

嗅觉障碍与阿尔茨海默病

陈超 肖世富

【关键词】 阿尔茨海默病； 嗅觉障碍； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.011

阿尔茨海默病(AD)为老年期常见的退行性神经变性疾病,以进行性记忆力、智力和认知功能减退为主要表现,至今病因未明,现有药物仅对疾病早期有效,因此,早诊断、早治疗意义重大。阿尔茨海默病的典型病理改变最先累及内嗅区皮质(EC),然后逐渐向海马等扩散,最终累及全脑皮质^[1]。内嗅区皮质作为嗅觉的次级中枢,在嗅觉的形成中具有重要作用。一些学者致力于研究阿尔茨海默病与嗅觉功能的关系,发现嗅觉障碍不仅出现于阿尔茨海默病患者,轻度认知损害(MCI)和部分被认为认知功能正常的老年人亦存在嗅觉障碍^[1,2],因此,嗅觉障碍很可能是阿尔茨海默病最早出现的临床症状之一。嗅觉功能检查与其他传统诊断方法相结合,将有助于提高阿尔茨海默病诊断的灵敏性和特异性。

一、嗅觉系统的解剖学研究

嗅觉系统主要由嗅细胞、嗅神经、嗅球、嗅束及嗅皮质组成。嗅细胞的周围突末端膨大突出于鼻腔的嗅上皮表面以感受气味刺激,其轴突组成嗅神经,嗅神经穿过筛板的筛孔进入颅腔,终于嗅球。嗅球位于筛板,为一扁平圆形实体,内含嗅觉传导通路二级神经元。实际上,嗅球灰质含有4种细胞:僧帽细胞、刷状细胞、颗粒细胞及小球周细胞。僧帽细胞胞体巨大,有轴突及两旁的树突,形似僧帽,故称之;刷状细胞形似僧帽细胞,但胞体较小。僧帽细胞与刷状细胞的树突末端伸向嗅球浅层纤维,反复分支,与嗅神经的轴突形成突触连接。僧帽细胞与刷状细胞被认为是嗅觉传导通路的二级神经

元。颗粒细胞和小球周细胞作为中间神经元在小球内与僧帽细胞、刷状细胞建立交互性突触联系,参与嗅觉的传导与分析。僧帽细胞和刷状细胞发出轴突,形成嗅束,嗅束沿嗅沟走行,于前穿质前方分为外侧嗅纹和内侧嗅纹,有时还形成小束的中间嗅纹,分别终于杏仁核周区和前梨状区(外侧嗅纹)、胼胝体下区(内侧嗅纹)、前穿质、嗅结节,上述区域被认为是嗅觉的初级中枢。初级嗅皮质发出丰富的纤维联系至海马旁回内嗅区,即 Brodmann 分区第 28 区,此处被认为是嗅觉的次级中枢,不仅接受来自嗅球的神经纤维,还接受来自大脑同生皮质的传入纤维,并发出纤维联系至海马,内嗅区皮质发出的投射纤维被认为是海马的主要传入纤维之一。由此可见,内嗅区皮质不仅是嗅觉的中枢,而且还是联络海马与大脑皮质的重要部位。经内嗅区(transentorhinal area)位于内嗅区外侧,为与大脑同生皮质之间的过渡区域。内嗅区皮质、海马、经内嗅区皮质均是阿尔茨海默病病理改变最早累及的部位。海马功能被认为与短期记忆密切相关,而近记忆缺失正是阿尔茨海默病患者的重要早期临床表现。因此,嗅觉障碍相当于发现早期阿尔茨海默病的窗口。

二、嗅觉系统病变与阿尔茨海默病

1. 内嗅区皮质的病理学检查 病理学检查是阿尔茨海默病早期内嗅区皮质病变最直接和有利的证据。Braak 和 Braak^[3]根据神经原纤维缠结(NFTs)和神经炎症性斑[NPs, 又称老年斑(SPs)]的分布将阿尔茨海默病的病理变化分为 I ~ VI 期: I ~ II 期,神经原纤维缠结和老年斑主要分布于经内嗅区皮质和内嗅区皮质;至 III ~ IV 期,经内嗅区皮质和内嗅区皮质严重受累,海马亦受累;至 V ~ VI 期时明显累及新皮质。Nagy 等^[4]将这一标准与现有的临床诊断标准进行比较发现,按照美国国家神经病

