

· 国家“十二五”时期神经科学成果 ·

阿尔茨海默病及其他痴呆诊断与治疗临床转化研究进展

李彬寅 徐玮 邓钰蕾 马建芳 王刚 汤荟冬 丁健青 程琦 陈生弟

【摘要】 阿尔茨海默病是临床最常见的神经变性病,通常 65 岁以后缓慢起病,表现为以记忆障碍为主的认知功能障碍,进行性加重并难以逆转,最终导致痴呆和功能障碍,故早期诊断、及时治疗和有效预防成为重要临床和科研问题。我国国民经济和社会发展的第十二个五年规划(简称“十二五”)时期,上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授研究团队长期致力于阿尔茨海默病的诊断与治疗研究,开展包括发病机制、流行病学和危险因素筛查、神经心理学测验、影像学 and 生物学标志物、早期干预等研究,本文拟就上述研究成果进行简要综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 痴呆; 中国; 综述

Progress of translational research on the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and other dementias

LI Bin-yin, XU Wei, DENG Yu-lei, MA Jian-fang, WANG Gang, TANG Hui-dong, DING Jian-qing, CHENG Qi, CHEN Sheng-di

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

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

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is one of most common neurodegenerative diseases, which gradually begins and develops after 65 years old, presenting as progressive and irreversible memory loss and other cognitive decline, and finally causes dementia and disability. Therefore, early diagnosis, timely treatment and effective prevention of AD have been become important clinical and scientific problems. During the period of Twelfth Five-Year Plan for National Economic and Social Development, our team have engaged in AD diagnosis and treatment for a long time and carried out studies in the field of pathogenesis, epidemiology, screening of risk factors, neuropsychological tests, imaging, biomarkers and early intervention of AD. This paper has summarized these research achievements.

【Key words】 Alzheimer disease; Dementia; China; Review

This study was supported by the Key Research Program of National Natural Science Foundation of China (No. 91332107) and the National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (No. 81400888).

阿尔茨海默病(AD)是一种以影响认知功能为主的神经变性病,严重影响老年人认知能力和生活能力,同时加重家属和社会护理和经济负担。目

前,我国上海市郊区 60 岁以上和城区 55 岁以上人群认知功能障碍患病率分别为 7% 和 8.38%^[1]。随着人口老龄化的加剧,预计截至 2030 年,我国将有超过 10×10^6 例阿尔茨海默病患者。由于缺乏有效治疗方法,阿尔茨海默病成为导致老年人最终功能缺失的重要病因,也成为老龄化社会面临的重要难题。因此,早期诊断、及时治疗和有效预防成为以神经科为主的多学科科学者的重要研究热点。近年来,各国在阿尔茨海默病发病机制、流行病学、神经心理学测验和生物学标志物等方面取得重要研究

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.004

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划项目(项目编号:91332107);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81400888)

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)

进展,但临床实践中仍存在诸多困惑。同样重要的是,由于认知功能与文化背景和受教育程度密切相关,不能简单地借鉴各国临床研究经验用于我国受教育程度较低的患者。上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授研究团队长期致力于阿尔茨海默病的诊断与治疗研究,围绕临床实际问题并基于我国基本国情,在国家自然科学基金的资助下开展包括发病机制、流行病学和危险因素筛查、神经心理学测验、影像学和生物学标志物、早期干预等研究。本文拟就我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(以下简称“十二五”)时期,我们研究团队取得的成果进行简要综述。

一、发病机制研究

阿尔茨海默病的发病受遗传因素和环境因素的共同作用。部分阿尔茨海默病患者的相关基因突变对疾病基本发病过程发挥重要作用。因此,探讨阿尔茨海默病致病基因突变特性和功能有助于深入了解疾病发病规律和机制。同时,作为阿尔茨海默病最重要的病理学标志物, β -淀粉样蛋白(A β)的神经毒性作用越来越受到重视,多种信号传导通路参与这一病理生理学过程。

