患病率有不同结果, 有的认为 AD 多于血管性痴呆, 但也有相反的意见, 认为血管性痴呆多于 AD, 在这方面还需进行全国痴呆的流行病学的调查, 要弄清这方面的问题, 一方面存在着鉴别诊断的困难, 另一方面需要大量的人力和物力及更重要的经济来源问题; 第三方面更困难的是到目前为止尚缺乏 AD 的早期诊断的有效手段。国家“九·五”计划已列入老年人 AD 流行病学的研究, 分别在全国五个点进行调查, “九·五”计划结束时, 希望能得出我国老年人 AD 的流行病学调查的情况。

一、痴呆的分类

痴呆综合征虽然是全脑性病变, 但不是所有痴呆患者的脑部都受到一样的损害, 而且其神经心理学活动的受损程度也不是一样的。痴呆综合征以其主要受损的神经解剖部位可分为皮质性痴呆、皮质下痴呆、皮质和皮质下混合性痴呆和其他痴呆综合征。痴呆的分类包括其疾病的诊断名称见表 1。

二、老年性痴呆的发病机理

从临床工作来说部分痴呆可以治疗, 但有相当部分的痴呆由于病因尚未明了, 属于难治性痴呆, AD 即是属于这一类的痴呆。目前世界各国学者都在研究 AD 的分子病理学、分子遗传学和分子生物学等, 以求探明其病因。分子病理学研究发现 AD 患者的脑部可发现神经纤维缠结 (NFT)、老年斑、脑萎缩和 Meynert 基底核的胆碱能神经元丧失等。神经纤维缠

表 1 痴呆的分类

一、皮质性痴呆

1. 阿尔茨海默病
2. 前额叶退行性病变

二、皮质下痴呆

1. 锥体外系综合征
 - 帕金森病 亨丁顿病
 - 进行性核上性麻痹 肝豆状核变性
 - 脊髓小脑变性 原发性基底节钙化
 - 弥散性 Lewy 体病
2. 脑积水：正常颅内压脑积水
3. 抑郁症引起的痴呆综合征（假性痴呆）
4. 白质病变
 - 多发性硬化 HIV 脑病
5. 脑血管性痴呆
 - 弥散缺血型：腔隙状态、Binswanger 病
 - 多梗塞型
 - 关键性部位梗塞：海马、丘脑、额叶底部或角回

三、皮质和皮质下混合性痴呆

1. 多梗塞性痴呆
2. 感染性痴呆
 - 朊病毒痴呆：Jakob - Creutzfeldt 病
 - 麻痹痴呆
 - 脑脓肿
3. 中毒和代谢脑病
 - 全身性疾病 内分泌障碍
 - 营养缺乏 药物中毒
 - 重金属暴露：锰 工业性痴呆

四、其他痴呆综合征

脑外伤后、硬膜下血肿 脑缺 O₂ 后 脑瘤等

结（NFT）的主要成分为微管相关异常磷酸化蛋白，特别是 tau 蛋白。在 NFT 中过磷酸化 tau 蛋白的出现就会引起痴呆的临床症状，所以都在研究过磷酸化的 tau 蛋白对 AD 痴呆的致病作用和去磷酸化对 AD 痴呆的防病作用。老年斑的核心为淀粉样蛋白，其主要成分为 βA_4 蛋白，为淀粉样前体蛋白（APP）降解而成，可能是发生 AD 的主要原因。对 AD 的分子遗传学和分子生物学的研究也有所突破，如检出等 21 号染色体 APP 基因的突变、第 14 号染色体未名基因已被克隆称为 S182 或 AD₃，第 1 号染色体上的一基因 STM₂ 或载脂蛋白 ApoE₄ 等基因是 AD 的危险因素。1995 年发现位于等 14 号和第 1 号位染色体的基因分别叫早老素 1 和早老素 2。目前还在研究早老素 1、早老素 2、以及小胶质细胞和其相关的炎症反应与 AD 发病机制的关系。AD 的可能发病机理见表 2。