基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(项目编号:08411951100)

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年科,上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心

通信作者:肖世富(Email: xiaosfc@online.sh.cn)

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)标准诊断为“可能阿尔茨海默病(possible AD)”的患者,其病理改变实际上已达到“边缘脑期”,即 Braak III ~ IV 期;诊断为“很可能阿尔茨海默病(probable AD)”的患者,其病理改变已达到“同生皮质期”,即 Braak V ~ VI 期。表明,在患者出现具有临床意义的认知损害之前,其内嗅区皮质病变已存在较长时间。近年来,神经元计数法在临床的应用,使得对阿尔茨海默病病理变化的评价更为精确。Gómez-Isla 等^[5]对正常[临床痴呆评价量表(CDR)评分为零分]、轻度痴呆(CDR 评分为 0.50 分)、中度痴呆(CDR 评分为 1 分)和重度痴呆(CDR 评分为 3 分)老年人的内嗅区皮质神经元数目进行比较发现,正常老年人内嗅区皮质神经元数目并不随年龄的增长而逐年减少;轻度痴呆老年人内嗅区皮质神经元数目则较正常老年人减少 30%,尤其以第 II 和 IV 板层明显,神经元数目较正常老年人分别减少 60% 和 40%;与正常组相比,这一指标在重度痴呆患者中高达 90% 和 70%。内嗅区皮质第 II 板层主要由大锥体细胞组成,第 IV 板层则接受海马的反馈纤维,这两层组织均对内嗅区皮质与海马皮质的联系起重要作用。

2. 内嗅区皮质的影像学检查 由于病理学检查受到诸多条件的限制,更多的文献报道是来自影像学检查,显示阿尔茨海默病患者内嗅区皮质及其周围组织较正常对照者明显缩小。Du 等^[6]采用 MRI 行脑组织体积测量发现,与正常对照组比较,轻度认知损害和阿尔茨海默病患者的内嗅区皮质和海马均明显缩小,与之前的研究结果一致^[7];而且内嗅区皮质较海马更能体现阿尔茨海默病与轻度认知损害的区别。提示,若轻度认知损害是一组异质性疾病,嗅皮质病变则可能是其中处于阿尔茨海默病早期的患者的特征之一。其实,预测阿尔茨海默病发病更为有力的证据来自于一项前瞻性临床研究:Devanand 等^[8]采用 MRI 扫描对 139 例轻度认知损害和 63 例正常对照受试者进行内嗅区皮质体积测量,平均随访 5 年,其结果显示,内嗅区皮质体积缩小预示着轻度认知损害转化为阿尔茨海默病的风险增加。其他同类临床研究亦报道了一致的结果^[9,10]。Bell-McGinty 等^[11]进一步将轻度认知损害分为遗忘型轻度认知损害(aMCI)和多认知域损害型轻度认知损害(MCI-MCD),结果发现,遗忘型轻度认知损害患者左侧内嗅区皮质和顶叶前部体积较多认知

域损害型轻度认知损害患者明显缩小。近年来,遗忘型轻度认知损害被认为很可能即是阿尔茨海默病的早期临床表现^[12]。

3. 与内嗅区皮质相关的动物实验 手术破坏猕猴的内嗅区皮质并对其进行 PET 检查,发现与假手术组比较,手术组动物脑组织内的葡萄糖代谢降低,与阿尔茨海默病患者的 PET 特征十分相似^[13],表现为颞顶叶代谢降低;同时发现,其代谢降低的程度与内嗅区皮质损害程度相关。结合内嗅区皮质纤维联系的解剖学特点,该实验结果提示,阿尔茨海默病患者大脑其余部位的功能障碍可能源于内嗅区皮质病变,至少部分受其影响。由此可见,内嗅区皮质可能是嗅觉功能异常与认知功能减退间的一座桥梁。多项研究结果显示,内嗅区皮质是阿尔茨海默病最早累及的部位,其发生病变很可能早于临床可识别的认知损害或影像学表现^[3,9,10]。组织结构的病理改变必然引起相应的功能改变。Wilson 等^[14]对 77 例阿尔茨海默病患者进行尸体解剖,并结合其生前嗅觉功能检查,研究其典型病理改变与嗅觉功能之间的关系,结果显示,神经原纤维缠结密度(density of neurofibrillary tangles)是影响嗅觉功能的主要病理学因素,尤其是位于内嗅区皮质、海马 CA1 区和下托部位者,而其他部位的神经原纤维缠结和 β -淀粉样蛋白(A β)沉积与嗅觉功能无关。表明,阿尔茨海默病患者嗅觉障碍程度与其病程一致,甚至嗅觉功能异常先于脑实质病理改变,在神经元尚未出现形态学改变之前,致病因素可能已引起一定的病理生理过程,从而影响嗅觉功能。因此,嗅觉功能检查对阿尔茨海默病的早期诊断无疑具有重要的临床意义。