1. 分子遗传学机制 我们研究团队对不同遗传背景的患病人群进行遗传信息筛查,其中330例是上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科记忆障碍门诊病例,82例是澳大利亚脑库(Australian Brain Bank Network)病例^[2]。Sigma-1受体基因(SIGMARI)和载脂蛋白E(ApoE) ϵ 4等位基因是散发性阿尔茨海默病的风险基因。我们研究团队重点关注这两种基因多态性对疾病进展的影响,根据临床资料、基因检测和病理学结果,ApoE ϵ 4等位基因与神经原纤维缠结(NFTs)和认知功能下降相关,且与SIGMARI rs1800866基因多态性(c.5A>C)的2P等位基因存在相互作用;即使在非ApoE ϵ 4等位基因携带者中,SIGMARI 2P等位基因亦可以显著影响认知功能障碍严重程度,并导致更严重的神经原纤维缠结,提示SIGMARI 2P等位基因是除ApoE ϵ 4等位基因外的另一种重要疾病进展相关基因^[2]。

2. β -淀粉样蛋白介导的神经损伤机制 A β 是阿尔茨海默病最重要的病理学标志物。神经元A β 沉积可以导致神经元死亡,但具体机制尚未阐明。既往研究显示,早期阿尔茨海默病神经元核内体/溶酶体途径存在功能障碍^[3]。我们研究团队发现,全长 β -淀粉样前体蛋白(APP)及其羧基末端(C末端)

片段可以通过激活Rab5蛋白而间接导致核内体和(或)溶酶体体积增大,干扰轴突逆向运输和神经生长因子(NGF)信号转导通路;亦可以通过该通路导致APP基因突变的Ts65Dn小鼠前脑胆碱能神经元萎缩^[4]。N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)功能障碍是阿尔茨海默病神经损伤的另一种重要生物学标志物。有研究显示,糖原合成酶激酶-3(GSK-3)在阿尔茨海默病发病过程中具有多种功能。我们研究团队进一步发现,GSK-3水平下降可以显著减少大脑皮质神经元NMDAR介导的离子和突触电流;A β 可以增强GSK-3活性,通过调节Rab5蛋白以介导NMDAR内化,从而减弱GSK-3抑制剂的神经保护作用;在A β 沉积的神经元中,GSK-3抑制剂失去保护NMDAR介导的兴奋性毒性作用^[5]。上述研究结果部分揭示A β 相关神经损伤的生物化学通路,为阿尔茨海默病治疗靶点的选择提供理论依据。

二、流行病学和危险因素筛查

除遗传学机制外,文化背景和环境因素对阿尔茨海默病的发生与发展亦尤为重要。自2012年起,我们研究团队对上海市城区和郊区多个社区进行痴呆及其危险因素筛查和随访,并据此建立人群队列,共完成3176名55岁以上上海市居民的筛查,结果显示,上海市城区居民认知功能障碍整体患病率为8.38%,男性略高于女性,分别为9.21%和7.93%;认知功能障碍危险因素包括遗传因素(ApoE基因)、社会因素(受教育程度、婚姻状况、生育次数、家庭结构)、生理因素(年龄、高血糖、肥胖)和生活方式(体育锻炼、饮食、慢性病)^[1]。我们研究团队同期对223名健康老年人进行为期2年的认知功能筛查,结果显示,认知功能减退发生率为33.6%,认知功能障碍发生率为11.2%;进一步比对并叠加横断面研究和队列研究,结果显示,低受教育程度、高体重指数(BMI)和糖尿病是认知功能减退的主要环境危险因素^[6]。2013年,我们研究团队完成上海市郊区(青浦区)2809名居民的认知功能筛查,结果显示,认知功能障碍整体患病率为7%;低体重指数(OR=2.470,95%CI:1.460~5.230;P<0.001)、高腰围(OR=1.420,95%CI:1.100~2.670;P<0.001)和高臀围(OR=1.680,95%CI:1.050~2.840;P<0.001)是认知功能障碍的相关危险因素,提示过度消瘦和中央型肥胖均不利于认知功能康复^[7]。2014年,我们研究团队对上海市另一郊区(松江区)1472名60岁以上居民进行认知功能筛查,结果显示,痴呆整体发

