

# 轻度认知损伤神经及生化鉴别诊断指标的研究

韩布新 张喆 (中国科学院心理研究所, 北京 100101)

【关键词】 轻度认知损伤; 阿尔茨海默病; 鉴别诊断指标; 脑成像

【中图分类号】 R749.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9202(2003)05-0321-03

轻度认知损害(MCI)指记忆力下降比正常对照组(normal control, NC)严重,但总的认知功能相对完好,日常生活能力正常,尚未到 Alzheimer 病(AD)的程度。流行病学调查研究表明, MCI 老人转化为 AD 的几率是 NC 的 5~10 倍<sup>[1]</sup>。因此,诊断 MCI 成为早期干预、延缓 AD 发展进程的重点,而探索有效鉴别指标更是当前研究的热点。美国每年用于护理和治疗痴呆病人的花费超过 1 400 亿<sup>[2]</sup>。Portin 等<sup>[3]</sup>对 389 名 62 岁被试的研究表明,认知功能正常、轻度损害、中度损害者在 10 年后存活率分别为 89%、80%、71%。所以,研究 MCI 的重要意义在于通过早期干预可能降低死亡率,提高存活率以及患者的生活质量。

近年国内外关于 MCI 报告较多,但未见对鉴别诊断指标进行综述分析。本文将侧重分析近两年研究所涉及脑功能影像学、解剖学和分子生物学指标及其区分 NC、MCI、AD 三者的能力(文献检索截至 2002 年 10 月)。

## 1 脑神经功能影像学和解剖学指标

**1.1 ERP 指标** Golob 等<sup>[4]</sup>研究发现 15 名 MCI 患者听觉目标识别 ERP 的 P50 波幅和潜伏期、P300 潜伏期比 12 名正常被试明显增长。两项指标可以鉴别 MCI 与 NC。9 个月内转化为 AD 的两名 MCI 患者的脑电图比其他 MCI 患者的 P50 波幅更大、潜伏期更长。这说明 P50 波幅和潜伏期增加可能与发展为 AD 有关;而 MCI 者的准备电位(RP)、N100、P200、N200 与 NC 相似;P300 潜伏期和 RT 增加则又与 AD 相似。Golob 等<sup>[4]</sup>报告视觉刺激对其后的听觉刺激诱发电位的影响程度为年轻人 > NC > MCI > AD;而同一通道呈现的四组刺激无差异。这说明连接神经元受损导致感觉皮层相互作用诱发电位的变化。另外, Frodl 等<sup>[5]</sup>发现 AD 的听觉颞底 P300 波幅比 NC 和 MCI 显著下降,而 AD 者颞顶 P300 潜伏期比 NC 显著增长。

**1.2 fMRI 指标** fMRI 技术的迅速发展使得无创性探测认知功能的大脑定位方法日益成熟。海马在记忆功能中有重要作用,海马萎缩被看成与记忆损伤关联的重要指标。De Leon 等<sup>[6]</sup>用 CT 和 MR 分别检查 130 名正常老人、72 名 MCI 老人、73 名轻度 AD 和 130 名中度至重度 AD 患者海马萎缩状况,发现两种方法得出的结论相似。平均海马萎缩(HA)在正常老年组为 29%,且与增龄相关——60~75 岁老人为 15%,76~90 岁老人

为 48%;在三组认知损伤被试(MCI、轻度 AD、中重度 AD)为 78%~96%,但与年龄无关。Jack 等<sup>[3]</sup>也发现初诊时海马体积小可以有效预测 MCI 发展成 AD。他们用 MRI 测查 80 名 MCI 被试的双侧海马体积。平均追踪 32.6 个月后,80 人中有 27 人发展成 AD。最初海马萎缩的基线水平与 MCI 发展成 AD 相关。MCI 患者在 3 年之内发展成 AD 的比例,海马体积处于正常范围的为 9%,轻度萎缩者为 26%,体积小的为 50%。Grundman 等<sup>[7]</sup>也证实 MCI 患者海马显著萎缩预示转化 AD 的可能性更高。解恒革等<sup>[8]</sup>发现与 14 例正常老人相比,15 例 AD 海马杏仁核体积萎缩 25% ( $P < 0.05$ ),11 例 MCI 萎缩 5%~13% ( $P > 0.05$ ),1 年后 27.3% 的 MCI 患者转化为 AD。伴海马、杏仁核萎缩的 MCI 患者更易于转化为 AD。

