

¹¹C-PIB 阳性的认知功能障碍患者临床、基因型及嗅觉特点

张惠红 王盼 豆玉超 王艳 张森 徐小林 周玉颖

【摘要】 研究背景 总结 ¹¹C-匹兹堡复合物 B(¹¹C-PIB)阳性的认知功能障碍患者临床、基因型和嗅觉功能特点。方法 纳入 2015 年 1 月至 2016 年 2 月 27 例 ¹¹C-PIB 阳性的认知功能障碍患者[包括 19 例阿尔茨海默病(AD)和 8 例轻度认知损害(MCI)],采用简易智能状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)和画钟测验(CDT)评价认知功能,神经精神科问卷(NPI)评价精神行为,日常生活活动力量表(ADL)评价日常生活活动能力,汉密尔顿抑郁量表 21 项(HAMD-21)评价抑郁症状;聚合酶链反应-限制性片段长度多态性测定 *ApoE* 基因型;T&T 嗅觉计定量检测嗅觉功能,测定察觉阈值和识别阈值。结果 神经心理学测验比较,AD 组 MMSE 总分($P=0.000$)及其时间定向力($P=0.031$)、瞬时记忆($P=0.021$)、延迟回忆($P=0.009$)、计算力($P=0.000$)、复述($P=0.038$)、阅读($P=0.021$)、书写($P=0.002$)、视空间能力($P=0.039$),以及 MoCA 评分($P=0.000$)和 CDT 评分($P=0.020$)均低于 MCI 组,ADL 评分高于 MCI 组($P=0.000$),而 MMSE 量表之地点定向力、命名、理解力,以及 NPI 和 HAMD-21 评分组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组嗅觉障碍发生率、察觉阈值和识别阈值差异亦无统计学意义(均 $P>0.05$)。不同 *ApoE* 基因型之间嗅觉障碍发生率差异有统计学意义(Fisher 确切概率法: $P=0.000$),携带 *ApoEε4* 等位基因的患者嗅觉障碍发生率高于未携带该等位基因的患者(0/11 对 12/13;Fisher 确切概率法: $P=0.000$)。结论 ¹¹C-PIB 阳性的认知功能障碍患者(包括阿尔茨海默病和轻度认知损害)存在明显的嗅觉障碍,且与 *ApoEε4* 等位基因相关,结合不同临床、基因型和嗅觉功能特点有助于早期诊断阿尔茨海默病。

【关键词】 认知障碍; 阿尔茨海默病; 正电子发射断层显像术; 载脂蛋白 E 类; 基因型; 嗅觉

Clinical, genotypic and olfactory characteristics of patients with ¹¹C - PIB - positive cognitive impairment

ZHANG Hui-hong, WAN Pan, DOU Yu-chao, WANG Yan, ZHANG Miao, XU Xiao-lin, ZHOU Yu-ying
Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Nankai University; Tianjin Key Laboratory of Cerebrovascular and Neurodegenerative, Tianjin 300350, China
Corresponding author: ZHOU Yu-ying (Email: qiyiing789@sina.cn)

【Abstract】 **Background** To summarize the clinical, genotype and olfactory characteristic in patients with ¹¹C-Pittsburgh compound B (¹¹C-PIB)-positive cognitive impairment. **Methods** Twenty-seven patients with ¹¹C-PIB-positive cognitive impairment, including 19 patients with Alzheimer's disease (AD) and 8 patients with mild cognitive impairment (MCI), were recruited from January 2015 to February 2016 in Tianjin Huanhu Hospital. The clinical, genotype and olfactory profiles were retrospectively analyzed. Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Clock Drawing Test (CDT), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Activity of Daily Living Scale (ADL), and Hamilton Depression Scale-21 (HAMD-21) were used to evaluate cognitive function, behavioral and psychological symptoms, activities of daily living, and symptoms of depression, respectively. Polymerase chain reaction - restriction fragment

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.05.013

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81901101);天津市自然科学基金资助项目(项目编号:19JJCQJNC10400);天津市津南区科技计划项目(项目编号:20171515)

