

阿尔茨海默病200年

纪勇

【摘要】 痴呆的概念最早于公元前2000年前由古埃及医师首先提出,中医学将其列入“呆病”、“文痴”、“善忘”、“郁证”、“癡证”、“狂证”等范畴。现代医学中“痴呆”即英文“dementia”,起源于法国著名医生 Philippe Pinel 博士,他于1801年首先报告1例34岁女性患者,鉴于当时显微镜等技术的限制,并无详细的病理报告。直至一个世纪后(1906年),德国医生 Alois Alzheimer 详细描述了该例患者的病理结果,才逐渐为人们所熟知。阿尔茨海默病的发现及发展史代表了现代神经内科学的历史,也是从世界著名的法国 Pitié-Salpêtrière 医院到德国(欧洲)再到美国的现代医学发展史。

【关键词】 阿尔茨海默病; 医学史; 综述

A 200-year history of Alzheimer's disease

Ji Yong

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: jiyongusa@126.com)

【Abstract】 The word "dementia" originates with Dr. Philippe Pinel of France. Back in 1801, Pinel reported a young female patient, aged 34, who was exhibiting some strange symptoms for someone in her age group. Pinel described this woman's condition as "demence", or an incoherence of mental faculties. It was believed that the term "dementia" came from this association. More than a century later (1906), Dr. Alois Alzheimer published a paper on one of his patients who had very similar symptoms and behaviors as Pinel's patient. This description, of a woman known as Auguste D, was the first scientific report of the disease now known as Alzheimer's disease. It is now clear that Alzheimer's disease is a major cause of dementia in elderly people as well as in relatively young adults. Research in the last two centuries has led to a greatly improved understanding of what Alzheimer's disease is, who gets it, and how it develops and affects the brain. Those works are beginning to pay off with better diagnostic techniques, improved treatments, and even potential ways of preventing these diseases.

【Key words】 Alzheimer disease; History of medicine; Review

阿尔茨海默病是由于神经元死亡而造成的神经变性疾病。最早于公元前2000年前由古埃及医师首先提出;中医学将其列入“呆病”、“文痴”、“善忘”、“郁证”、“癡证”、“狂证”等范畴。明朝张景岳(1563-1640年)^[1]在《景岳全书·杂证谟》中首次对其病因、病机和证治作了较为详细的论述。清朝王清任(1768-1831年)^[2]在《医林改错》中提出“灵机记性不在心在脑”,“小儿无记性者,髓海未满;高年无记性者,髓海渐空”,“脑气虚,脑缩小……”等,首次将该病归于神经功能障碍。

在现代医学中,“痴呆”的英文为“dementia”,源于法国医生 Philippe Pinel(菲利普·皮内尔,

1745-1826年;图1)博士。1801年,Pinel接诊了1例34岁的女性患者,与其他患者不同,该患者表现出一些奇怪的临床症状,例如记忆力严重减退,言语功能丧失,不能行走,且忘记如何使用日常用品如梳子、刀、叉等。Pinel描述其病情为“demence”或脑功能不连贯。此后,人们即认为“痴呆”术语与此有关。该患者最终死亡,尸检发现其脑组织中“充满液体,大脑明显萎缩”。

Pinel于1745年出生在法国的一个小镇容基埃(法语:Jonquières),在巴黎行医之前,他主要以写作、翻译和校对为生,由于他的医学学历未获当地医疗机构的认可,故两次申请研究经费均未获得批准,曾想移民美国。Pinel博士对精神病学产生浓厚兴趣的原因,是他有一位朋友患精神病,一次发作时从精神病院逃出后意外死亡。这位朋友的去世使他深受震惊,认为这是由于医院管理不善而造成



图 1 Philippe Pinel 博士 (1745 年 4 月 20 日-1826 年 10 月 25 日) 图 2 法国巴黎 Pitié-Salpêtrière 医院矗立的 Philippe Pinel 博士铜像

Figure 1 Dr. Philippe Pinel (20 April, 1745-25 October, 1826). Figure 2 Bronze statue of Dr. Philippe Pinel stands upright at Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.



的悲剧,同时也使他决心献身精神病学的研究。他曾私下走访被禁闭的精神病患者,发现他们中间有许多患者都被铁链锁住,遭到像野兽一样的对待。他十分同情这些患者的遭遇,便将自己与他们接触的经历和治疗设想写进了专著《有关精神错乱或狂躁症的医学哲学》论文(1801年,巴黎)。在该书和他在 1798 年出版的另一部著作《疾病的哲学分类》中,Pinel 确信“疯癫”患者确实有病,但不是简单的怪异或邪恶,更非魔鬼附身;他详尽地论述了精神紊乱是神经功能紊乱引起的人格紊乱,同时又在倡导人道主义运动时重点指出应减轻这些患者的痛苦。Pinel 的论点一扫以往对精神病患者的旧观念,使疾病和魔鬼截然决裂。他的创新很快被其他国家的医学工作者仿效,例如英国的 William Tuke、意

