

- children with cancer [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2002; 19 (4): 227-3.
- 6 Wen YM, Wu ZH, Hu DC, *et al.* Hepatitis B vaccine and anti-HBs complex as approach for vaccine therapy [J]. *Lancet*, 1995; 345: 1575.
 - 7 Viticello A, Lishioka G, Grey HM, *et al.* Development of a lipopeptide-based therapeutic. Vaccine to treat chronic HBV infection I induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans [J]. *Tclin Invest*, 1995; 95:341-9.
 - 8 Ishioka GY, Fikes J, Hermanson G, *et al.* Utilization of MHC class I transgenic mice for development of minigene DNA vaccines encoding multiple HLA-restricted CTL epitopes [J]. *J Immunol*, 1999; 162 (7): 3915-25.
 - 9 Zheng BJ, NgMH, Chan KW, *et al.* A single dose of oral DNA immunization delivered by attenuated *Salmonella typhimurium* down-regulated transgene expression in HBsAg transgenic mice [J]. *Eur J Immunol*, 2002; 32 (11): 3294-304.
 - 10 Thomet A, Rollier C, Zoulin F, *et al.* progress in DNA vaccine for prophylaxis and therapy of hepatitis [J]. *Vaccine*, 2003; 21 (7-8): 659-62.
 - 11 Davis AR, Botchie HL, Mundkur BA, *et al.* Transient hepatitis B surface antigenemia in a blood donor after a combination hepatitis A and B vaccine [J]. *Transfusion*, 2003; 43 (4): 545.
 - 12 Swain WE, Heydenburg D, Wu MS, *et al.* Tolerability and immune response in humans to a Powerfect DNA vaccine for hepatitis B [J]. *Dev Biol (Basel)*, 2000; 104: 115-9.
 - 13 Major ME, Vitiviski L, Mink MA, *et al.* DNA based immunization with chimeric vectors for the induction of immune responses against the hepatitis C virus nucleocapsid [J]. *J Virol*, 1995; 69: 5798.
 - 14 Le Borgne S, Mancini M, Le Grand R, *et al.* In vivo induction of specific cytotoxic T lymphocytes in mice and rhesus macaques immunized with DNA vector encoding and HIV epitope fused with hepatitis B surface antigen [J]. *Virology*, 1998; 240: 304.
 - 15 Tighe H, Corr M, Roman M, *et al.* Gene vaccination: plasmid DNA is more than just a blueprint [J]. *Immunol Today*, 1998; 19: 89.
 - 16 Raz R, Koren R, Bass D. Safety and immunogenicity of a new mammalian cell-derived recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S1 and Pre-S2 antigens in adults [J]. *Isr Med Assoc J*, 2001; 3 (5): 328-32.
 - 17 庄 辉. 乙型肝炎疫苗免疫 [J]. *中华肝病杂志*, 2003; 4: 197.

[2008-01-30收稿 2008-04-15修回]

(编辑 牛铁兵)

轻度认知损伤发病率及转化率研究进展

黄河清¹ 韩布新 (中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室老年心理研究中心,北京 100101)

【关键词】轻度认知损伤;发病率;转化率;老年病

【中图分类号】R749 【文献标识码】A 【文章编号】1005-9202(2009)15-1983-03

轻度认知功能损害 (Mild cognitive impairment, MCI) 是正常衰老和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的过渡状态^[1]。被广泛采用的诊断标准^[2]包括: (1) 以记忆减退为主诉 (有家属或知情者证实); (2) 客观检查有与年龄和教育程度不符的记忆损害; (3) 总体认知功能正常; (4) 日常生活功能正常; (5) 不符合痴呆诊断标准。Petersen 又将 MCI 分为单记忆损伤型 (aMCI_s)、含记忆多方面损伤型 (aMCI_m)、非记忆单方面功能损伤型 (naMCI_s)、非记忆多方面损伤型 (naMCI_m) 等亚型, 亦被广泛接受^[3]。近 10 年国外 MCI 尤其是电生理、流行病学和生化方面研究逐年增加, MCI 已成为认知老年化研究方面一个热点。MCI 流行病学调查可以确定其发病率、向痴呆转化率及其影响因素, 为观察和临床治疗患者提供参考。目前的研究多关注发病率差异^[4], 但对不同研究采用的诊断神经心理学量表与老年病的控制等因素却未加注意。国内外临床与基础研究均证明, 后者是导致 MCI 发病与发展的重要因素^[5,6]。因此, 本文综述了近 6 年国内外相关研究进展。

基金项目: 中科院心理所科学发展基金 (08cx103010)

