

痴呆及相关认知功能障碍研究的挑战与展望： 停滞中的前行

陈生弟 王刚

【关键词】 痴呆； 认知障碍； 综述

【Key words】 Dementia; Cognition disorders; Review

Challenge and progress of research for dementia and associated cognitive impairment

CHEN Sheng-di, WANG Gang

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chen_sd@medmail.com.cn)

随着人口老龄化的进程和人类预期寿命的延长,痴呆及相关认知功能障碍患病率、发病率、病死率和病死率持续增长。据最新流行病学资料显示,我国 65 岁以上老年人群中至少有近 10×10^6 例痴呆和近 30×10^6 例轻度认知损害(MCI)患者,绝对患病人数之多、社会影响之大,使痴呆及相关认知功能障碍成为当前严重危害人类健康的重大疾病(谱系)之一,由此导致的疾病经济负担和社会问题日益严重,并已超越单纯的医学问题,成为全社会共同关注的社会热点问题^[1-3]。

尽管近年来随着基础研究和临床实践的进步,以阿尔茨海默病(AD)、血管性痴呆(VaD)等为代表的痴呆及相关认知功能障碍的研究取得了一些进展,但与其他严重危害人类健康的重大疾病(如心血管病和肿瘤)在发病机制、临床预防与治疗方面的原创成果和临床进展相比,仍显得相对滞后,甚至在一段时间内几乎停滞不前。基础研究中有关痴呆发病分子机制的争论至今莫衷一是,而耗资巨大的多中心临床药物试验也大多无果而终^[4-6]。

回顾痴呆及相关认知功能障碍研究现状,主要存在以下问题:(1)对发病机制的了解仍十分有

限。在越来越多的实验证据试图推翻以 β -淀粉样蛋白(A β)为核心的致病学说的同时,无论是长久以来倍受关注的 tau 蛋白学说,还是近年才提出的非 β -淀粉样前体蛋白(APP)代谢途径的上游蛋白质分子学说[如核糖核蛋白 U1-70K^[7]和天冬酰胺内肽酶(AEP)^[8]],均因证据不充足而无法揭示阿尔茨海默病的确切发病机制^[9]。(2)动物模型的研究价值,尤其是可信度被重新评价。20 世纪 90 年代涌现的各种转基因痴呆动物模型,使我们对痴呆的认识达到前所未有的高度。但限于当前技术水平,尚无一种痴呆动物模型能够完全模拟人类痴呆的病理学过程和临床特点,所表现出的仅是痴呆某一方面的临床病理学特征。此外,动物实验作为一种间接性研究,其结果并不能完全解释人类的疾病过程,仍需进行人体验证,但有可能最终获得相反结果^[10-11]。(3)尚未出现公认的特异性生物学标记。目前还无法真正早期诊断阿尔茨海默病和轻度认知损害,因此更无从谈及早期治疗和有效预防。(4)在痴呆前期(包括无症状性痴呆)和轻度认知损害向阿尔茨海默病进展的连续过程中,有许多问题尚待阐明。例如,用于常规诊断的影像学技术和神经心理学测验量表的诊断敏感性和特异性尚不能满足临床需要,亟待发展更有效的诊断手段和方法。由于基础研究和临床试验存在的局限性,导致目前尚不能对阿尔茨海默病及相关认知功能障碍进行真正的“对症治疗”,甚至难以完全“对症治疗”,其中有些已经

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.002

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科
上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

动物实验证实有效的药物或方法, 临床试验时却被证明无效或因严重并发症而被迫终止试验^[12]。

鉴于上述问题和挑战, 无论是基础研究或是临床实践, 当务之急需要解决的问题是: (1) 建立神经元变性死亡的确切分子机制, 为实现真正的“对因治疗”提供理论依据。(2) 研制新型并可实际应用于临床的神经影像学技术, 以早期发现中枢神经系统胆碱能及其他相关系统功能损害, 弥补当前示踪剂和检查方法存在的缺陷, 如 PET 显像中¹¹C-匹兹堡复合物 B(¹¹C-PIB) 半衰期问题^[13]。(3) 推出经多中心验证并具有普及应用价值的新型神经心理学(成套) 测量量表以评价不同阶段痴呆患者的神经心理学特征, 结合其他生物学标记, 为早期干预提供可能。(4) 采用高通量筛选方法, 如蛋白质组学、代谢组学等方法寻找体液(血液、尿液等) 生物学标记, 并进行多中心临床验证。(5) 寻找并鉴定 A β 、载脂蛋白 E(ApoE)、tau 蛋白等以外的新型药物靶点, 发挥中医中药特色, 研制新型药物和治疗方法。(6) 临床应以诊断标准和循证医学证据规范现有的治疗方案, 并在药物治疗基础上, 重视非药物治疗的作用。(7) 规范和统一痴呆及相关认知功能障碍临床试验流程和方法, 提倡注册登记, 提高进入 I ~ III 期临床试验的药物研发效率和质量, 引入第三方评价体系, 尽可能减小研究结果的偏倚。(8) 应重视痴呆脑库的建设, 缩小与欧美国家之间的差距, 将神经病理学研究与临床诊断与治疗相结合, 进一步探索病理状态和临床表型的非同步化和关联性^[6,14]。