作者单位:300350 天津市环湖医院 南开大学附属环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

通讯作者:周玉颖,Email:qiyiing789@sina.cn

length polymorphism (PCR-RFLP) was used to determine *ApoE* genotype, and T & T olfactometer was used to test threshold of detection and recognition. **Results** Compared with MCI patients, AD patients had lower MMSE score ($P = 0.000$), orientation to time ($P = 0.031$), short-term memory ($P = 0.021$), recall ($P = 0.009$), calculation ($P = 0.000$), repetition ($P = 0.038$), reading ($P = 0.021$), writing ($P = 0.002$), visual-spatial ability ($P = 0.039$), MoCA score ($P = 0.000$) and CDT score ($P = 0.020$), and higher ADL score ($P = 0.000$). But there was no significant difference in orientation to place, naming, comprehension, NPI score and HAMD-21 score between 2 groups ($P > 0.05$, for all). There were no statistical differences in incidence of olfactory dysfunction, threshold of detection and recognition between 2 groups ($P > 0.05$, for all). There were statistical differences in the incidence of olfactory disorders among different *ApoE* genotypes (Fisher's exact probability: $P = 0.000$). To further evaluate the effect of *ApoE* $\epsilon 4$ allele on the olfactory function, subjects were additionally dichotomized according to the presence or absence of at least one *ApoE* $\epsilon 4$ allele. Comparing with the subjects without *ApoE* $\epsilon 4$ allele, the olfactory function decreased significantly in those with *ApoE* $\epsilon 4$ allele (0/11 vs. 12/13; Fisher's exact probability: $P = 0.000$). **Conclusions** The patients with ^{11}C -PIB-positive cognitive impairment (AD and MCI) had significant olfactory disturbance, which was related to *ApoE* $\epsilon 4$ allele. The assessment of clinical, genotype and olfactory characteristic was helpful in early diagnosis of AD patients.

【Key words】 Cognition disorders; Alzheimer disease; Positron - emission tomography; Apolipoproteins E; Genotype; Smell

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81901101), Natural Science Foundation of Tianjin, China (No. 19JCQNJC10400), and Tianjin Jinnan District Science and Technology Planning Project (No. 20171515).

Conflicts of interest: none declared

阿尔茨海默病(AD)是一种年龄相关性神经变性病,发病隐匿,慢性进展,是神经变性病的最常见类型。主要病理改变为海马、内嗅皮质(EC)等脑区 β -淀粉样蛋白(A β)沉积^[1-2],但临床获取此类患者的病理标本极为困难,目前诊断主要依靠神经心理学测验量表和神经影像学检查,因此诊断准确性存在较大差异。有尸检证实临床诊断阿尔茨海默病的患者实际为路易体痴呆(DLB),或临床诊断血管性痴呆(VaD)或路易体痴呆的患者实际为阿尔茨海默病^[3],因此诊断的准确性对指导治疗尤为重要。近年来,新型影像学技术 ^{11}C -匹兹堡复合物B(^{11}C -PIB)PET可以高精度显示活体A β 沉积情况,为阿尔茨海默病的临床诊断提供了一种新的可靠技术。研究证实, ^{11}C -PIB PET是一种能够安全准确诊断阿尔茨海默病的方法,具有较高的敏感性和特异性^[4]。天津市环湖医院2015年1月至2016年2月收治27例经 ^{11}C -PIB PET证实的存在A β 沉积的阿尔茨海默病和轻度认知损害(MCI)患者,即 ^{11}C -PIB阳性,回顾分析其临床、神经心理学、基因型和嗅觉功能特点,以期为阿尔茨海默病的早期诊断提供依据。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)均符合美国国立神经病学、语

言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)制定的很可能的(probable)阿尔茨海默病和轻度认知损害诊断标准^[5-7]。(2)由至少2位有经验的神经内科医师临床诊断为很可能的阿尔茨海默病和轻度认知损害。(3)经 ^{11}C -PIB PET证实广泛大脑皮质A β 沉积。(4)所有患者均有可靠的知情者和照料者陪伴。(5)本研究经患者或其法定监护人同意并签署知情同意书,所有程序均遵循天津市人体试验委员会指定的伦理学标准并经天津市环湖医院道德伦理委员会审核批准。

2. 排除标准 (1)颅脑创伤或脑部其他疾病病史。(2)精神疾病病史,如精神分裂症或抑郁症等。(3)帕金森综合征、癫痫或其他影响认知功能的神经系统疾病病史。(4)头部MRI显示局灶性改变:关键部位梗死,如角回、海马、扣带回,以及2个或以上梗死灶或白质疏松病变[Hachinski缺血评分(HIS) ≥ 7 分]。(5)维生素B₁₂或叶酸缺乏、甲状腺功能减退症。(6)引起神经功能障碍的神经系统疾病和严重内科疾病,如肺性脑病、肝性脑病、肾性脑病、高血压不稳定期、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、活动性消化性溃疡、严重贫血、严重糖尿病、严重营养不良等。(7)生物学标志物提示其他神经变性病。