表 2 阿尔茨海默病的可能发病机理

- 一、铝中毒假说
- 二、感染假说
- 三、免疫假说
- 四、胆碱功能低下假说
Meynert 基底核等的胆碱能神经元丧失等
- 五、遗传因素：载脂蛋白基因 ApoE 基因研究
- 六、脑损伤假说
- 七、淀粉样蛋白分子生物学， β 淀粉样蛋白，tau 蛋白
- 八、早老素 1 和早老素 2
- 九、小胶质细胞

可治性痴呆属于起病原因较清楚的脑部疾病，多是不属于神经系统退行性疾病，有脑部外伤、脑部占位性疾病和慢性硬膜下血肿等。还有很大部分是属于全身内科疾病如代谢、中毒等引起。较详细的可治性痴呆的病因见表 3。

表 3 可治性痴呆的病因

外伤性	急性脑外伤和其远期影响
营养缺乏性	维生素 B ₁₂ 、复合维生素 B、叶酸
肿瘤性	大脑半球原发性或转移肿瘤、癌性脑膜炎
血管性	慢性硬膜下血肿
代谢性	甲状腺功能低下、垂体功能低下、低钙血症 Cushing 综合征、肝性脑病
全身性疾病	慢性心力衰竭、慢性肾功能衰竭、慢性肺功能衰竭、夜间呼吸暂停综合征、低血糖症、水电解质紊乱
中毒性	巴比妥类、溴剂、酒精、锰、铝
动力性	阻塞性或交通性（正常颅内压）脑积水

三、老年性痴呆的诊断与鉴别诊断

痴呆综合征的诊断必须采取三个步骤，第一步首先在临床上确定患者是否有痴呆，第二步是确定引起痴呆的脑部病变的性质，第三步必须进行鉴别诊断。

第一步为了确诊痴呆，在临床上就应采用《中国精神疾病分类方案与诊断标准 (CCMD—22)》中阿尔茨海默病诊断标准 (表 4) 和美国精神病学第 4 版《精神病的诊断和统计手册 (DSM—IV)》中老年性痴呆的诊断标准 (表 5) 来确诊患者是否有痴呆，然后进行高级神经功能的检查，应用长谷川智力量表、Folstein 智力量表或智力筛检测验 (CASI C—2.0, 1997/3) 来测定智力，应用中国科学院心理研究所等所制定的临床记忆量表或湖南医学院精神科所修订的 Wechler 成人智力量表来检测记忆力。

表 4 中国精神疾病分类方案与诊断标准 (CCMD—2R)

阿尔茨海默病诊断标准

一、阿尔茨海默病

1. 符合脑器质性精神障碍的诊断标准
2. 起病缓慢，以逐渐加重的痴呆为主要临床症状，病情发展虽可暂时停顿，但不可逆
3. 需排除以下疾病：①脑血管病等其他脑器质病变所致的痴呆；②抑郁症等精神障碍所致的假性痴呆