三、嗅觉功能检查与阿尔茨海默病

1. 嗅觉功能检查 嗅觉功能的神经心理学测验主要包括嗅觉辨认(odor identification)和嗅觉阈值(odor threshold)检查,以及嗅觉辨别(odor discrimination)和嗅觉记忆[odor memory,或称嗅觉再认(olfactory recognition)]检查。嗅觉辨认功能检查以宾夕法尼亚大学的嗅觉辨认测验(UP-SIT)常用,具体方法:将含有不同气味的物质分装于 40 粒胶囊中,检查时划破胶囊使受试者感受气味刺激,并从有 4 个选项答案中选择该气味代表的物质,根据选择结果进行评分。其他较为常用的检查方法还包括 12 项跨文化嗅觉辨认测验(CC-SIT)和袖珍嗅觉试验(PST),这两种检查工具实际为简易版的

宾夕法尼亚大学嗅觉辨认测验,其对嗅觉障碍具有筛查作用,若发现受试者存在嗅觉功能异常,则需进一步施行宾夕法尼亚大学嗅觉辨认测验。嗅觉阈值检查需要受试者感受一系列具有浓度梯度的常见气味,检测能够引起其嗅觉感知的最低浓度。常用的量表有嗅觉阈值测验(STT)等。在进行嗅觉辨别时,每次予以受试者两种气味刺激,判断二者是否相同。嗅觉记忆检查需要患者从一系列气味刺激中分辨出与之前刺激相同的气味。嗅觉辨别和嗅觉记忆检查常用量表为 12 项嗅觉记忆测验(OMT)。由于嗅觉功能检查结果易受语言和认知功能的影响,而痴呆患者多存在语言障碍,故设计了图形介导的嗅觉功能检查,患者可从一系列图片中选出代表感受到的气味的物质。此外,在试验中还常设置味觉功能检查等试验作为对照,以判断嗅觉功能评分低是由于嗅觉系统本身引起还是由于整体认知功能下降所致。

2. 嗅觉辨认试验 嗅觉辨认功能减退可能亦是阿尔茨海默病患者较早出现的功能障碍之一。在 Serby 等^[15]的研究中,采用宾夕法尼亚大学嗅觉辨认测验对 55 例阿尔茨海默病患者进行嗅觉功能检查,结果发现,与正常对照组比较,阿尔茨海默病患者在疾病早期嗅觉辨认功能即发生变化,且随着病情的进展而逐渐下降,由于早期阿尔茨海默病患者的嗅觉障碍与部分“正常”老年人存在重叠,故认为可能与这些“正常”老年人实际亦处于阿尔茨海默病早期有关。Suzuki 等^[16]采用 12 项跨文化嗅觉辨认测验和图形嗅觉辨认测验(P-SIT)亦发现,阿尔茨海默病患者的嗅觉辨认功能评分低于正常对照者,且与简易智能状态检查量表(MMSE)评分呈正相关。近年来,嗅觉功能检查可以发现轻度认知损害患者亦存在嗅觉障碍。Djordjevic 等^[1]采用宾夕法尼亚大学嗅觉辨认测验对 111 例轻度认知损害、阿尔茨海默病患者,以及年龄、性别匹配的正常对照者进行研究,发现嗅觉辨认功能障碍在正常对照与轻度认知损害、轻度认知损害与阿尔茨海默病、正常对照与阿尔茨海默病患者之间均存在显著差异,通过校正后差异仍有统计学意义。

3. 嗅觉阈值检测 阿尔茨海默病患者在出现嗅觉辨认障碍时,还存在嗅觉阈值的提高^[17,18],但对于嗅觉阈值异常在阿尔茨海默病病程中出现的时间尚有争议。对不同程度阿尔茨海默病患者及相匹配的正常对照者进行嗅觉阈值和嗅觉辨认功能检