1 中国科学院研究生院

通讯作者: 韩布新 (1966-), 男, 博士, 博士生导师, 主要从事认知老年化研究。

第一作者: 黄河清 (1985-), 男, 硕士, 主要从事认知老年化研究。

1 MCI 的发病率

1.1 采用不同诊断标准所得出的 MCI 及其各亚型的发病率不同。于宝成等使用简明智力状况量表 (MMSE)、总体衰退量表 (GDS)、日常生活能力 (ADL)、哈金斯缺血指数 (HIS) 和汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 调查军队退休干部, MCI 的发病率为 8.1%^[7]。Solfrizzi 等使用 MMSE、Babcock Story Recall Test (BSRT) 和 ADL 诊断 65 岁以上社区老年人, aMCI 发病率为 3.2%^[8], 此研究中未发现 75 岁以下的 MCI 患者。Purser 等将简易心智状态问卷 (SEMSQ) 0~3 个错误得分、20 个词表即刻回忆得分少于 4 分和 ADL 作为 MCI 的诊断标准, 同时根据工具性日常生活能力 (ADL) 得分将 MCI 分为两组。MCI 总的发病率为 24.7%, 其中没有 ADL 问题的 MCI 的发病率是 18.7%, 有 ADL 问题的发病率是 6.0%^[9]。Fischer 等使用 CERAD (the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) 和迷宫测验 B 作为 MCI 各亚型的诊断标准, 与同龄同教育水平者相比, 在任一记忆测验中低于 1.5 个标准差被诊断为 aMCI (在除记忆外一个或多个测验中低于 1.5 个标准差且记忆测验的得分都在 1.5 个标准差之内被诊断为 naMCI)。在非痴呆社区老年人中, aMCI 的发病率是 8.3%, naMCI 的发病率是 16.0%^[10]。该研究发现的发病率较高, 可能与被调查者年龄偏大、未使用记忆减退主诉及排除了痴呆人群有关。此研究未

发现教育水平在各亚型发病率上的差异,未考虑种族及未控制常见老年病(如高血压、糖尿病等)。Ravaglia等的诊断标准是MMSE 24、ADL和ADL正常、心理衰退问卷和记忆测验成绩低于同龄同教育水平者1.5个标准差。在65岁以上社区人群中,MCI总发病率是7.7%,m+MCI(有记忆损伤)发病率是4.1%,mMCI(无记忆损伤)的发病率是3.6%,单纯记忆损伤MCI仅0.5%^[11]。上述研究未将记忆减退主诉作为诊断标准之一。

Tognoni等使用MMSE 25、剑桥老年心理障碍测验(cognitive section B)、ADL和GDS作为诊断标准,调查65岁以上社区老年人,发现aMCI的发病率是4.9%^[12]。Busse等调查75岁以上老年人,采用1.0个标准差作为MCI诊断标准时,按照Petersen的诊断标准得到的发病率是19.3%,去除记忆减退主诉这一标准之后的修订发病率是41.5%;若采用1.5个标准差作为诊断标准,相应的发病率是9.3%和17.2%^[13]。

Zanetti等使用MMSE、ADL、ADL和画钟测验等作为诊断标准,将MCI各亚型分为aMCI-s(低于同年龄和教育水平者1.5个标准差)、naMCI-s(非遗忘单一认知功能损伤,低于同年龄和教育水平者1个标准差)及mcdMCI(多种认知功能损伤,低于同年龄和教育水平者1个标准差),在65岁以上社区人群中,aMCI-s的发病率为7.8%,mcdMCI的发病率为8.5%,未发现naMCI-s^[14]。Das等使用印度版MMSE发现,50岁以上人群MCI的发病率为14.9%,其中aMCI的发病率为6.0%,mcdMCI的发病率是8.9%^[15]。Di Carb等使用MMSE、CDR、BSRT、数字划销测验(DCT)作为诊断标准调查65岁以上社区居民,将仅BSRT低于同年龄和教育水平者1个标准差定义为aMCI,仅DCT低于同年龄和教育水平者1个标准差定义为naMCI,两个测验均低于同年龄和教育水平者1个标准差定义为mcdMCI。aMCI、naMCI和mcdMCI的发病率分别是7.0%、7.8%和1.3%^[16]。汤哲等采用Petersen的诊断标准,发现北京城乡60岁以上老年人中,aMCI患病率是11.6%,标化患病率是8.9%;22.6%MCI患者为血管性因素所致^[17]。这与国外研究结果相似。雷明玉等^[18]采用MMSE作为诊断工具,发现贵州60岁以上城乡老年人中,MCI发病率为15.4%。