病率为 5.37%、阿尔茨海默病为 3.60%、血管性痴呆 (VaD) 为 1.43%^[6]; 血浆 C-反应蛋白 (CRP) 水平升高与认知功能障碍密切相关, 并与血糖和甘油三酯 (TG) 存在协同作用, 进一步导致认知功能障碍, 提示血糖与早期阿尔茨海默病存在关联性^[8]; 轻度认知损害 (MCI) 合并糖尿病患者简易智能状态检查量表 (MMSE)、听觉词语学习测验 (AVLT) 和 Stroop 色词测验 (SCWT) 之执行功能评分均较低, 且餐后 2 小时血糖和 C-反应蛋白与 MMSE 评分呈负相关; 同时皮下注射胰岛素和口服降糖药的患者 AVLT 评分优于单纯注射胰岛素或口服降糖药的患者, 单纯服用降糖药的患者中服用二甲双胍者的记忆功能优于服用磺脲类药物者^[9]。

我们研究团队还对阿尔茨海默病照料者负担和相关干预措施进行探讨, 结果显示, 照料者负担主要包括心理、体力和经济负担, 尤以心理负担显著, 直接决定主观上的照料者负担; 目前较为公认的干预措施是多元化干预模式, 包括辅导教育、心理支持教育、暂时性医疗护理支持等^[10]。

三、临床评估和生物学标志物

遗传因素和环境因素在阿尔茨海默病发病机制中的作用研究提高临床医师对疾病发生与发展规律的认识。A β 及其相关神经损伤机制研究为阿尔茨海默病提供潜在的治疗靶点和新的治疗途径。为提高早期诊断准确性, 我们研究团队分别探讨神经心理学测验量表中文版、生物学标志物、多模态影像学 and 神经电生理学等特征性指标。

阿尔茨海默病的临床神经心理学测验量表大多为国外学者或研究机构制定, 中文版简易智能状态检查量表 (CMMSE) 是较早普遍用于我国认知功能筛查的量表。2011 年, 我们研究团队对上海市郊区 (青浦区华新镇和徐泾镇) 2809 名 60 岁以上老年人群进行认知功能筛查, 其结果显示, 仅 6.2% 达初中及以上受教育程度; 根据 MMSE 评分 < 24 分定义为痴呆, 认知功能障碍发生率高达 35.6%; 根据受教育程度确定划界分, 文盲 MMSE 评分 < 18 分、小学 < 21 分、初中及以上 < 25 分, 认知功能障碍发生率为 7%^[11]。2014 年, 我们研究团队对中文版改良 Addenbrooke 认知功能评价量表 (ACER) 诊断轻度认知损害和阿尔茨海默病的信度和效度进行验证, 结果显示, 中文版 ACER 量表具有良好信度和内部一致性 (Cronbach α 系数 0.859); 在诊断遗忘型轻度认知损害 (aMCI) 方面, 中文版 ACER 量表 (< 86 分定

义为遗忘型轻度认知损害) 较 CMMSE 量表有更佳的敏感性, 受试者工作特征 (ROC) 曲线显示的曲线下面积 (AUC) 大于 CMMSE 量表 (0.836 对 0.751)^[12]。

除经典 A β 等生物学标志物外, 阿尔茨海默病患者还存在血浆蛋白质代谢组学异常。我们研究团队进一步证实 6 种蛋白标志物组合 (花生四烯酸、N,N-二甲基甘氨酸、胸腺嘧啶、谷氨酰胺、谷氨酸、胞嘧啶核苷) 可用于鉴别阿尔茨海默病患者与正常人群, 5 种蛋白标志物组合 (胸腺嘧啶、花生四烯酸、2-氨基己二酸、N,N-二甲基甘氨酸、5,8-十四碳二烯酸) 可用于鉴别遗忘型轻度认知损害与正常人群, 该项研究为临床早期诊断与鉴别诊断阿尔茨海默病提供重要信息, 亦提示脂肪酸代谢、单碳产物代谢、氨基酸代谢和核苷酸代谢均参与阿尔茨海默病的发病机制^[13]。