大利的 Vincenzo Chiarugi 和美国的 Dorothea L. Dix。Pinel 的著作被认为是精神病学史上的里程碑。1795 年,他成为法国巴黎妇女救济会医院(即 Pitié-Salpêtrière 医院)的主任医师和医学病理科教授。Pinel 为现代神经病学和精神病学作出了卓越贡献,因此他的铜像和居里夫人的铜像并列矗立在 Pitié-Salpêtrière 医院(图 2)。提起 Pitié-Salpêtrière 医院,许多人都有所耳闻。这家医院始建于 1613 年,拥有 2300 多张床位,是法国乃至欧洲规模最大的医院。除了悠久的历史,它还是一所拥有法国最多领先学科的医院,其 Babinski 大楼更是世界闻名的神经病学研究及诊断与治疗中心。Pitié-Salpêtrière 医院最初是一家火药厂(“硝石”是火药的一种成分),后来成为巴黎的贫民窟,是关押妓女,以及精神病、具有犯罪倾向的精神病和癫痫患者的拘留所,亦是穷人的聚居地,并因老鼠猖獗而闻名(图 3)。后来,法国国王路易十四命令在此建立医院,自 1795 年 Pinel 成为 Pitié-Salpêtrière 医院的主任医师开始,世界上许多著名的精神科、心理科和神经科医师从这里诞生并进行研究工作。

Jean-Martin Charcot(让-马丁·沙可,1825 年 11 月 29 日-1893 年 8 月 16 日)是一位法国著名的神经病学家,现代神经病学奠基人,被称为神经病学之父。他出生在法国巴黎,因冠状动脉血栓形成在法国莫尔旺市逝世。Charcot 是制轮工匠之子,1853 年在法国巴黎大学获得医学博士学位,1860 年成为该校教授,1862 年在拉萨尔帕蒂里尔医院建立

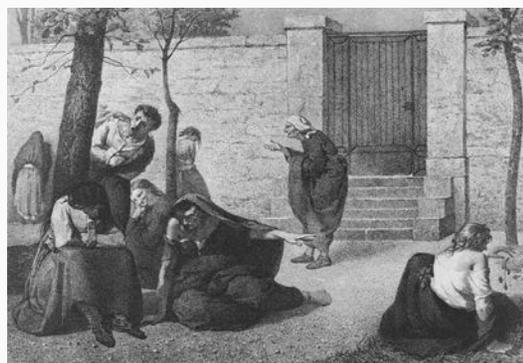


图 3 Armand Gautier 的版画(1857 年)展现了老年痴呆、狂妄自大、急性躁狂症、抑郁症、白痴、幻觉、色情狂和瘫痪的 Pitié-Salpêtrière 医院花园景象

Figure 3 A picture carved by Armand Gautier (1857). It presented patients suffering from senile dementia, arrogance, acute mania, depression, idiocy, hallucinosis, erotomania or paralysis in the garden of Pitié-Salpêtrière Hospital.

了重要的神经科,他对神经变性疾病进行了深入的研究,是当时杰出的临床神经病学家。在其研究重点转向神经病学后,即成为了现代神经病学公认的创始人之一。1882年,他在Pitié-Salpêtrière医院成立了神经病诊所,当时在欧洲是独一无二的。自1862年起,他与Pitié-Salpêtrière医院建立了合作关系而且持续终身,正是这种长期合作使他后来成为Pitié-Salpêtrière医院的主任。而Charcot最为人所熟知的身份是杰出的医学教师,他吸引了许多从欧洲各地慕名而来的学子,其中包括Alfred Binet(阿尔弗雷德·比奈,1857年7月8日-1911年10月18日),一位法国实验心理学家,是智力测验工具的创始人,1905年受法国巴黎教育局委托,与Teodore Simon(西奥多勒·西蒙,1872-1961年)合作发明了智力测验工具——比西量表(Binet-Simon Scale),发展测验量表可将一些需要特殊帮助的学生区别开来。1908和1911年,他们对量表进行了修订;至此,智力测验量表即在全世界盛行起来。1916年,美国心理学家Lewis Madison Terman(刘易斯·麦迪逊·特曼)将其修订为能在国际上通用的斯比量表(Stanford-Binet Scale),从此开启了比例智商(ration IQ)之先河。

Charcot的另一位著名学生是Pierre Janet(皮埃尔·让内),是法国著名的心理学家、哲学家和心理治疗师。1904年,他创办了《正常与病理心理学》杂志,并担任主编。1882年,他报告1例罕见的“催眠”和“千里眼”病例,引起了Charcot的注意,1889年,应Charcot之邀,他来到Pitié-Salpêtrière医院工作,并于1890-1894年接替Charcot担任该院心理实验室主任,后与美国的William James(威廉·詹姆斯)和德国的Wilhelm Wundt(威廉·冯特,1832-1920年)并称为心理学之父。