1.2 其他影响发病率的因素:人口学指标与常见老年病

1.2.1 发病率随增龄而增加

于宝成等发现60~64、65~69、70~74、75~79、80~84、85~92岁人群的MCI发病率分别是4.1%、6.1%、7.6%、9.9%、10.6%、7.7%^[7],其各组MCI发病率人数分别是98、506、1049、777、179、65。Solfrizzi等发现MCI发病率75~79岁为5.9%,80~84岁为17.2%^[8]。Tognoni等发现65~69、70~74、75~79、80~84、85~89、90岁以上人群的MCI发病率分别是6.3%、4.1%、6.1%、2.6%、3.4%、1.6%;相应的AD发病率分别是1.1%、1.4%、7%、10.6%、20.6%、27.8%^[12],其各组MCI发病率人数分别是458、414、371、150、145、62。Das等发现50~59、60~64、65~69、70~74、75~79、80岁以上人群的MCI发病率分别是12.4%、17.4%、11.7%、12.3%、17.9%、10.6%^[15],其各组MCI发病率人数分别是161、144、128、130、78、104。Ravaglia等发现MCI发病率65~69岁为5.4%,70~74岁为5.6%,75~79岁为2.5%,80~84岁

为12.8%,85岁以上为30.1%^[11]。拟合以上数据,得到60~64、65~69、70~74、75~79及80岁以上人群MCI发病率分别为10.75%、7.4%、7.4%、8.5%、13.6%,总趋势随增龄提高。

1.2.2 影响发病率的其他因素

研究表明,老年病、性别、吸烟、年龄、受教育程度是MCI发病的独立因素。Manly等发现无记忆损伤的MCI患者中并发高血压的比率显著高于正常人^[19]。Das等发现男性更易患aMCI,而女性较易患mcdMCI,高血压、糖尿病和吸烟是MCI发病的独立因素^[15]。目前未见关于MCI发病率种族差异比较的研究报道。

对于高血压影响MCI发病率的原因,一些解释是高血压通过脑血管疾病影响认知功能,高血压是大脑皮层内白质减少的危险因素,而灰质减少常见于AD病人中;另外的解释是高血压和认知功能下降共有一些危险因素,如氧自由基的形成等^[20]。有研究认为糖尿病人过量的胰岛素血症可导致淀粉样蛋白减少,而后者是AD的病理学原因之一^[21]。目前研究者大多注意调查人群年龄、性别、教育水平这些人口学因素,而在是否考虑高血压、糖尿病这些常见老年病方面并不一致。已有研究发现,这些常见老年病可以损害流行病学调查所用的认知测验的成绩^[5,6],而MCI更多地表现为一种正常认知衰老特征^[22]。因此,诊断MCI要区别认知损害是这些老年病的病理损伤所致,还是由正常衰老造成的。由常见老年病引起的认知测验成绩下降,可能随其病情进展而变化,这对转化率也有影响。

2 MCI向痴呆的转换

Solfrizzi等追踪3.5年发现aMCI向痴呆的转化率是3.8%/年,向AD、VaD和其他痴呆的转化率分别是每年2.3%、2.0%和0.3%,增龄是转化的危险因素^[8]。Busse等追踪6年在第一次调查后的18个月内,MCI转化为痴呆的人数比率最多(14%~23%),之后转化速度减慢。6年后,最初的MCI患者有20%相对稳定,30%去世,50%发展为痴呆;正常老人的对应比率则为50%、30%、20%^[13]。Busse认为60%~65%MCI患者在去世前发展为痴呆,与Petersen预测的80%~90%的不同,这可能与调查的人口样本有关。Zanetti等发现,3年内31%的MCI患者转化为痴呆,且AD全由aMCI转化来,VaD均由mcdMCI转化^[14]。Fischer等将MCI分为遗忘型(aMCI)和非遗忘型(naMCI),在追踪的2.5年内,aMCI与naMCI转化为AD分别为48.7%和26.8%^[10],MCI的亚型与其向各类型痴呆的转化没有关系。Lopez等追踪3.2年后,一半(51%)的MCI患者转化为痴呆,18%的MCI转为正常^[23]。Maioli等追踪1.21±0.61年,28.8%的MCI发展为痴呆,53.8%维持,17.3%转为正常,总转化率为23.8%/年,aMCI、naMCI和mcdMCI转化率分别为38%、20%和16%。MMSE得分低、年龄大、脑萎缩严重、高密度脂蛋白和胆固醇水平高的MCI易发展为痴呆^[24]。Ravaglia等追踪4年,MCI患者向痴呆的年转化率是14%,而正常人的转化率是4%;年龄大、MMSE得分低、女性、低受教育水平者、ApoE4携带者更易转化;30%的m+MCI并未转化为痴呆^[11]。Solfrizzi等、Lopez等、Ravaglia等、Fischer等、Maioli等的年均转化率分别是3.8%、11.9%、14%、19.5%、23.8%。