Du 等<sup>[9]</sup>采用 MRI 测量并比较了 40 名 NC、36 名 MCI 患者和 29 名 AD 患者的内嗅区皮层(entorhinal cortex, ERC)和海马体积。与 NC 相比,ERC 和海马的萎缩程度 MCI 者分别为 13% 和 11% ( $P < 0.05$ ),AD 者的分别为 39% 和 27% ( $P < 0.01$ );AD 者与 MCI 者有显著灰质减少及脑室扩大 ( $P < 0.01$ );在 AD 与 MCI 患者中,ERC 与海马体积相关显著 ( $P < 0.001$ ),而 NC 无此模式。ERC 与海马体积两项指标结果可区分 AD 与 NC,但不能区分 MCI 与 NC。就区分 MCI 与 AD 而言,ERC 比海马好。海马区分 AD/MCI 与 NC 功能主要源于皮层灰质减少。故 ERC 与海马萎缩可能是 AD 病变的早期征兆。Bottino 等<sup>[10]</sup>采用 MRI 测量 39 名 AD、21 名 MCI 和 20 名 NC 的边缘叶(杏仁核、海马、海马旁回)体积,发现 AD 者的多项指标与 MCI 和 NC 不同 ( $P < 0.005$ );而 MCI 的左侧体积与 NC 不同 ( $P < 0.05$ )。区分 AD 与 NC、AD 与 MCI、MCI 与 NC 的准确率分别达到 88.1%、81.7%、80.5%。

Flier 等<sup>[11]</sup>发现 13 位 MCI 和 25 位 AD 患者全脑、颞、额叶磁化传输比率(magnetization transfer ratio, MTR)峰值显著低于 28 位 NC;AD 患者的萎缩更显著;与 NC 比, MCI 者只在颞叶上表现出萎缩。Kabani 等<sup>[12]</sup>发现 NC 的灰质 MTR ( $32.1 \pm 0.3$ ) 显著大于 AD 者 ( $29.4 \pm 0.4, P = 0.000$ ) 和 MCI 患者 ( $30.8 \pm 0.3, P < 0.05$ );但白质 MTR 只有 AD 显著低。AD 灰质体积 ( $387.3 \pm 26.1 \text{ cm}^3$ ) 显著小于 MCI ( $464.6 \pm 16.9 \text{ cm}^3$ ) 和 NC 的 ( $532.9 \pm 20.5 \text{ cm}^3$ ) ( $P = 0.000$ );白质体积无差别,说明在 MCI 患者的灰质和白质萎缩之前, MTR 已出现显著变化。另外还发现 MCI 者双侧颞叶 MTR 显著下降;而 AD 在双侧颞叶的 MTR 和体积都有显著下降。

另外, Hampfer 等<sup>[13]</sup>采用正交转换(orthogonal rotational

基金项目: 中国科学院生物科技特别支持项目(STZ-01-13)资助。

作者简介: 韩布新(1966-),男,博士,研究员,研究方向:认知神经老化。Publishing House, All rights reserved. http://www.cnki.net

transformation) 方法,对 fMRI 测量的海马-杏仁核结构体积进行了年龄校正,有效地提高了诊断的准确率,并可准确预测 MCI 患者向 AD 转化。