测发现,阿尔茨海默病患者嗅觉辨认功能评分显著低于正常对照者,且嗅觉阈值明显提高,假设嗅觉辨认障碍继发于嗅觉阈值的改变^[19]。后续研究结果显示,嗅觉阈值的变化可先于阿尔茨海默病的临床诊断,且轻度认知损害患者血清载脂蛋白 E4(ApoE4)水平与嗅觉阈值呈正相关^[20];还发现,轻度认知损害患者嗅觉阈值和嗅觉辨认功能均较正常对照者差,阿尔茨海默病患者亦较轻度认知损害患者差;但嗅觉辨认功能评分与神经心理学测验之间的相关性高于嗅觉阈值与神经心理学测验^[1]。Serby 等^[15]发现,阿尔茨海默病患者在疾病早期即出现嗅觉辨认障碍,而嗅觉阈值的升高则在较晚期才出现,且嗅觉辨认功能评分与 MMSE 评分相关,而嗅觉阈值则无相关性。其他一些研究也支持上述观点^[21,22]。嗅觉阈值主要检查嗅觉感受器对刺激的感知,而嗅觉辨认不仅涉及感知,还与记忆、语义(semantic)、认知等高级功能相关。因此,阿尔茨海默病对复杂大脑功能(嗅觉辨认)的影响可能先于简单原始大脑功能(嗅觉感知),其病理改变最早累及经内嗅区皮质和内嗅区皮质,尤其是第 II 板层的 α 投射区神经元,导致内嗅区皮质与海马和新皮质之间的纤维联系损害,从而影响与嗅觉相关的记忆、语义和认知功能。由此可以解释嗅觉辨认比嗅觉阈值与 MMSE 评分相关性更高的现象。有研究显示,嗅觉阈值改变出现于阿尔茨海默病早期,可能与对疾病早期的界定有关。值得注意的是, Djordjevic 等^[1]首次发现嗅觉阈值改变出现于轻度认知损害患者,提示阿尔茨海默病早期即可能出现嗅觉感知功能异常。Djordjevic 等^[1]认为,以往研究否定阿尔茨海默病早期出现嗅觉阈值改变,可能与研究方法有关,例如所选择的刺激物不同。总之,嗅觉阈值改变与阿尔茨海默病之间的关系,尚待严格选择样本并采用统一检查方法的大型临床试验加以进一步探讨。

4. 嗅觉功能检查的前瞻性临床研究 Devanand 等^[23]采用宾夕法尼亚大学嗅觉辨认测验对 77 例临床诊断为轻度认知损害的患者进行随访研究,研究起始阶段 47 例患者存在嗅觉辨认障碍,其中 19 例在后来的 20 个月内进展为阿尔茨海默病,仅 3 例有嗅觉障碍主诉。提示,嗅觉辨认功能评分低,尤其是嗅觉辨认功能评分低且伴嗅觉障碍无自我体验,对预测轻度认知损害进展为阿尔茨海默病有意义。Wilson 等^[24]对 589 例无认知损害的老年人进行

5 年随访研究, 177 例发展为轻度认知损害, 提示, 出现嗅觉辨认障碍后发展为轻度认知损害的相对危险度为 1.15。迄今, 关于嗅觉功能与阿尔茨海默病之间关系的前瞻性研究较少。若阿尔茨海默病和轻度认知损害患者确实必然出现嗅觉障碍, 则这种病理改变应该是一连续性过程, 根据阿尔茨海默病的病理进展特征, 嗅觉障碍很有可能是阿尔茨海默病最先出现的认知损害之一, 在目前缺乏准确、敏感诊断早期阿尔茨海默病的情况下, 通过嗅觉功能检查预测疾病的发生和发展具有潜在的临床意义。今后若能够根据是否携带 *ApoEε4* 等位基因对嗅觉功能进行分层比较, 并结合前瞻性临床研究将有助阿尔茨海默病早期诊断方法的建立。