二、阿尔茨海默病老年前期型

1. 符合阿尔茨海默病的诊断标准
2. 起病年龄在 65 岁以下
3. 病情恶化较快，可较早出现失语、失写、失读和失用等症状

三、阿尔茨海默病老年型

1. 符合脑器质性精神障碍的诊断标准
2. 起病年龄已满或超过 65 岁
3. 病情缓慢加重，早期以记忆障碍为主要表现

四、阿尔茨海默病非典型或混合型

符合阿尔茨海默病的诊断标准，但临床诊断不典型，或同时合并脑血管病

五、阿尔茨海默病其它型

符合阿尔茨海默病的诊断标准，但不完全符合上述三型的诊断标准

这里应该说明的是，根据中华医学会老年医学会规定的，我国以 60 岁以上的人称为老年人。

表 5 美国精神病学学会第 4 版《精神病的诊断和统计手册 (DSM—IV)》

中老年性痴呆的诊断标准

一、发生多方面认知缺陷、表现为下列二者：

1. 记忆缺损（学习新信息的能力受损或不能回忆以前所学到的信息）
2. 至少有下列认知障碍之一：①失语；②失用；③失认；④执行管理功能的障碍

二、上述表现导致社交或职业功能的缺损、并可发现这些功能明显不如以前

三、病程的特点是逐渐起病，持续衰退

四、上述认知缺陷并非由于下列原因引起

1. 其他导致记忆与认知进行性缺陷的中枢神经系统情况，如脑血管疾病等
2. 原因已明的导致痴呆的全身性疾病

五、并非由于谵妄所致

六、并非由于重症抑郁和精神分裂症所致

第二步要确定痴呆的脑部病变：为了确定引起痴呆的脑部病变，特别是尽可能确定是否是可治的，需进行一系列的检查如脑电图、脑地形图、SPECT、CT、磁共振和 PET 扫描等。

第三步是涉及痴呆的鉴别诊断。AD 痴呆必须与锥体外系疾病变引起的皮质下痴呆（亨丁顿病、进行性核上性麻痹、帕金森病和肝豆状核变性等），脑血管性痴呆，HIV 脑病、Jakob—Creutzfeldt 病和其他感染性脑病、代谢、中毒引起痴呆，脑积水痴呆，假性痴呆，

外伤、肿瘤、酶缺乏、多发性硬化等所引起的痴呆进行鉴别。

AD 痴呆鉴别诊断时特别要注意与能引起皮质下痴呆的帕金森病综合征相鉴别（表 6）。

表 6 帕金森综合征的鉴别诊断

退行性疾病	感染性疾病
震颤麻痹	脑炎后帕金森病
进行性核上性麻痹	其他病毒性脑炎
纹状体黑质变性	Jakob - Creutzfeldt 病
Shy - Drager 综合征	梅毒
关岛 ALS - 帕金森痴呆综合征	AIDS
亨丁顿病	两侧脑脓肿
肝豆状核变性	血管性疾病
原发性基底节变性	腔隙状态
Hallervorden - Spatz 综合征	代谢障碍
橄榄桥脑小脑萎缩	甲状腺功能低下
原发性苍白球萎缩	甲状旁腺功能低下
皮质齿状核黑质变性	肝豆状核变性
弥散性 Lewy 体病	其他
毒物	正常颅内压脑积水
抗精神药物	基底节新生物
苯二氮草类	拳击性痴呆
利血平	外伤后脑病
甲基多巴	中脑空洞症
锂	神经细胞内包涵体病变
锰	线粒体脑病
有机磷	3 型 GM ₁ 神经节苷脂病
氰化物	硬脑膜下血肿
二硫化碳	牛磺酸缺乏症
汞	副新生物综合征
一氧化碳	精神综合征
MPTP	抑郁症伴精神运动迟缓
钙拮抗剂	精神分裂症伴紧张症
阿糖胞苷	

其次，AD 必须与临床上常见的血管性痴呆作鉴别诊断。以往血管性痴呆称为多梗塞性痴呆，现考虑后者命名不够全面，因为脑血管病中，不仅多梗塞灶能引起痴呆，而且重要部位单个缺血灶能引起痴呆，脑出血性病灶也能引起痴呆。血管性痴呆从病理学基础研究来看，血管性痴呆可分为三型，第一型称为弥散缺血型，并又可分为以下亚型：①范围广泛且完全或不完全梗塞；②分水岭梗塞；③Binswanger 病。第二型称为多梗塞型。第三型称为重要部位如海马、丘脑、额叶和角回的梗塞。血管性痴呆以其梗塞部位、动脉大小和痴呆类型可分为深部半球梗塞、浅层皮质梗塞及深部和浅部联合梗塞。深部半球梗塞中腔隙状态为小动脉病变，基底节、丘脑、内囊受累，属于皮质下痴呆，Binswanger 病也为小动脉病变，皮

质下白质受累，也属于皮质下痴呆。浅层皮质梗塞分为三种。第一种为颅内动脉阻塞，为中等动脉阻塞，累及大脑前、中、后动脉及其分枝供应区，属皮质性痴呆。第二种为颅外动脉阻塞，与颈动脉系统阻塞，累及大脑前、中、后动脉分水岭供应区，属皮质性痴呆。第三种为微动脉病变，累及浅层皮质，也属皮质下痴呆。深层、浅层联合梗塞，为各种大小动脉阻塞，累及皮质和皮质下组织，称为皮质和皮质下混合痴呆。