3. 一般资料 选择2015年1月至2016年2月在天津市环湖医院神经内科门诊就诊的阿尔茨海默

病和轻度认知损害患者共 27 例,均呈隐匿起病,男性 13 例,女性 14 例;发病年龄 50 ~ 75 岁,平均(63.11 ± 7.63)岁;体重 35 ~ 80 kg,平均(60.29 ± 11.19) kg;受教育程度 6 ~ 16 年,平均为(11.30 ± 3.61)年;发病至就诊时间 1 ~ 6 年,平均为(2.63 ± 1.36)年;有痴呆家族史 3 例(11.11%);其中阿尔茨海默病(AD 组)19 例,轻度认知损害(MCI 组)8 例。两组一般资料比较,AD 组患者体重低于 MCI 组且差异有统计学意义($P = 0.012$),而性别、发病年龄、受教育程度、发病至就诊时间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1)。

二、研究方法

1. 神经心理学测验 由经过正规培训、操作熟练的神经内科医师进行神经心理学测验。(1)认知功能:采用简易智能状态检查量表(MMSE)^[8]、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)^[9-10]和画钟测验(CDT)评价认知功能。①MMSE 量表,包括时间地点定向力、瞬时记忆、注意力、计算力、延迟回忆、语言功能、视空间能力共 7 个认知域,总评分为 30 分,评分 21 ~ 26 分为轻度痴呆、10 ~ 20 分为中度痴呆、< 10 分为重度痴呆。②MoCA 量表,包括注意力、执行功能、记忆力、语言功能、视空间能力、抽象思维、计算力和定向力共 8 个认知域,总评分 30 分,评分 < 26 分为认知功能障碍,对受教育程度 ≤ 12 年的患者,评分 + 1 分以校正受教育程度的偏倚。③CDT 量表,嘱患者在纸上画一表盘,将表示时间的数字写在表盘的正确位置上,再嘱患者在表盘上按照 8 20 标注时针或分针。总评分为 4 分:画一封闭的圆计 1 分,数字位置正确计 1 分,12 个数字无遗漏计 1 分,时针和分针位置正确计 1 分,评分越低、执行功能越差。(2)精神行为:采用神经精神科问卷(NPI)^[11],该问卷包括 10 项神经精神症状和 2 项自主神经症状,分别为妄想、幻觉、激越和(或)攻击、抑郁和(或)心境恶劣、焦虑、欣快、情感淡漠和(或)漠不关心、脱抑制、易激惹和(或)情绪不稳、食欲减退和(或)进食障碍,总评分 144 分,评分越高、精神行为障碍越严重。(3)日常生活活动能力:采用日常生活活动力量表(ADL)^[12],该量表共 20 项内容,包括基本日常生活活动力量表(BADL)11 项和工具性日常生活活动力量表(IADL)9 项,总评分 80 分,评分越高、日常生活活动能力越差。(4)情绪状态:采用汉密尔顿抑郁量表 21 项(HAMD-21)^[13]评价抑郁症状。HAMD-21 量表包括对焦虑/躯体化、体重、认知功能

表 1 AD 组与 MCI 组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between AD group and MCI group

观察指标	MCI 组(n=8)	AD 组(n=19)	t 值	P 值
性别[例(%)]			—	1.000
男性	4(4/8)	9(9/19)		
女性	4(4/8)	10(10/19)		
发病年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.88 ± 2.91	66.53 ± 1.74	-0.810	0.426
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	68.37 ± 3.04	56.69 ± 2.46	2.762	0.012
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	13.25 ± 3.15	10.47 ± 3.55	-1.914	0.067
发病至就诊时间($\bar{x} \pm s$, 年)	3.13 ± 0.35	2.42 ± 0.34	1.238	0.227

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法

障碍、昼夜变化、阻滞(思维和言语缓慢、注意力集中困难、主动性减退)、睡眠障碍、绝望感 7 个亚类的评估,总评分为 64 分,评分 ≥ 7 分 ~ 为轻度抑郁、≥ 17 分 ~ 为中度抑郁、≥ 24 分为重度抑郁。

2. ApoE 基因型测定 所有患者均于清晨空腹抽取外周静脉血 5 ml,采用酚-氯仿抽提法提取基因组 DNA,聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定 ApoE 基因型^[14],包括 ApoEε3/3 基因型、ApoEε3/4 基因型和 ApoEε4/4 基因型,并计算 ApoEε4 等位基因频率[ApoEε4 等位基因频率 = (ApoEε4/4 基因型病例数 × 2 + ApoEε3/4 基因型病例数) / (总病例数 × 2)]。