5. 嗅觉功能与 *ApoE* 基因多态性的关系 *ApoE* 参与中枢神经系统轴突的生长与修复的调节。人体 *ApoE* 基因共有 3 种等位基因, 即 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$, 分别编码 3 种蛋白质。携带 *ApoEε4* 等位基因被认为与阿尔茨海默病患者风险增加有关。Wang 等^[2]对轻度认知损害患者和认知功能正常的老年人进行嗅觉功能检查及 *ApoE* 基因型检查发现, 轻度认知损害患者嗅觉功能评分明显低于正常对照者; 按照是否携带 *ApoEε4* 等位基因进行分组, 发现携带 *ApoEε4* 等位基因的患者嗅觉辨认功能明显低于不携带者。一项对 1000 余例社区老年人进行的为期两年的随访研究显示, 在研究起始阶段即存在嗅觉辨认功能异常的老年人更容易出现认知功能减退, 这一现象在嗅觉功能异常并携带 1 个以上 *ApoEε4* 等位基因的老年人中更为显著, 发生率约为正常对照组的 4.90 倍^[25]。提示, *ApoEε4* 等位基因可能对嗅觉功能具有一定影响。然而, Handley 等^[26]的研究结果亦显示, 虽然携带 *ApoEε4* 等位基因且具有阿尔茨海默病家族史的老年人嗅觉功能评分减少, 但进一步的统计学分析显示, *ApoE* 基因多态性对嗅觉功能并无独立影响。表明, 在影响阿尔茨海默病患者嗅觉功能的因素中, 可能还有其他未知因素扮演着比 *ApoE* 基因更为重要的角色。有趣的是, Shaw 等^[27]对 239 例正常儿童和成年人进行内嗅区皮质体积测量及 *ApoE* 基因多态性研究, 结果显示, 携带 *ApoEε4* 等位基因的受试者左侧内嗅区皮质体积小于携带 *ApoEε2* 等位基因者, 而携带 *ApoEε3* 等位基因者其内嗅区皮质体积则介于二者之间。提示, *ApoEε4* 等位基因作为阿尔茨海默病的致病因素之一, 可能通过影响内嗅区皮质体积而造成患者嗅觉功能异常,

并且, 这在阿尔茨海默病发病之前即已存在。然而, 较薄的内嗅区皮质可能是阿尔茨海默病的危险因素之一, 因为更接近使阿尔茨海默病发病的“阈值”; 故其有可能是阿尔茨海默病致病因素作用下最早发生病理变化的解剖部位。因此, 对于阿尔茨海默病而言, 较薄的内嗅区皮质可能是其发病的始动因素之一, 亦可能是疾病早期出现的结果。这一问题唯有从进一步的前瞻性临床试验中获得答案, 然而无论如何该试验都提示: 阿尔茨海默病患者内嗅区皮质异常的发生时间可能比以往认为的要早得多。

6. 嗅觉事件相关诱发电位检查 有研究显示, 在嗅觉事件相关诱发电位(OERPs)中, 阿尔茨海默病患者 P2 和 P3 波潜伏期较正常对照者明显延长, 且异常程度与痴呆评价量表(DRS)评分相关^[28]。然而, Peters 等^[29]发现, 轻度认知损害和阿尔茨海默病患者的嗅觉事件相关诱发电位较正常对照者更容易出现靶信号脱失的现象。事件诱发电位(ERPs)由 Sutton 等^[30]于 1965 年发现, 但其机制尚未完全阐明, 被认为与复杂心理活动相关。阿尔茨海默病患者嗅觉系统病变导致嗅觉感知、辨认功能减退, 必然引起嗅觉事件相关诱发电位的异常。相对于嗅觉功能的神经心理学测验, 神经诱发电位(NEPs)检查的另一优点是其检查结果的客观性。

7. 嗅觉功能与阿尔茨海默病关系的国内研究现状 由于几乎所有的嗅觉功能检查量表均源于欧美国家, 因此将其用于国人可能产生文化差异的问题, 这对于临床和科研均极为不利。王黎萍等^[31]对“可能阿尔茨海默病”患者和正常对照者进行嗅觉阈值、嗅觉辨认和嗅觉记忆检查, 并采用图片介导以排除认知和语言障碍的影响, 结果显示, 阿尔茨海默病患者上述 3 种功能均明显下降, 与正常对照者之间存在显著差异($P=0.000$)。严波和王宁宇^[32]采用我国自行研制的嗅觉功能检查量表对 37 例“可能阿尔茨海默病”患者进行神经心理学测验, 结果显示, 阿尔茨海默病患者嗅觉阈值和嗅觉辨认功能显著低于正常对照者, 其中嗅觉辨认功能存在的差异更为明显。Chan 等^[33]将国外学者研发的嗅觉阈值和嗅觉辨认检查量表用于国人, 发现阿尔茨海默病患者嗅觉阈值和嗅觉辨认功能均明显低于对照者。上述两项检查量表诊断国人阿尔茨海默病的灵敏度为 83%, 不仅肯定了嗅觉障碍对于阿尔茨海默病的诊断价值, 而且进一步说明了欧美国家广泛