相信依托于国内丰富的临床病例资源, 着眼于以转化医学为目的、紧握精准医学为手段, 在一系列国家重大科技攻关项目针对性地推动下, 我国痴呆及相关认知功能障碍研究一定能够日新月异, 早日达到世界先进乃至领先水平。

参 考 文 献

- [1] Jia J, Zhou A, Wei C, Jia X, Wang F, Li F, Wu X, Mok V, Gauthier S, Tang M, Chu L, Zhou Y, Zhou C, Cui Y, Wang Q, Wang W, Yin P, Hu N, Zuo X, Song H, Qin W, Wu L, Li D, Jia L, Song J, Han Y, Xing Y, Yang P, Li Y, Qiao Y, Tang Y, Lv J, Dong X. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. *Alzheimers Dement*, 2014, 10:439-447.
- [2] Jia J, Wang F, Wei C, Zhou A, Jia X, Li F, Tang M, Chu L, Zhou Y, Zhou C, Cui Y, Wang Q, Wang W, Yin P, Hu N, Zuo X, Song H, Qin W, Wu L, Li D, Jia L, Song J, Han Y, Xing Y, Yang P, Li Y, Qiao Y, Tang Y, Lv J, Dong X. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimers Dement*, 2014, 10:1-9.
- [3] Hu YS. Current status of epidemiological survey on dementia in China. *Nei Ke Li Lun Yu Shi Jian*, 2015, 10:80-86. [胡以松. 我国痴呆流行病学调查现状. 内科理论与实践, 2015, 10:80-86.]
- [4] Chen SD, Wang G. The past, present and future of Alzheimer's disease: the history, current status and future perspectives of dementia research. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:147-150. [陈生弟, 王刚. 阿尔茨海默病的昨天、今天和明天: 痴呆研究的历史、现状与展望. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:147-150.]
- [5] Ren RJ, Wang G, Chen SD. Consideration and outlook on building standardized memory outpatient in China. *Nei Ke Li Lun Yu Shi Jian*, 2015, 10:90-91. [任汝静, 王刚, 陈生弟. 对构建我国规范化记忆门诊的思考和展望. 内科理论与实践, 2015, 10:90-91.]
- [6] Zou Y, Ren RJ, Wang G. Alzheimer's disease: progress and remodeling neuropathological diagnostic criteria from clinical diagnostic criteria. *Nei Ke Li Lun Yu Shi Jian*, 2015, 10:131-134. [邹扬, 任汝静, 王刚. 阿尔茨海默病: 从临床诊断标准到神经病理诊断标准的进展和重塑. 内科理论与实践, 2015, 10:131-134.]
- [7] Bai B, Hales CM, Chen PC, Gozal Y, Dammer EB, Fritz JJ, Wang X, Xia Q, Duong DM, Street C, Cantero G, Cheng D, Jones DR, Wu Z, Li Y, Diner I, Heilman CJ, Rees HD, Wu H, Lin L, Szulwach KE, Gearing M, Mufson EJ, Bennett DA, Montine TJ, Seyfried NT, Wingo TS, Sun YE, Jin P, Hanfelt J, Willcock DM, Levey A, Lah JJ, Peng J. U1 small nuclear ribonucleoprotein complex and RNA splicing alterations in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:16562-16567.
- [8] Zhang Z, Song M, Liu X, Kang SS, Kwon IS, Duong DM, Seyfried NT, Hu WT, Liu Z, Wang JZ, Cheng L, Sun YE, Yu SP, Levey AI, Ye K. Cleavage of tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2014, 20:1254-1262.
- [9] Castello MA, Soriano S. On the origin of Alzheimer's disease: trials and tribulations of the amyloid hypothesis. *Ageing Res Rev*, 2014, 13:10-12.
- [10] Lin S, Lin Y, Nery JR, Urlich MA, Breschi A, Davis CA, Dobin A, Zaleski C, Beer MA, Chapman WC, Gingeras TR, Ecker JR, Snyder MP. Comparison of the transcriptional landscapes between human and mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111:17224-17229.
- [11] Zhang YF. Tests for cognitive related behaviors in animals // Wang G. Handbook of rating scales for neuropsychological assessment of dementia and associated cognitive disorders. Beijing: Science Press, 2014: 78-86. [张永芳. 动物认知功能相关行为学检测实验 // 王刚. 痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册. 北京: 科学出版社, 2014: 78-86.]
- [12] Epis R, Gardoni F, Marcello E, Genazzani A, Canonico PL, Di Luca M. Searching for new animal models of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626:57-63.
- [13] Omachi Y, Ito K, Arima K, Matsuda H, Nakata Y, Sakata M, Sato N, Nakagome K, Motohashi N. Clinical impact of ¹¹C-PiB PET carried out in addition to MRI and SPECT on the diagnosis of Alzheimer's disease in patients with dementia and mild cognitive impairment. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015. [Epub ahead of print]
- [14] Ritchie CW, Terrera GM, Quinn TJ. Dementia trials and dementia tribulations: methodological and analytical challenges in dementia research. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7:31.

(收稿日期: 2015-06-26)