1.3 脑神经解剖学指标 对已逝 MCI 患者的脑解剖表明,其大脑神经炎(老年斑)和神经元纤维缠结特征比正常老人更接近 AD 患者,其程度处于两者之间。这种特征说明 MCI 是 AD 的早期或过渡阶段。Gomez-Isla 等<sup>[60]</sup>对去世前受过临床痴呆评定(CDR)患者的脑部进行内嗅皮层分层神经元扫描,发现 MCI 患者内嗅区皮层神经元个数比 NC 者少 32%。这种减少在个别区域表现得更明显,比如第 1 层减少了 60%、第 2 层减少 40%。AD 患者内嗅皮层神经元个数与 NC 相比,第 1 层减少了 90%、第 2 层减少 70%。这表明内嗅区皮层神经元减少既能区分正常老化和 MCI,又能区分 MCI 与 AD。Morris 等<sup>[61]</sup>提出新皮层广泛淀粉样老年斑是区分早期 AD(包括 MCI 或临床前期)与正常老化的最佳指标,因为神经元纤维缠结或神经元变性虽然可直接导致临床症状,但均由淀粉样变所致。因大脑神经病理学检查只能在死后进行,故此类指标的可行性有限。

2 分子生物学指标

记忆的分子生物学和功能基因组学研究技术的蓬勃发展,为行为遗传学研究开拓了新领域<sup>[62]</sup>,在 MCI 鉴别诊断方面也有一些尝试。Chu 等<sup>[63]</sup>发现 *trkA* 基因在记忆损伤早期即表达,MCI 和 AD 患者的 *trkA* mRNA 比正常对照显著下降,而 MCI 与 AD 之间无差异。类似地,Mufson 等<sup>[67]</sup>证实 MCI 和 AD 的 P75 神经营养受体(P75 neurotrophin receptor)分别减少 38% 和 43%,与 NC 差异显著;且基底节免疫反应神经元数量与 MMSE、认知、工作记忆、注意等测验得分相关显著,说明表现型变化在认知损害早期即可发现。另外,AD 患者和 MCI 患者羟胆固醇(24s-hydroxycholesterol)浓度均升高<sup>[69]</sup>。Padovani 等<sup>[68]</sup>发现 AD、MCI 患者组织匀浆中的 APPr (the ratio of platelet amyloid precursor protein forms) 显著低于正常人( $P < 0.001$ )。Maruyama 等<sup>[65]</sup>发现,脑脊液  $\beta$  淀粉蛋白(1-42) [CSF-A $\beta_{1-42}$ ] 水平在 NC 和 MCI 患者之间没有明显差异,然而该值在 AD 临床明显后会显著降低。与之相反的是脑脊液 tau 蛋白(CSF-tau)水平在 MCI 阶段显著增加,追踪测量表明 CSF-tau 的增加程度有助于预测那些 MCI 患者可能发展成 AD。Pratico 等<sup>[64]</sup>证实 MCI 患者的

8, 12-iso-iPF(2  $\alpha$ )-VI 在尿液、血浆和脑脊液中的含量反映大脑氧化应激程度,显著高于 NC。

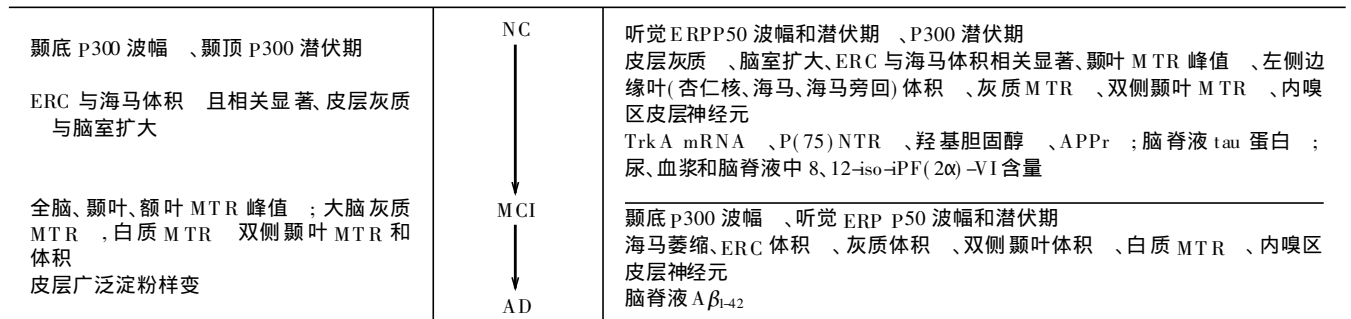
尽管携带 ApoE-4 基因的 MCI 患者更容易并且会更快发展成 AD,但研究者并不推荐使用 ApoE-4 来预测 AD(Petersen 等<sup>[60]</sup>)。Tierney 等<sup>[66]</sup>研究了 143 名 MCI 患者,MMSE 分 > 24,或痴呆评价量表分 > 123。在 107 个有 DNA 样本患者中,29 人(27%)在 2 年内发展成为 AD。ApoE 基因型与年龄和教育一起对于转化为 AD 的预测只有 17% 的敏感性和 95% 的特异性。如果加上延迟回忆和再认成绩,预测 MCI 转化 AD 将达到 83% 的敏感性和 96% 的特异性。