3. 嗅觉功能检测 采用日本第一药品产业株式会社生产的 T&T 嗅觉仪评价嗅觉功能^[15],以嗅素稀释倍数作为定量分析依据。临床采用 5 种嗅素,即苯乙醇、甲基环戊烯酮、异戊酸、十一烷酸内酯、粪臭素,分别呈现玫瑰味、焦味、腐烂味、水果味、臭味,再予 10 倍稀释,分别取(0.01 ~ 10) × 10⁻³范围的 8 种浓度,以 5、4、3、2、1、0、-1、-2 表示,其中 0 为正常嗅觉阈值浓度、5 为最高浓度、-2 为最低浓度。在通风良好、无背景气味的环境中,以 15 cm × 0.70 cm 大小无味滤纸前端蘸 1 cm 的嗅素液,置于患者前鼻孔下 1 ~ 2 cm 处,嗅闻 2 ~ 3 次,测定察觉阈值和识别阈值,计算 5 种嗅素的平均阈值,所得结果绘制嗅觉图,根据识别阈值将嗅觉功能分为 6 级,平均阈值 < -1 为嗅觉亢进, -1 ~ 1 为嗅觉正常, 1.10 ~ 2.50 为嗅觉轻度减退, 2.60 ~ 4.00 为嗅觉中度减退, 4.10 ~ 5.50 为嗅觉重度减退, > 5.60 为嗅觉丧失。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 18.0 统计软件行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 Fisher 确切概率法;呈正态分布

表 2 AD 组与 MCI 组患者神经心理学测验的比较 ($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 2. Comparison of neuropsychological test between AD group and MCI group ($\bar{x} \pm s$, score)

观察指标	MCI 组 (n=8)	AD 组 (n=19)	t 值	P 值
MMSE 总评分	24.13 ± 0.88	16.53 ± 0.94	4.835	0.000
时间定向力	3.00 ± 0.42	1.63 ± 0.41	2.315	0.031
地点定向力	4.38 ± 0.32	3.53 ± 0.31	1.620	0.118
瞬时记忆	3.00 ± 0.00	2.74 ± 0.10	2.535	0.021
延迟记忆	1.50 ± 0.38	0.68 ± 0.24	1.826	0.009
计算力	4.13 ± 0.35	1.58 ± 0.33	5.579	0.000
命名	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00		1.000
复述	0.63 ± 0.18	0.21 ± 0.10	2.193	0.038
阅读	1.00 ± 0.00	0.74 ± 0.10	2.535	0.021
理解力	2.75 ± 0.16	2.53 ± 0.19	0.703	0.488
书写	1.00 ± 0.00	0.58 ± 0.12	3.618	0.002
视空间能力	0.75 ± 0.16	0.32 ± 0.11	2.176	0.039
MoCA 评分	16.75 ± 1.33	10.26 ± 0.89	4.005	0.000
CDT 评分	3.13 ± 0.40	1.89 ± 0.28	2.479	0.020
NPI 评分	4.50 ± 2.88	10.11 ± 2.60	-1.261	0.219
ADL 评分	21.75 ± 0.56	28.47 ± 1.21	-5.044	0.000
HAMD-21 评分	2.38 ± 0.65	3.37 ± 0.92	-0.669	0.510

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; NPI, Neuropsychiatric Inventory, 神经精神科问卷; CDT, Clock Drawing Test, 画钟测验; ADL, Activities of Daily Living, 日常生活活动能力量表; HAMD-21, Hamilton Depression Scale-21, 汉密尔顿抑郁量表 21 项

的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行两独立样本的 *t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、神经心理学测验的比较

两组患者神经心理学测验比较, AD 组 MMSE 总评分 ($P = 0.000$) 及其时间定向力 ($P = 0.031$)、瞬时记忆 ($P = 0.021$)、延迟回忆 ($P = 0.009$)、计算力 ($P = 0.000$)、复述 ($P = 0.038$)、阅读 ($P = 0.021$)、书写 ($P = 0.002$)、视空间能力 ($P = 0.039$), 以及 MoCA 评分 ($P = 0.000$) 和 CDT 评分 ($P = 0.020$) 均低于 MCI 组, ADL 评分高于 MCI 组 ($P = 0.000$), 且组间差异有统计学意义; 而 MMSE 量表之地点定向力、命名、理解力, 以及 NPI 评分和 HAMD-21 评分组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 2)。其中, 在 NPI 问卷的各项内容中, 情感淡漠和 (或) 漠不关心 (44.44%, 12/27)、易激惹和 (或) 情绪不稳 (37.04%, 10/27)、抑郁和 (或) 心境恶劣 (29.63%, 8/27)、脱抑制 (29.63%, 8/