此外, 扩散张量成像 (DTI) 对临床早期诊断阿尔茨海默病有重要提示作用。我们研究团队发现, 阿尔茨海默病患者神经网络改变主要以长纤维连接减弱为主, 但神经网络的拓扑特性并未改变^[14]。进一步分析阿尔茨海默病患者认知功能与脑电信号的关联性, 结果显示, 轻度认知损害和早期阿尔茨海默病患者工作记忆障碍主要发生于信息提取期, 与额叶内侧脑电活动有关, 是早期记忆障碍的重要指标之一^[15]。

四、非药物干预措施

非药物治疗是阿尔茨海默病早期干预的重要措施。基于现有的轻度认知损害和早期阿尔茨海默病队列研究, 我们研究团队开展长期前瞻性临床干预试验。自 2013 年起, 我们研究团队分别在上海市浦东新区某社会福利院^[16]、上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科记忆障碍门诊和上海市黄浦区五里桥社区等 (部分数据尚未发表) 对不同程度认知功能障碍患者进行计算机辅助下认知功能训练, 结果显示, 认知功能训练具有延缓部分认知功能减退的作用, 如视空间能力等, 提示轻度认知损害或痴呆早期即应进行认知功能训练^[16]。

我们研究团队认为, 合理、有效的认知功能训练应根据患者个体认知水平自动调整难度, 并尽可能多地包含认知域, 其中, 记忆力、注意力和视空间能力是最易干预的认知域^[17-18]。目前, 我们研究团队已经建立数百例早期认知功能障碍患者队列, 对其进行早期认知功能训练并长期随访, 以探讨早期干预对延缓认知功能障碍进展的效果。

五、阿尔茨海默病专病门诊管理

记忆障碍门诊是阿尔茨海默病专病化管理最常见的门诊诊断与治疗模式。我们研究团队通过专家访谈和咨询等,总结目前国内记忆障碍门诊在规范化诊断与治疗方面存在的问题,包括门诊名称混乱、组成人员不尽一致、软硬件条件差异较大、神经心理学测验量表不通用等,同时还应推进记忆障碍门诊的社区延伸化和认知功能障碍医师的专科化^[19]。规范记忆障碍门诊,不仅可以提高疾病诊断与治疗的标准化,还可以为多中心抗痴呆药物临床试验和慢性病监测提供重要基地,极大地促进国内临床与科研机构的合作,更好地推进我国阿尔茨海默病的临床转化。

参 考 文 献

[1] Zhuang JP, Wang G, Cheng Q, Wang LL, Fang R, Liu LH, Xiong R, Zhang Y, Gui YX, Kang WY, Tang HD, Chen SD. Cognitive impairment and the associated risk factors among the elderly in the Shanghai urban area: a pilot study from China [J]. *Transl Neurodegener*, 2012, 1:22.

[2] Huang Y, Zheng L, Halliday G, Dobson-Stone C, Wang Y, Tang HD, Cao L, Deng YL, Wang G, Zhang YM, Wang JH, Hallupp M, Kwok J, Chen SD. Genetic polymorphisms in sigma - 1 receptor and apolipoprotein E interact to influence the severity of Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8:765-770.

[3] Grbovic OM, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Dinakar R, Summers-Terio NB, Ceresa BP, Nixon RA, Cataldo AM. Rab5-stimulated up - regulation of the endocytic pathway increases intracellular beta - cleaved amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment levels and Aβ production [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278:31261-31268.