第三位著名精神病学家即Sigmund Freud(西格蒙特·弗洛伊德,1856年5月6日-1939年9月2日),是奥地利精神病医师和精神分析家,成为精神分析学派的创始人。他认为,被压抑的欲望绝大部分是属于性的,性的扰乱是精神病的根本原因。曾著有《性学三论》、《梦的解析》、《图腾与禁忌》、《日常生活的心理病理学》、《精神分析引论》、《精神分析引论新编》等专著。

1817年,英国James Parkinson(詹姆斯·帕金森)医生发表了《关于震颤麻痹的研究》,虽然震颤麻痹以前也曾有学者提及,但是因为他早前研究化石的

精确分类习惯,认为震颤麻痹的说法太含糊。他主要描述了静止性震颤及其逐渐进展的临床特点,指出该病同时伴慌张步态,并称之为“paralysis agitans”。但是Parkinson的著作当时并未引起关注,直至半个世纪后,Charcot才发现这本专著,虽然该著作对疾病的描述并不十分全面,如未提及肌强直、面具脸,但Charcot仍认为Parkinson是研究震颤麻痹的先驱,并将该病命名为“Parkinson's disease”,即帕金森病。1877年,Charcot首先报告了帕金森病患者同时存在认知功能和性格的改变。

Emil Kraepelin(克雷珀林,1856-1926年)是德国著名的精神病学家,为现代精神病学的创始人。他早期在Wundt的指导下学习心理学,后者是德国著名心理学家、哲学家,为全世界第一个心理学实验室的创立者,也是构造心理学的代表人物。学习期间,Kraepelin发表了一篇获奖论文“作为精神疾病起因的急性疾病影响”。Bernhard von Gudden(伯纳德·冯·古登,1824-1886年),是德国著名的神经解剖学家和精神科医师,作为Kraepelin的精神病学启蒙老师,给他留下了深刻印象,他撰写的全部著作都是献给Gudden的,由此可见一斑。Kraepelin认为许多精神病患者均存在生理病理学改变,并与他的同事Alois Alzheimer(阿洛伊斯·阿尔茨海默,1864-1915年;图4)共同发现了老年期痴呆,命名为“Alzheimer's disease”,即阿尔茨海默病。

Alzheimer是德国精神病学家,首先报告了“老年期痴呆”病例,后命名为阿尔茨海默病。1887年,Alzheimer在德国维尔茨堡大学获得医学学位,他有两位同事对其发现阿尔茨海默病起了举足轻重的作用,一位是他的同事和老师Kraepelin,另一位是Franz Nissl(弗朗茨·尼氏,1860-1919年),Alzheimer后来在神经病理学的许多研究中均应用了Nissl发明的组织病理学银黄染色法。

1901年,Alzheimer在德国法兰克福精神病院接诊了1例51岁的女性患者(Auguste D夫人,图5),表现为奇怪的行为异常症状,短期记忆缺失,在以后的数年,该例患者的临床表现一直困扰着他。直至1906年4月,Auguste D夫人去世,Alzheimer将其病历和脑组织标本送到德国慕尼黑的Kraepelin实验室进行病理学检查,发现该患者脑组织中有神经原纤维缠结(NFTs)形成和神经炎性斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]。1906年11月3日,Alzheimer在德国图宾根市召开的第37届德国西南部精神科医师会议

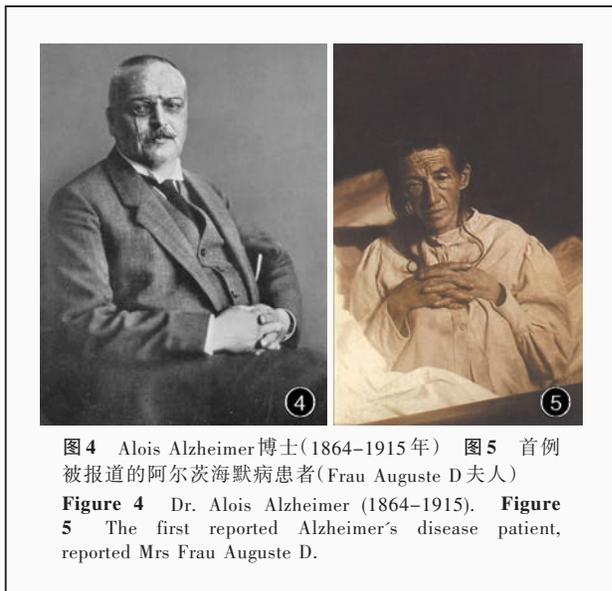


图4 Alois Alzheimer博士(1864-1915年) 图5 首例被报道的阿尔茨海默病患者(Frau Auguste D夫人)

Figure 4 Dr. Alois Alzheimer (1864-1915). Figure 5 The first reported Alzheimer's disease patient, reported Mrs Frau Auguste D.