27)、激越和 (或) 攻击 (29.63%, 8/27) 等精神行为异常发生率较高。

二、ApoE 基因型的比较

本研究有 3 例拒绝基因检测, 余 24 例均行 ApoE 基因型检测, 包括 17 例阿尔茨海默病患者和 7 例轻度认知损害患者。本组阿尔茨海默病患者的 ApoE 基因型分别为 ApoE ϵ 3/3 基因型 8 例 (8/17)、ApoE ϵ 3/4 基因型 8 例 (8/17)、ApoE ϵ 4/4 基因型 1 例 (1/17), ApoE ϵ 4 等位基因频率为 5/17; 轻度认知损害患者 ApoE 基因型分别为 ApoE ϵ 3/3 基因型 3 例 (3/7)、ApoE ϵ 3/4 基因型 4 例 (4/7), ApoE ϵ 4 等位基因频率为 2/7。两组 ApoE ϵ 4 等位基因频率差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法: $P = 1.000$)。

三、嗅觉功能的比较

两组患者嗅觉功能比较, AD 组有 11 例 (11/19) 存在嗅觉障碍, MCI 组有 4 例 (4/8) 存在嗅觉障碍, 组间差异无统计学意义 (Fisher 确切概率法: $P = 1.000$); 进一步比较两组患者嗅觉障碍程度, 察觉域值和识别阈值组间差异亦无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 3)。根据 ApoE 基因型分组, 不同 ApoE 基因型之间嗅觉障碍发生率差异有统计学意义 (Fisher 确切概率法: $P = 0.000$); 进一步评价 ApoE ϵ 4 等位基因对嗅觉功能的影响, ApoE ϵ 4 等位基因频率为 29.17% (14/48), 携带 ApoE ϵ 4 等位基因的患者 (12/13) 嗅觉障碍发生率高于非携带 ApoE ϵ 4 等位基因的患者 (0/11, Fisher 确切概率法: $P = 0.000$; 表 4)。

讨 论

阿尔茨海默病是一种以认知功能障碍为主要特征的进行性神经变性病, 主要表现为记忆力、时间和空间定向力、计算力、情绪控制能力等下降, 病理改变为大脑皮质萎缩伴 A β 沉积、神经原纤维缠结 (NFTs)。阿尔茨海默病以认知功能障碍表现为核心, 伴精神行为异常, 进而导致日常生活活动能力下降, 目前尚缺乏有效治疗手段, 给社会带来极大的经济负担, 因此提倡早期诊断、早期干预, 以延缓疾病进展。本研究回顾分析 ¹¹C-PIB 阳性的阿尔茨海默病和轻度认知损害患者的社会人口学、神经心理学、ApoE 基因型和嗅觉功能特点, 以期为临床早期诊断阿尔茨海默病提供依据。

阿尔茨海默病发病隐匿, 早期就诊率较低, 本研究阿尔茨海默病发病至就诊时间平均 (2.63 ± 1.36) 年, 与既往研究结果相一致^[16]。流行病学调查

表 3 AD 组与 MCI 组患者嗅觉功能的比较

Table 3. Comparison of olfactory function between AD group and MCI group

组别	例数	嗅觉障碍 [例(%)]	察觉阈值 ($\bar{x} \pm s$, 评分)	识别阈值 ($\bar{x} \pm s$, 评分)
MCI 组	8	4 (4/8)	-1.30 ± 0.31	1.13 ± 0.89
AD 组	19	11 (11/19)	-1.00 ± 0.34	1.73 ± 0.57
<i>t</i> 值		—	-0.538	-0.570
<i>P</i> 值		1.000	0.595	0.574

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法

表 4 不同 *ApoE* 基因型患者嗅觉障碍发生率的比较 [例(%)]*

Table 4. Comparison of dysosmia in different *ApoE* gene type [case (%)]*

组别	例数	嗅觉障碍
<i>ApoEε3/3</i> 组 (1)	11	0 (0/11)
<i>ApoEε3/4</i> 组 (2)	12	11 (11/12)
<i>ApoEε4/4</i> 组 (3)	1	1 (1/1)

*Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。将 *ApoEε3/4* 基因型与 *ApoEε4/4* 基因型合并, (1) + (2) + (3), Fisher 确切概率法: *P* = 0.000