应用的嗅觉功能检查量表同样适用于中国人。

综上所述,影像学及病理学研究均提示,内嗅区皮质是阿尔茨海默病最早累及的部位之一,内嗅区皮质不仅与嗅觉形成有关,而且还是联络海马与大脑同生皮质的重要结构;嗅觉障碍可能是阿尔茨海默病最先出现的障碍之一,因此,嗅觉障碍应该是发现早期阿尔茨海默病的窗口。但是,阿尔茨海默病患者嗅觉功能异常与其他中枢神经系统疾病,例如帕金森病(PD)、血管性痴呆(VD)、额颞叶痴呆(FTD)等患者,甚至正常老年人存在一定重叠^[34,35],单纯嗅觉功能检查并不能将阿尔茨海默病与其他神经科疾病相鉴别,但也有研究提示阿尔茨海默病与一些神经科疾病的嗅觉障碍存在差异^[36,37]。由于嗅觉功能检查具有无创、经济等特点,因此,嗅觉功能检查的临床价值应该在阿尔茨海默病的筛查或与其他检查方法相结合时体现出来。

参 考 文 献

- [1] Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, et al. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2008, 29:693-706.
- [2] Wang QS, Tian L, Huang YL, et al. Olfactory identification and apolipoprotein E epsilon 4 allele in mild cognitive impairment. *Brain Res*, 2002, 951:77-81.
- [3] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82:239-259.
- [4] Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, et al. Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by 'stages': a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999, 10:109-114.
- [5] Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 1996, 16:4491-4500.
- [6] 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 Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71:441-447.
- [7] Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 1993, 50:305-310.
- [8] Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, 68:828-836.
- [9] Killiany RJ, Hyman BT, Gomez - Isla T. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 2002, 58:1188-1196.
- [10] El Fakhri G, Kijewski MF, Johnson KA, et al. MRI-guided SPECT perfusion measures and volumetric MRI in prodromal Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2003, 60:1066-1072.
- [11] Bell - McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2005, 62:1393-1397.
- [12] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58:1985-1992.
- [13] Meguro K, Blaizot X, Kondoh Y, et al. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET: implications for Alzheimer's disease. *Brain*, 1999, 122(Pt 8):1519-1531.
- [14] Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:30-35.
- [15] Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1991, 148:357-360.
- [16] Suzuki Y, Yamamoto S, Umegaki H, et al. Smell identification test as an indicator for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19:727-733.
- [17] Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, et al. Olfactory thresholds are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1990, 11:465-469.
- [18] Nordin S, Almkvist O, Berglund B, et al. Olfactory dysfunction for pyridine and dementia progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 1997, 54:993-998.
- [19] Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*, 1987, 18:597-600.
- [20] Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP, et al. Very early changes in olfactory functioning due to Alzheimer's disease and the role of apolipoprotein E in olfaction. *Ann NY Acad Sci*, 1998, 855:723-731.
- [21] Larsson M, Semb H, Winblad B, et al. Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease: effects of retrieval support. *Neuropsychology*, 1999, 13:47-53.
- [22] Kareken DA, Doty RL, Moberg PJ, et al. Olfactory - evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2001, 15:18-29.
- [23] Devanand DP, Michaels - Marston KS, Liu X, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry*, 2000, 157:1399-1405.
- [24] Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64:802-808.
- [25] Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology*, 1999, 53:1480-1487.
- [26] Handley OJ, Morrison CM, Miles C, et al. ApoE gene and familial risk of Alzheimer's disease as predictors of odour identification in older adults. *Neurobiol Aging*, 2006, 27:1425-1430.
- [27] Shaw P, Lerch JP, Pruessner JC, et al. Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *Lancet Neurol*, 2007, 6:494-500.
- [28] Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8:753-763.
- [29] Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, et al. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *Am J Psychiatry*, 2003, 160:1995-2002.
- [30] Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965, 150:1187-1188.
- [31] 王黎萍, 田国强, 郭起浩, 等. 阿尔茨海默病嗅觉障碍的研究. *中国临床神经科学*, 2004, 12:69-71.