3 讨论

3.1 指标分析——将来主攻方向或重点目标 前述各项指标可根据其鉴别能力,归于图 1 所示三个部分,以利分析比较。

从简便/昂贵、无创伤/损伤、快捷/耗时长、活体/尸体几个方面来比较这些指标的可行性、实用性、易用性。图 1 中右侧指标(特别是区分 MCI 与 NC 者)多的原因有三:一是 MCI 作为 NC 与 AD 的中间状态提供了较广泛的操作空间;二是遗传学、结构基因组学和功能基因组学、神经影像学的理论与技术迅速发展,使得从分子生物学、脑神经系统与行为学三个层次来探讨鉴别诊断指标成为现实;三是从预测、干预两个角度来说,明确 MCI 与 NC 的鉴别诊断指标以及 MCI 转化为 AD 的预警指标已成为当前研究重点。

3.2 鉴别诊断指标存在的问题 目前仍没有统一的 MCI 诊断标准,所以相关研究中所筛选出被试的同质性及研究结论的可比性还需进一步检验。诊断标准的界定直接影响到检出率、误诊率、漏诊率等数据。进而影响临床干预和治疗的效率。Bartres 等<sup>[61]</sup>分别采用 MCI 和 AAMI 检查 104 名有记忆问题主诉者,并进行神经心理学测试和 ApoE 分析。与 93 名 AAMI 相比,63 名 MCI 的记忆、语言等测验成绩显著下降,且 ApoE 等位基因分布  $\epsilon 3/\epsilon 4$  高,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  低;与 124 名对照者相比,AAMI 者的 ApoE 等位基因分布有差异,但除外 MCI 患者后则无显著差异。这表明尽管在神经心理学和遗传学方面 MCI 比 AAMI 更接近于 AD,但即使是 AAMI 标准也可从老年人群中筛选出特异基因分布者。因此各类技术诊断指标的协同鉴别还需注意。目前尚无这方面的系统研究,多局限于探讨某一类指标。



注:箭头表示认知损害从轻到重的发展方向,左侧指标可区分 NC 与 AD;右侧上半指标可区分 NC 与 MCI;右侧下半指标可区分 MCI 与 AD

MCI 鉴别诊断的关键之一是区分正常老化所致认知能力下降与相关神经生理或生化变化。目前普遍采用的办法是设立匹配年龄和(或)性别对照组,通过比较相关指标上与 MCI/AD 组变异而确定病理性变化,其前提假设是正常和患病老年人认知能力受增龄影响的程度是一样的。显然,该假设因忽略个体差异(如受教育水平、遗传物质、社会生活环境、性别等)而有一定的风险。目前是在实验中控制这些人口学因素,理想的办法是建立常态或病理情况下多种指标的常模参数,以供对特定个体进行鉴别诊断时的参考。当然,这类基础工作耗时长、涉及面广,因人数和方法要求需投入大量的人力与物力。