显示,我国阿尔茨海默病就诊率不足 20%^[16]。均提示目前迫切需要提高对阿尔茨海默病的早期诊断能力,不仅提高临床医师特别是社区医师对阿尔茨海默病的早期识别能力,同时需对普通家庭普及阿尔茨海默病的基本常识。

本研究结果显示,与轻度认知损害患者相比,阿尔茨海默病患者出现明显的体重下降,与既往研究结果相一致^[17]。中年以后的超重或肥胖可能增加罹患痴呆的风险,而晚年体重增加则对痴呆有预防作用。Gustafson 教授团队进行的一项长达 30 年的临床研究发现,携带 *ApoEε4* 等位基因的女性阿尔茨海默病患者 70 岁后体重下降速度显著快于同龄正常女性^[17],提示控制体重对阿尔茨海默病的治疗与管理具有重要意义。此外,阿尔茨海默病患者除存在认知功能障碍外,还可出现食欲减退、合并其他系统性疾病等情况,导致体重下降,而营养状况差、体重下降又进一步加重认知功能障碍。

在本研究中,阿尔茨海默病患者瞬时记忆、延迟回忆等认知域较轻度认知损害患者下降得更显著。延迟回忆主要反映学习后短时记忆的保持能力,是阿尔茨海默病的特征性标志,主要与海马功能有关。多项研究显示,海马组织 $A\beta$ 沉积越多、海马萎缩越严重、记忆力下降越显著^[18-19]。除记忆力

外,阿尔茨海默病患者时间定向力、计算力、复述、阅读、书写能力和视空间能力等认知域均受损明显,且轻度认知损害患者认知域受损形式与阿尔茨海默病一致,再次提示二者是同一种疾病的不同阶段,上述认知域下降提示有罹患阿尔茨海默病的风险。近年有学者提出,尽管阿尔茨海默病患者的认知功能障碍主要表现为记忆障碍,但在疾病早期阶段,家属更易注意到其精神行为异常^[20],因此早期识别精神行为改变有助于提高患者的早期就诊率。高达 90% 的痴呆患者至少表现出一种精神行为症状,最常见的包括易激惹、抑郁、淡漠等,且阿尔茨海默病越严重、NPI 评分越高^[7]。本研究 NPI 问卷各项内容中,情感淡漠和(或)漠不关心、易激惹和(或)情绪不稳、抑郁和(或)心境恶劣、脱抑制、激越和(或)攻击等精神行为异常发生率较高,与上述研究结果相一致^[7]。

ApoE 是血浆重要的载脂蛋白之一,近年发现 *ApoE* 基因多态性与阿尔茨海默病密切相关,其中 *ApoEε4* 等位基因是阿尔茨海默病的遗传因素,尤其在晚发型患者中具有重要意义,携带该等位基因的患者发病年龄提前。阿尔茨海默病动物模型显示, *ApoEε4* 基因编码的蛋白产物通过改变海马神经元活性,显著提高携带 *ApoEε4* 等位基因小鼠的发病风险^[21]。阿尔茨海默病的发病机制是, *ApoEε4* 等位基因抑制神经元轴突的生长、增强神经炎症斑[NPs, 亦称老年斑(SPs)]中 $A\beta$ 的神经毒性^[22]。我国 *ApoEε4* 等位基因频率约为 10%,而本研究该比例约 29.17% (14/48),再次证实 *ApoEε4* 等位基因是阿尔茨海默病的易感因子。

在本研究中,阿尔茨海默病和轻度认知损害患者均存在嗅觉障碍,表现为察觉域值和识别域值升高。研究显示,阿尔茨海默病患者嗅觉识别能力低于正常同龄老年人^[23],这种嗅觉减退可能现于阿尔茨海默病症状的数年前^[24-25]。亦有学者认为,嗅觉功能检测可以作为诊断阿尔茨海默病的早期敏感指标, Wilson 等^[26]对 589 名社区老年人进行 5 年随访,其中 177 名进展为轻度认知损害,嗅觉减退者进展为轻度认知损害的概率明显高于嗅觉功能正常者,提示嗅觉障碍的老年人更易进展为轻度认知损害。Djordjevic 等^[27]发现,在尚未进展为痴呆的轻度认知损害阶段即已出现嗅觉减退。本研究结果显示,阿尔茨海默病和轻度认知损害患者嗅觉减退比例和损害程度差异无统计学意义,提示嗅觉减退