[32] 严波, 王宁宇. 阿尔茨海默病患者的嗅觉功能改变. 中华老年医学杂志, 2005, 24:120-121.

[33] Chan A, Tam J, Murphy C, et al. Utility of olfactory identification test for diagnosing Chinese patients with Alzheimer's disease. J Clin Exp Neuropsychol, 2002, 24:251-259.

[34] Gray AJ, Staples V, Murren K, et al. Olfactory identification is impaired in clinic-based patients with vascular dementia and senile dementia of Alzheimer type. Int J Geriatr Psychiatry, 2001, 16:513-517.

[35] Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, et al. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Arch Neurol, 1998, 55:84-90.

[36] Duff K, McCaffrey RJ, Solomon GS. The Pocket Smell Test: successfully discriminating probable Alzheimer's dementia from vascular dementia and major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002, 14:197-201.

[37] Luzzi S, Snowden JS, Neary D, et al. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. Neuropsychologia, 2007, 45:1823-1831.

(收稿日期:2010-02-16)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

其他

- C-Jun 氨基末端激酶相互作用蛋白
C-Jun N-terminal kinase interacting protein(JIP)
- 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C cystatin C(Cys C)
- 闭锁小带蛋白-1 zonula occludens-1(ZO-1)
- 丙氨酸-赖氨酸-苯丙氨酸-精氨酸-组氨酸-天冬氨酸
Ala-Lys-Phe-Arg-His-Asp(AKFRHD)
- 补体受体 1 complement receptor 1(CR1)
- 长时程动作电位 long-term potentiation(LTP)
- 长时程抑制 long-term depotentiation(LTD)
- 成本-效果分析 cost-effectiveness analysis(CEA)
- 重复经颅磁刺激
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
- 粗一致性 crude accuracy(CA)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 单克隆抗体 monoclonal antibodies(mAbs)
- 胆碱酯酶抑制剂 choline enzyme inhibitor(ChEI)
- 蛋白磷酸酶 2A protein phosphatase 2A(PP2A)
- Kunitz 蛋白酶抑制剂 Kunitz protease inhibitor(KPI)
- 低密度脂蛋白受体
low-density lipoprotein receptor(LDLR)
- β-淀粉样蛋白 amyloid-β protein(Aβ)
- β-淀粉样蛋白前体 amyloid β-protein precursor(APP)
- 淀粉样蛋白前体β位点剪切酶-1
β-site amyloid cleaving enzyme-1(BACE-1)
- 反应时间 reaction time(RT)
- 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II
calcium/calmodulin-dependent protein kinase II
(CaMK II)
- 钙神经素 calcineurin(CaN)
- 钙调蛋白 calmodulin(CaM)
- 冈田酸 Okadaic acid(OA)
- 工具性日常生活活动能力
intellect activities of daily living(IADL)
- 过氧化物酶增殖物激活受体
peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)
- 含 WW 和 PDZ 域 2 的膜相关鸟苷酸激酶
membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ
domain containing 2(MAGI2)
- 环磷酸腺苷应答元件结合蛋白
cAMP response element binding protein(CREB)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 基本日常生活活动能力
basic activities of daily living(BADL)
- 基质辅助激光解析离子化
matrix-assisted laser desorption/ionization(MALDI)
- 激活 T 细胞的细胞核因子
nuclear factor of activated T cells(NFAT)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- 解整合素-金属蛋白酶
a disintegrin and metalloproteinases(ADAM)
- 解整合素-金属蛋白酶-10
a disintegrin and metalloproteinase-10(ADAM-10)
- 经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)
- 静息运动阈值 resting motor threshold(RMT)
- α₂ 巨球蛋白 α₂-macroglobulin(α₂M)
- 抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)
- α1-抗糜蛋白酶 α1-antichymotrypsin(α1-ACT)
- 抗原呈递细胞 antigen-presenting cell(APC)
- Protocadherin 11 X 连锁
Protocadherin 11 X-linked(PCDH11X)
- 磷酸化酪氨酸结合结构域
phosphotyrosine-binding domain(PTB domain)
- 磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白
phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein
(PICALM)
- 酶联免疫吸附法
enzyme-linked immunosorbent serologic assay(ELISA)
- 膜相关鸟苷酸激酶
membrane-associated guanylate kinase(MAGUK)
- 内皮素转换酶 endothelin converting enzyme(ECE)