[4] Xu W, Weissmiller AM, White JA 2nd, Fang F, Wang X, Wu Y, Pearn ML, Zhao X, Sawa M, Chen S, Gunawardena S, Ding J, Mobley WC, Wu C. Amyloid precursor protein - mediated endocytic pathway disruption induces axonal dysfunction and neurodegeneration [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126:1815-1833.

[5] Deng Y, Xiong Z, Chen P, Wei J, Chen S, Yan Z. β-amyloid impairs the regulation of N - methyl - D - aspartate receptors by glycogen synthase kinase 3 [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35:449-459.

[6] Cheng Q, Sun HX, Ye FL, Wang G, Ling HW, Chen SD, Jiang GX. Dementia among elderly in Shanghai suburb: a rural community survey [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39:883-889.

[7] Cui GH, Guo HD, Xu RF, Jiang GX, Chen SD, Cheng Q. The association of weight status with cognitive impairment in the elderly population of a Shanghai suburb [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013, 22:74-82.

[8] Chen JM, Cui GH, Jiang GX, Xu RF, Tang HD, Wang G, Chen SD, Cheng Q. Cognitive impairment among elderly individuals in Shanghai suburb, China: association of C - reactive protein and its interactions with other relevant factors [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2014, 29:712-717.

[9] Zhou Y, Fang R, Liu LH, Chen SD, Tang HD. Clinical characteristics for the relationship between type - 2 diabetes mellitus and cognitive impairment: a cross-sectional study [J]. *Aging Dis*, 2015, 6:236-244.

[10] Ren RJ, Wang G, Chen SD. Clinical evaluation, related influencing factors and intervention measures of caregiver burden in dementia [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:187-190. [任汝静, 王刚, 陈生弟. 痴呆照料者负担的临床评价、相关影响因素及干预措施 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:187-190.]

[11] Cui GH, Yao YH, Xu RF, Tang HD, Jiang GX, Wang Y, Wang G, Chen SD, Cheng Q. Cognitive impairment using education-based cutoff points for CMMSE scores in elderly Chinese people of agricultural and rural Shanghai China [J]. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124:361-367.

[12] Fang R, Wang G, Huang Y, Zhuang JP, Tang HD, Wang Y, Deng YL, Xu W, Chen SD, Ren RJ. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination - revised for screening mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 37(3/4):223-231.

[13] Wang G, Zhou Y, Huang FJ, Tang HD, Xu XH, Liu JJ, Wang Y, Deng YL, Ren RJ, Xu W, Ma JF, Zhang YN, Zhao AH, Chen SD, Jia W. Plasma metabolite profiles of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *J Proteome Res*, 2014, 13:2649-2658.

[14] Fang R, Yan XX, Wu ZY, Sun Y, Yin QH, Wang Y, Tang HD, Sun JF, Miao F, Chen SD. Disrupted structural brain network in AD and aMCI: a finding of long fiber degeneration [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12:572-584.

[15] Li BY, Tang HD, Chen SD. Retrieval deficiency in brain activity of working memory in amnesic mild cognitive impairment patients: a brain event-related potentials study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:54.

[16] Zhuang JP, Fang R, Feng X, Xu XH, Liu LH, Bai QK, Tang HD, Zhao ZG, Chen SD. The impact of human - computer interaction - based comprehensive training on the cognitive functions of cognitive impairment elderly individuals in a nursing home [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36:245-251.

[17] Li BY, Tang HD, Qiao Y, Chen SD. Mental training for cognitive improvement in elderly people: what have we learned from clinical and neurophysiologic studies [J]? *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12:543-552.

[18] Li BY, Wang Y, Tang HD, Chen SD. The role of cognitive activity in cognition protection: from Bedside to Bench [J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6:7.

[19] Ren RJ, Wang G, Chen SD. The thinking and prospect of constructing the standardized memory clinic in China [J]. *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 [J]. *内科理论与实践*, 2015, 10:90-91.]

(收稿日期:2017-12-30)

本期广告目次

申捷(齐鲁制药有限公司)	封二
恩必普(石药集团恩必普药业有限公司)	封四