可能是阿尔茨海默病的早期改变之一。嗅觉皮质结构和病理学研究显示,阿尔茨海默病和轻度认知损害患者均存在嗅觉相关皮质萎缩^[28-29]。Braak和Braak^[30]根据尸检结果对阿尔茨海默病进行病理分期,并提出其病理改变最早出现于海马和内嗅皮质并逐渐向周围扩散。亦有研究显示,阿尔茨海默病早期即累及嗅球、嗅束和嗅神经,受累程度与内嗅皮质、内侧颞叶等认知皮质受损程度明显相关^[31],并随Braak分期的增高而增加^[32-33],因此认为嗅觉皮质结构和病理改变可能是阿尔茨海默病患者出现嗅觉障碍的基础,嗅觉功能检测有助于早期诊断阿尔茨海默病。

既往大量研究显示,阿尔茨海默病患者*ApoEε4*等位基因频率显著高于正常老年人,且携带该等位基因的患者嗅觉功能显著下降^[34]。然而,*ApoE*基因与嗅觉功能的相关性研究相对较少。本研究结果显示,携带*ApoEε4*等位基因的患者更易发生嗅觉障碍。Calhoun-Haney和Murphy^[35]的研究显示,携带*ApoEε4*等位基因的正常老年人气味识别功能下降速度快于未携带该等位基因的患者,即嗅觉减退更快。Oleson和Murphy^[34]发现,*ApoEε4/4*基因型患者较*ApoEε3/3*和*ApoEε3/4*基因型患者的嗅觉障碍程度更严重。Olofsson等^[36]认为,携带*ApoEε4*等位基因的患者其情景记忆下降与嗅觉减退相关,而在未携带该等位基因的患者中未见这种相关性,提示*ApoEε4*等位基因可能参与调节嗅觉功能和情景记忆的相互作用。虽然*ApoEε4*等位基因相关嗅觉减退的具体机制尚不明确,但既往研究显示,携带*ApoEε4*等位基因的阿尔茨海默病患者的海马和内侧颞叶(情景记忆和嗅觉功能皮质)萎缩更加明显,而未携带该等位基因的患者额顶叶萎缩显著^[37]。

本研究对¹¹C-PIB阳性的认知功能障碍患者(阿尔茨海默病和轻度认知损害)的社会人口学、神经心理学测验量表、*ApoE*基因型和嗅觉功能进行较为全面的阐述,且所纳入的患者均经¹¹C-PIB PET证实存在Aβ沉积,样本均一、诊断明确,避免了其他神经变性痴呆的干扰,提示我国阿尔茨海默病患者的就诊及时性较差,*ApoEε4*等位基因频率较高,且疾病早期即出现明显的嗅觉减退,这种嗅觉减退又与*ApoEε4*等位基因相关。结合上述特点有助于早期诊断、早期干预。同时,本研究也有明显的局限性,即样本量较小、缺乏纵向随访,尚待进一步增加样本量并进行长期随访观察以验证其结论。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Martin E, Boucher C, Fontaine B, Delarasse C. Distinct inflammatory phenotypes of microglia and monocyte-derived macrophages in Alzheimer's disease models: effects of aging and amyloid pathology[J]. *Aging Cell*, 2017, 16:27-38.
- [2] Maass A, Lockhart SN, Harrison TM, Bell RK, Mellinger T, Swinnerton K, Baker SL, Rabinovici GD, Jagust WJ. Entorhinal tau pathology, episodic memory decline, and neurodegeneration in aging[J]. *J Neurosci*, 2018, 38:530-543.
- [3] The Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada[J]. *Neurology*, 2000, 55:66-73.
- [4] He W, Liu D, Radua J, Li G, Han B, Sun Z. Meta-analytic comparison between PIB-PET and FDG-PET results in Alzheimer's disease and MCI[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71:17-26.
- [5] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:263-269.
- [6] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:270-279.
- [7] Tian JZ, Xie HG, Qin B, Fan DS, Shi J, Xiao WZ, Ni JN, Wei MQ, Lu T, Wang LN, Wang YH; The Research Group of Alzheimer's Disease Chinese. The diagnostic framework for screening Alzheimer's disease in the Chinese population [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2019, 58:91-101.[田金洲,解恒革,秦斌,樊东升,时晶,肖卫忠,倪敬年,魏明清,卢涛,王鲁宁,王荫华;中国老年保健协会阿尔茨海默病分会研究小组.适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58:91-101.]
- [8] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12:189-198.
- [9] Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting[J]. *Can J Psychiatry*, 2007, 52:329-332.
- [10] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 695-699.
- [11] Wang T, Xiao S, Li X, Wang H, Liu Y, Su N, Fang Y. Reliability and validity of the Chinese version of the neuropsychiatric inventory in mainland China[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27:539-544.
- [12] Eto F, Tanaka M, Chishima M, Igarashi M, Mizoguchi T, Wada H, Iijima S. Comprehensive activities of daily living (ADL) index for the elderly[J]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 1992, 29: 841-848.
- [13] Faries D, Herrera J, Rayamajhi J, DeBrota D, Demitrack M, Potter WZ. The responsiveness of the Hamilton Depression