对于 MCI 与痴呆早期诊断指标的研究,已在生物化学、脑功能成像学方面深入进行。在鉴别诊断与预测 MCI 转化为 AD 方面,听觉 ERP P50 和颞底、颞顶 P300 的波幅和潜伏期变化、海马及其周边结构(杏仁核、海马旁回)萎缩、内嗅区皮层神经元减少、TrkA mRNA 减少、P(75)NTR 下降、脑脊液  $A\beta_{42}$  下降与脑脊液 tau 蛋白增加等目前已露出了可喜的苗头,相信在不久的将来可望取得突破。但是,在基础研究中取得的指标施于临床尚需许多研究工作要做,而这正是人们在继续探讨新标准的同时,应立即着手去做的事情。在 MCI 的基础研究与临床应用之间还有很长一段路程。大量基础性研究,比如流行病学调查, MCI 发病机理与转归的有效鉴别指标的筛选与临床标准化,早期干预的心理行为学方法,药物开发等需要首先实践。这是一个充满机遇与挑战的领域。

#### 4 参考文献

- Bartres FD, Junque C, Lopez A, et al. Neuropsychological and genetic differences between age-associated memory impairment and mild cognitive impairment entities [J]. J Am Geriatr Soc, 2001; 49(7): 985-990.
- Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, et al. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging [J]. Int Psychogeriatr, 2002; 14(1): 59-72.
- Chu Y, Cochran EJ, Bennett DA, et al. Down-regulation of trkA-mRNA within nucleus basalis in individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. J Comp Neurol, 2001; 437(3): 296-307.
- De Leon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 1997; 18: 1-11.
- Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001; 71(4): 441-447.
- Flier WM, Heuvel DM, Weverling-Rijnsburger AW, et al. Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. Ann Neurol, 2002; 52(1): 62-67.
- Frodl T, Hampel H, Juckel G, et al. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease [J]. Psychophysiology, 2002; 39(2): 175-181.
- Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment [J]. Clin Neurophysiol, 2002; 113(1): 151-161.

- Golob EJ, Miranda GG, Johnson JK, et al. Sensory cortical interactions in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2001; 22(5): 755-763.
- Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 1996; 16: 4491-4500.
- Grundman M, Sencakova D, Jack CR Jr, et al. Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial [J]. J Mol Neurosci, 2002; 19(1-2): 23-27.
- Hampel H, Teipel SJ, Bayer, et al. Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease [J]. J Neurol Sci, 2002; 194(1): 15-19.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment [J]. Neurology, 1999; 52(7): 1397-1403.
- Kabani NJ, Sled JG, Chertkow H. Magnetization transfer ratio in mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type [J]. Neuroimage, 2002; 15(3): 604-610.
- Maruyama M, Arai H, Sugita M, et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta (1-42) levels in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease [J]. Exp Neurol, 2001; 172(2): 433-6.
- Morris JC, Price AL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease [J]. J Mol Neurosci, 2001; 17(2): 101-18.
- Mufson EJ, Ma SY, Dills J, et al. Loss of basal forebrain P75 (NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. J Comp Neurol, 2002; 443(2): 136-153.
- Padovani A, Borroni B, Colciaghi F, et al. Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2002; 59(1): 71-75.
- Papassotiropoulos A, Lutjohann D, Bagli M, et al. 24S-hydroxy-cholesterol in cerebrospinal fluid is elevated in early stages of dementia [J]. J Psychiatr Res, 2002; 36(1): 27-32.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals [J]. JAMA, 1995; 273(16): 1274-1278.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome [J]. Arch Neurol, 1999; 56(3): 303-308.
- Plomin R. Behavioural genetics in the 21st century [J]. Int J Behav Develop, 2000; 24(1): 30-34.
- Portin R, Muuraisniemi ML, Joukamaa M, et al. Cognitive impairment and the 10-year survival probability of a normal 62-year-old population [J]. Scan J Psy, 2001; 42(4): 359-366.
- Pratico D, Clark CM, Liun F, et al. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: A possible predictor of Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2002; 59(6): 972-976.
- Ross GW, Bowen JD. The diagnosis and differential diagnosis of dementia [J]. Med Clin North Am, 2002; 86(3): 455-76.
- Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment [J]. Neurology, 1996; 46: 149-154.
- 解恒革, 程流泉. 轻度认知损伤患者海马杏仁核体积的 MRI 测量及临床随访研究 [J]. 中国医学影像技术, 2001; 17(2): 136-138.

©2002-10-31 收稿 2002-12-22 修回