

· 述 评 ·

## 从阿尔茨海默病新诊断指南看轻度认知功能损害概念的变化

张新卿

(首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053)

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)是以认知功能损害为突出表现的神经系统退变性疾病。轻度认知功能障碍(MCI)是认知功能低于同龄及文化背景的正常人但未达到痴呆程度的认知功能损害状态,被认为是痴呆、特别是AD的危险因素。临床及流行病学的研究表明MCI存在着异质性,有关MCI的概念及转归一直存在争论。随着对AD痴呆前阶段的关注,有必要了解MCI的含义及其变化。本文复习了MCI概念的提出、定义及其内容上发生的变化,并介绍了新的NIA-AD工作组AD诊断指南。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;轻度认知功能损害;诊断

**【中图分类号】** R749.1

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00061

### Change of mild cognitive impairment concept: understanding from the new diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

ZHANG Xinqing

(Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative illness characterized by a profound impairment of cognitive function. Mild cognitive impairment (MCI) is characterized by a less severe level of cognitive impairment but with no dementia. MCI has been presumed to be a high-risk for developing dementia, especially AD. Actually, there have been disputes on definition and clinical outcome of MCI. Heterogeneity in the term MCI was demonstrated by both clinical and epidemiological researches. As the "pre-dementia" phase of AD draws more and more attention from researchers, it is essential to understand the changes in definition of MCI. This paper reviewed the changes in concept of MCI, and introduced the new diagnostic criteria of AD proposed by the National Institute (U.S.) Aging-Alzheimer's disease workgroup.

**【Key words】** Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; diagnosis

2011年,美国国立老龄研究院-阿尔茨海默病协会工作组(National Institute on Aging-Alzheimer's Disease Association Workgroup)推荐了新的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)诊断指南。新诊断指南将AD分为三个阶段:(1)痴呆阶段<sup>[1]</sup>;(2)轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)阶段<sup>[2]</sup>;(3)临床前阶段<sup>[3]</sup>。新标准通过三个阶段的划分把AD疾病的整体框架勾画了出来,为今后研究AD从潜在的病理生理变化到出现临床症状整个过程打下了基础。值得关注的是AD的第二个阶段,它包括了MCI诊断的临床核心标准及联合生物学标志物的研究用标准,旨在今后的研究中通过找到明确有效的AD生物学标志物,将MCI与AD关联,

为准确诊断早期AD提供依据。

### 1 MCI是一个临床综合征

AD的病程是一个缓慢加重的连续性疾病,认知功能由正常减退到痴呆必然经过一个介于两者之间的移行阶段,这个阶段在很长时间内定义并不确切,形容这一阶段的名称有多个,使用最广泛的名称是轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)。1999年, Petersen等提出了MCI的诊断标准, MCI被定义为是认知功能正常到痴呆之间的移行阶段,处于该阶段的人群以10%~15%的年转化率发展为痴呆。此后,有关MCI的定义及转归就一直存在着争论。首先是关于MCI向痴呆的年转换率,

收稿日期:2012-04-09;修回日期:2012-04-12

通讯作者:张新卿, Tel: 010-83198673, E-mail: xinqingzhang@263.net

后来的研究表明, MCI 发展为痴呆的年转化率差异很大。如果按照 10% 的转化率推算, 10 年后生存的 MCI 都应该发展为痴呆。实际上, 随着时间的变化, 并不是所有的 MCI 患者都发展为痴呆, 有的认知功能好转, 有的保持稳定。多个纵向研究结果表明: MCI 存在很大的异质性, 除了有不同的临床转归之外, 还可以由多种疾病引起。对 MCI 的理解及所用诊断标准的差异, 也是影响转归的主要因素<sup>[4]</sup>。其次, MCI 是否代表 AD 的早期? 鉴于 MCI 的临床转归不同, 2001 年, Petersen 等进一步将 MCI 分为三个亚型: 记忆障碍型 (amnesic, aMCI)、非记忆障碍型 (non-memory, nmMCI) 及多认知领域型 (multi-domain, mMCI)<sup>[5]</sup>。2008 年, Petersen 再次把 MCI 分型细化, 分为 aMCI 及 nmMCI 两类, 每一类又分为单领域型及多领域型<sup>[6]</sup>。其中, aMCI 型被认为具有发展为 AD 的高度风险, 甚至有人认为是 AD 的早期。事实上, 的确有部分 MCI 患者脑内具有 AD 病理学变化。但一些病理学研究显示出不同的结果, 证明 MCI 并不等同于早期 AD。基于临床研究及人口学资料的调查表明: 在过去的十余年中一直是痴呆研究领域热点的 MCI, 本质上并不是一种独立的疾病, 而是一个临床综合征, AD 只是引起这一综合征的多种病因之一。

## 2 AD 源性 MCI 已是 AD 病程中的一个阶段

新标准中的 MCI 是 AD 疾病过程中介于临床前与 AD 痴呆之间的移行期。不同于过去 MCI 概念的是: 这个阶段的 MCI 患者脑组织中已经发生了 AD 标志性的病理变化。正是由于明确存在的 AD 病理变化, 导致了患者认知功能在原有水平上的逐步减退。临床表现的认知功能损害可以是一个认知领域, 也可以是多个认知领域, 其中, 情景记忆障碍为最常见。为了避免患者生存期进行有创的脑组织检测, 可以通过生物学标志物的检测对疾病进行病理学证实。新标准对代表 AD 病理变化生物学标志物的要求, 锁定了 MCI 与 AD 痴呆之间的联系, 明确了 MCI 是 AD 疾病发展过程中的一个阶段, 进一步发展必定会达到痴呆程度, 故被称之为“AD 源性 MCI”。AD 源性 MCI 标志着患者进入了有临床症状的 AD 的痴呆前阶段。在概念上, 此 MCI 不同于近十余年来被广泛用来表示极可能发展为 AD 的或具有 AD 风险的 MCI。前者已经是 AD, 而后者只是一种综合征, 在引起这种综合征的多种病因中, 包括 AD。