- Rating Scale[J]. *J Psychiatr Res*, 2000, 34:3-10.
- [14] Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI [J]. *J Lipid Res*, 1990, 31:545-548.
- [15] Rombaux P, Collet S, Martinage S, Eloy P, Bertrand B, Negoias S, Hummel T. Olfactory testing in clinical practice [J]. *B-ENT*, 2009, 5 Suppl 13:39-51.
- [16] Jia L, Quan M, Fu Y, Zhao T, Li Y, Wei C, Tang Y, Qin Q, Wang F, Qiao Y, Shi S, Wang YJ, Du Y, Zhang J, Zhang J, Luo B, Qu Q, Zhou C, Gauthier S, Jia J; Group for the Project of Dementia Situation in China. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:81-92.
- [17] Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, Blennow K, Skoog I, Gustafson DR. 37 years of body mass index and dementia: effect modification by the ApoE genotype: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48:1119-1127.
- [18] Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Jack CR Jr. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2007, 130:1777-1786.
- [19] La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, Egret S, Doeuve L C, Belliard S, Eustache F, Desgranges B, Chételat GL. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia [J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 3:155-162.
- [20] Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease [J]. *Inter Psychogeriatrics*, 2010, 22:346-372.
- [21] Gillespie AK, Jones EA, Lin YH, Karlsson MP, Kay K, Yoon SY, Tong LM, Nova P, Carr JS, Frank LM, Huang Y. Apolipoprotein E4 causes age - dependent disruption of slow gamma oscillations during hippocampal sharp-wave ripples [J]. *Neuron*, 2016, 90:740-751.
- [22] Scuteri A, Bos AJ, Zonderman AB, Brant LJ, Lakatta EG, Fleg JL. Is the ApoE4 allele an independent predictor of coronary events [J]? *Am J Med*, 2001, 110:28-32.
- [23] Jung HJ, Shin IS, Lee JE. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta - analysis [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129:362-369.
- [24] Yaffe K, Freimer D, Chen H, Asao K, Rosso A, Rubin S, Tranah G, Cummings S, Simonsick E. Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults [J]. *Neurology*, 2017, 88:456-462.
- [25] Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:30-35.
- [26] Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64:802-808.
- [27] Djordjevic J, Jones - Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29:693-706.
- [28] Li X, Jiao J, Shimizu S, Jibiki I, Watanabe K, Kubota T. Correlations between atrophy of the entorhinal cortex and cognitive function in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 66:587-593.
- [29] Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, Yang QX. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45:947-958.
- [30] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes [J]. *Acta Neuropathol*, 1991, 82:239-259.
- [31] Devanand DP. Olfactory identification deficits, cognitive decline, and dementia in older adults [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24:1151-1157.
- [32] Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pilleveit O, Kiraly M, Martins R, Khalili K, Miklossy J. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease [J]. *Can J Neurol Sci*, 2003, 30:20-25.
- [33] Attems J, Jellinger KA. Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment [J]. *Clin Neuropathol*, 2006, 25:265-271.
- [34] Oleson S, Murphy C. Olfactory dysfunction in ApoE ϵ 4/4 homozygotes with Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer Dis*, 2015, 46:791-803.
- [35] Calhoun - Haney R, Murphy C. Apolipoprotein epsilon4 is associated with more rapid decline in odor identification than in odor threshold or Dementia Rating Scale scores [J]. *Brain Cogn*, 2005, 58:178-182.
- [36] Olofsson JK, Josefsson M, Ekstrom I, Wilson D, Nyberg L, Nordin S, Nordin Adolfsson A, Adolfsson R, Nilsson LG, Larsson M. Long-term episodic memory decline is associated with olfactory deficits only in carriers of ApoE - ϵ 4 [J]. *Neuropsychologia*, 2016, 85:1-9.
- [37] Wolk DA, Dickerson BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Intervention. Apolipoprotein E (ApoE) genotype has dissociable effects on memory and attentional: executive network function in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:10256-10261.

(收稿日期:2020-04-28)

(本文编辑:彭一帆)