根据不同的诊断标准得到的结果差别很大(3.2%~41.5%),被试人口学资料和追踪期间的样本丢失率同样影响结果。影响转化因素主要有高龄、教育水平、性别、ApoE4、高血压、糖尿病、脑血管疾病和脑萎缩等。多数研究认为高龄、ApoE4是转化的危险因素,教育水平则是保护因素,在性别、高血压、糖尿病及脑血管疾病的影响上结果不同。Purser等和 Di Carlo等^[16]的研究均发现 ADL受损的MC转化为痴呆的可能性大。Manly等^[25]研究发现,aMCI型的老年人向AD转化率最大,是正常老年人转化率的4.2倍。

3 小结

目前流行病学研究中,诊断MC所使用的心理学测验及分类的标准不同,各研究结果之间存在差异。对于Petersen标准中的记忆减退主诉,多数流行病学研究认为会低估发病率,并未采用。Petersen的诊断标准中并未具体说明总体认知功能的诊断方法,绝大多数研究使用MMSE测查Petersen标准中的总体认知功能,而对记忆及其他认知功能的测验所用量表不一致。其中对记忆的测量量表有些是针对情景记忆,有些测验所测是工作记忆。已有研究证明情景记忆对MC诊断敏感,工作记忆的不同成分对于MC的敏感性不同。因此今后的流行病学调查中应综合考虑(甚至对照比较)不同测验对于MC诊断的信度。此外,有些神经心理学测验的排除标准定在1.5个标准差,有些则定在1个标准差,这也影响研究结果。人口样本、追踪时间以及在调查时是否考虑高血压、糖尿病和心血管疾病等并发症情况,都会对调查结果产生影响。今后的流行病学研究重点应在于对诊断与分类标准的统一上,并控制常见老年病对认知功能的影响。

4 参考文献

- Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurologia*, 2000; 15(3): 99-101.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999; 56(3): 303-8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. *Intern Med*, 2004; 256(3): 183-94.
- 张喆, 韩布新. 轻度认知损伤的流行病学研究进展 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2003; 11(4): 314-6.
- 张艳敏, 韩布新, 肖顺贞, 等. 高血压对动作记忆和工作记忆的损害 [J]. *中华老年医学杂志*, 2003; 22(10): 621-2.
- 汪亚珉, 韩布新, 魏冬捷, 等. 老年2型糖尿病患者记忆损伤特点 [J]. *中国老年学杂志*, 2004; 24(4): 289-91.
- 于宝成, 王玉敏, 王成章, 等. 部队干休所老年人轻度认知功能损害调查 [J]. *中华老年医学杂志*, 2003; 22(1): 40-2.
- Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia [J]. *Neurology*, 2004; 63(10): 1882-91.
- Purser JL, Fillenbaum GG, Pieper CF, et al. Mild cognitive impairment and 10-year trajectories of disability in the Iowa established populations

- for epidemiologic studies of the elderly cohort [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005; 53(11): 1966-72.
- Fischer P, Jungwirth S, Zehemayer S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia [J]. *Neurology*, 2007; 68(4): 288-91.
- Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008; 56(1): 51-8.
- Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B, et al. From mild cognitive impairment to dementia: A prevalence study in a district of Tuscany, Italy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005; 112(2): 65-71.
- Busse A, Angemeyer MC, Riedel-Heller SG. Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking [J]. *Br J Psychiatry*, 2006; 189: 399-404.
- Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, et al. Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: A 3-year follow up study [J]. *J Am Geriatric Soc*, 2006; 54(4): 580-6.
- Das SK, Bose P, Biswas A, et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India [J]. *Neurology*, 2007; 68(23): 2019-26.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia [J]. *Neurology*, 2007; 68(22): 1909-16.
- 汤哲, 张欣卿, 吴晓光, 等. 北京城乡老年人轻度认知障碍患病率调查 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2007; 21(2): 116-8.
- 雷明玉, 黄文, 杨敬源, 等. 贵州省城乡老年人轻度认知功能损害的流行现状 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2008; 22(5): 387-91.
- Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX, et al. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community [J]. *Arch Neurol*, 2005; 62(11): 1739-46.
- Reitz C, Tang MX, Manly J, et al. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2007; 64(12): 1734-40.
- Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003; 100(7): 4162-7.
- Zhang YM, Han BX, Verhaeghen P, et al. Executive functioning in older adults with mild cognitive impairment: MCI has effects on planning, but not on inhibition [J]. *Aging Neuropsychol Cogn*, 2007(6): 14: 557-70.
- Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study [J]. *Arch Neurol*, 2007; 64(3): 416-20.
- Maioli F, Coveri M, Pagni P, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007; 44(Suppl 1): 233-41.
- Manly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community [J]. *Ann Neurol*, 2008; 63(4): 494-506.

[2009-02-19收稿 2009-03-30修回]

(编辑 牛铁兵)