MCI 能够成为近十余年来该领域研究热点的原因在于其对于痴呆、特别是发生 AD 的预测价值。从广义说, MCI 是痴呆的危险因素, 有发展为 AD 痴呆的可能性。根据修订后的新标准, 过去诊断为 MCI 或 aMCI 的患者, 如果有生物学标志物表明其脑内已有 AD 的病理学改变, 就不再被认为是具有发展为 AD 的危险或可能性, 而是已经患有 AD, 虽然目前属于痴呆前阶段, 但是迟早会进展到痴呆程度。换言之, 有了认知功能损害的临床症状和 AD 病理改变的生物学证据就可以诊断为 AD, 不管其认知功能损害是否达到了痴呆标准。

## 3 AD 源性 MCI 诊断标准的主要内容

新诊断指南中对 AD 导致的 MCI 的诊断标准主要有两部分: 一部分是便于临床应用的 MCI 临床核心诊断标准, 包括 (1) 认知功能下降: 患者、知情者报告或医生判断的认知损害 (从病史或通过观察证实认知功能较以往减退); (2) 有一个或多个领域认知功能损害的客观证据, 典型的有记忆障碍 (正规的或床边的测验, 对多项认知功能水平进行评估); (3) 具有独立功能活动能力; (4) 没有痴呆。这与 Petersen 的 MCI 诊断标准基本相同, 强调的是临床表现。另一部分是联合应用 AD 生物学标志物的研究标准, 包括 (1) A $\beta$  沉积的生物学标志物: 脑脊液 AB42、PET 淀粉样斑块成像; (2) 神经元损伤的生物学标志物: 脑脊液 tau/p-tau、通过体积测量或目测分级发现有海马体积或内颞叶萎缩、脑萎缩的速度、FDG-PET 成像、SPECT 灌注成像, 以及尚未确认的标志物: fMRI 激活、静息态 BOLD 功能连接、MRI 灌注成像、MRS、DTI、基于体素的多变量分析; (3) 其他相关的生物化学改变: 炎性标志物 (细胞因子)、氧化应激 (异构前列腺素)、细胞死亡时突触损伤及神经变性的其他标志物。这一部分注重的是那些被认为能够反映 AD 病理学特点的生物学标志物。

## 4 生物学标志物在 AD 早期诊断中至关重要

在 AD 缓慢进展、逐步加重的、连续的病程中, 很难找到一个准确的界点或标识将 MCI 与痴呆二个阶段截然分开。在临床上做出 AD 源性 MCI 的精确诊断, 除了有未达到痴呆程度的认知功能损害之外, 还需要有被以往的研究证实的、能够代表 AD 病理变化本质的、反映疾病变化过程的以及早期能被检测到的生物学标志物。根据目前大多数学者的观点, 淀粉样蛋白沉积被认为是 AD 一系列病理变化的核

心,寻找能够反映淀粉样蛋白沉积及由此引起的下游变化的标志物成为研究者们关注的焦点。近年来新技术的应用,能够使一些AD生物学标志物的检测可视化及量化,如能够标记淀粉样蛋白斑块的PiB (Pittsburgh Compound B),这些标志物对AD早期诊断具有一定的参考价值,但准确性还远远不够。除了受试者的差异及研究纳入与排除标准不同等因素影响之外,其中最主要的原因来源于实验方法学的差异,如标本的处理、测试方法的选择、结果的解释、正常值的确定等多方面的不同导致了实验室内及不同实验室之间的变异。统一方法学,提高生物学标志物在AD早期诊断中的敏感性、特异性及预测价值,已成为AD研究领域迫切需要解决的问题,这也是2011年在巴黎召开的AAIC会议上的热门话题。

随着对AD疾病的认识不断深入,以往MCI的概念在发生变化。具有发展为AD危险因素MCI不等于已患AD但尚处于痴呆前期的MCI。对AD源性MCI患者的识别,目前还不能通过某个实验室检测指标来诊断,需要临床医生的综合判断。

#### 【参考文献】

[1] Mckhann GM., Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic

guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer Dement*, 2011(7): 263-269.

[2] Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer Dement*, 2011(7): 270-279.

[3] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer Dement*, 2011(7): 280-292.

[4] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2009(119): 252-265.

[5] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, *et al.* Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2001(56): 1133-1142.

[6] Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview[J]. *CNS Spectr*, 2008(13): 45-53.

(编辑:王雪萍)

## · 启 事 ·

《中华老年多器官疾病杂志》已由双月刊变更为月刊出版,80页,刊物载文量已大幅增加,稿件处理周期亦已缩短,欢迎广大专家学者踊跃投稿!

地址:100853 北京市复兴路28号,解放军总医院老年心血管病研究所

100088 北京市西城区德胜门外大街83号德胜国际中心B座301室,北京中科期刊出版有限公司

电话:010-66936756;010-59790736-8087

传真:010-59790736-8092

电子邮箱:mode@mail.sciencep.com;

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>