AD 与血管性痴呆除以前提到的各种检查外，两者的鉴别可用缺血性量表，具体见表 7。

表 7 三种缺血性量表的评分方法

	Hachinski, et al 1975	Rosen, et al 1980	Loeb and Gandolfo 1983
急性起病	2	2	2
阶梯样恶化	1	1	
波动性病程	2		
夜间谵妄	1		
人格保持良好	1		
抑郁	1		
诉说躯体症状	1	1	
情绪不稳定	1	1	
高血压史	1	1	
卒中史	2	2	2
合并其他脏器动脉硬化	1		
神经系统局灶性症状	2	2	2
神经系统局灶性体征	2	2	2
孤立低密度影			2
多低密度影			3
以总分评定诊断			
退行性痴呆	<5	<3	<3
血管性痴呆	>6	>3	>4

多梗塞性痴呆的病因见表 8。

表 8 多梗塞性痴呆的病因

血栓性	栓塞性
1. 动脉粥样硬化	1. 心脏病
2. 动脉硬化	心肌梗死及附壁血栓
3. 糖尿病	心房纤颤
4. 肌纤维发育不良	风湿性心内膜炎
5. 淀粉样变性	风湿性心瓣膜病
6. Fabry 病	先天性心脏病
7. 高胱氨酸尿症	心脏外科
8. 颅内异常血管网症	亚急性细菌性心内膜炎

续表

9. 弹性假黄瘤	消耗性内膜炎
10. 放射引起的血管病变	Libman - Sacks 内膜炎
11. 新生物血管内皮增生	人工瓣膜
12. 炎性（非感染性）血管病变	间隔缺失
系统性红斑狼疮	心肌病变
巨细动脉炎	房性粘液瘤
肉样瘤病	二尖瓣脱垂综合征
肉芽肿样动脉瘤	心内弹性纤维增生
过敏性脉管炎	2. 动脉粥样硬化溃疡性硬化斑伴胆固醇栓子
硬皮病	3. 动脉粥样硬化性狭窄伴远端栓塞
Wegener 肉芽肿	4. 转移性沉积
类风湿性关节炎伴动脉炎	5. 寄生虫和虫卵
血栓性微动脉病变	6. 败血性栓塞
Takayasu 主动脉炎	7. 空气栓子
Cogan 综合征	8. 脂肪栓子
白塞综合征	9. 氮气气泡栓子
皮炎	
化学性动脉炎	
13. 血液病	
14. 脑膜血管感染（感染性动脉炎）	
细菌性动脉炎	
酵母、霉菌感染	
病毒性动脉炎	
脑囊虫病	

最后要提到的是痴呆必须与抑郁症（假性痴呆）作鉴别诊断。有时老年期抑郁症和老年性痴呆的鉴别诊断是很困难的。抑郁症有以下的常见症状如抑郁心境，快感缺失，疲劳感，说话、思维和运动迟滞，食欲减低，失眠，躯体不适，激越，日常工作和娱乐活动兴趣低下，思维和注意力低下，焦虑，自我评价低等。下列老年期抑郁症的临床特点有助于鉴别诊断：迅速出现智力障碍，病程很少有进展或完全不进展，有明显个人或家庭的抑郁病史，仔细检查记忆力比患者所诉说的要好得多，同时发病前有明显的诱发因素。老年性痴呆与帕金森病及抑郁症的临床特点比较见表 9。

老年期抑郁症的病因和发病机制有以下几方面：

1. 增龄引起的中枢神经系统生物化学的变化如去甲肾上腺素系统、5-羟色胺系统、多巴胺系统、乙酰胆碱系统、促肾上腺皮质激素系统和生长激素系统等。
2. 生物节律变化。
3. 脑组织结构改变。
4. 心理社会因素。