上进行了关于阿尔茨海默病的首次病理学和临床症状演说^[3]。由于德语是当时自然科学,尤其是心理学的共同语言,因此 Kraepelin 对阿尔茨海默病的命名和介绍迅速被全世界所接受,也使 Alzheimer 很快出名。自 1911 年开始,美国也逐渐有病例被明确诊断为阿尔茨海默病。

如果说 Kraepelin 对 Alzheimer 帮助巨大,而 Nissl 的贡献同样是不可或缺的。Nissl 是德国的一位医学研究员和著名神经病理学家,Gudden 是其大学老师。曾有人建议 Nissl 撰写一篇关于脑皮质细胞病理学的论文,同时德国慕尼黑大学医学部在 1884 年开展了一场神经病学方面的有奖竞赛,于是 Nissl 开始了对脑皮质病理变化的研究。他将乙醇作为固定剂研制出能够显示多种神经细胞成分的染色技术,并因此于 1885 年获奖,同时以此为题完成了他的博士学位论文。Gudden 教授是论文竞赛的裁判,他对 Nissl 的研究印象深刻,决定提供他助理工作,于是 Nissl 在 1885-1888 年担任了此项工作,并于 1904 年接替 Kraepelin 成为德国海德堡大学的精神科主任。1918 年, Kraepelin 再次邀请 Nissl 参与德国精神病学研究所的一项研究,与 Korbinian Brodmann (柯比尼安·布罗德曼)一起工作, Brodmann 因对大脑皮质分区的贡献而闻名,即著名的“Brodmann 分区”。Nissl 是 Alzheimer 的密友,他帮助 Alzheimer 完成了许多后续研究,是当时最伟大的神经病理学专家,与此同时,他作为一名临床医师,还使 Heinrich Quincke (海因里希·昆克, 1842-1922 年)倡导的脊髓穿刺诊断中枢神经系统

疾病的方法在临床推广流行。Quincke 是德国法兰克福大学的医师,主要贡献是在 1891 年德国威斯巴登内科医学大会上报告了腰椎穿刺脑脊液诊断和治疗方法。Nissl 在当时医学生中的昵称是“支持腰椎穿刺的狂人”。Nissl 在开展人类大脑皮质与丘脑神经核团间的神经联系研究课题时,于 1919 年 8 月 11 日因肾病去世。

Alzheimer 报告首例阿尔茨海默病患者后,虽然世界各地的病例逐渐增多,但直至 20 世纪 80 年代美国才陆续建立了 29 所阿尔茨海默病中心,明确了构成老年斑的 β -淀粉样蛋白(A β)之氨基酸系列,并于 1991 年报告了 β -淀粉样前体蛋白(APP)基因突变可导致家族性阿尔茨海默病^[4]。1995 年,加拿大多伦多大学的 St George-Hyslop 研究小组发现了早老素 1(PS-1)基因突变家系^[5],同年,位于美国西雅图市的退伍军人事务医疗中心的科学家发现了早老素 2(PS-2)基因突变家系^[6]。1993 年,美国杜克大学神经内科学的科学家报告载脂蛋白 E ϵ 4(ApoE ϵ 4)基因是阿尔茨海默病的重要遗传性危险因素^[7],其主要研究者 Roses 因为一些问题的纷争,使美国国立卫生研究院(NIH)停止了对该项研究的资助,他后来曾就任英国葛兰素史克公司的研究副总裁,直到前几年才又回到杜克大学。

1984 年,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,现称阿尔茨海默病学会)制定并发布了关于阿尔茨海默病的临床诊断标准^[8],这些标准在全世界广泛应用,并一直沿用近 1/4 个世纪。直至 2011 年,美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会(NIA-AA)成立专家组对 1984 年版的阿尔茨海默病痴呆诊断标准进行修订,于 2011 年 4 月 19 日发布了新的临床诊断指南,简称 NIA-AA 诊断标准^[9]。新标准中保留了 1984 年版中“很可能(probable)阿尔茨海默病痴呆”诊断的基本框架,同时汲取既往 27 年的临床应用经验,其最大突破是将阿尔茨海默病列为包括轻度认知损害(MCI)在内的连续疾病过程,并将生物学标志纳入阿尔茨海默病痴呆的诊断标准,便于在研究中应用。阿尔茨海默病痴呆的主要临床诊断标准将会继续成为临床实践中阿尔茨海默病诊断的基石,而生物学标志将会增加其病理生理学诊断的特异性。

关于阿尔茨海默病治疗的历史则更短。最早的治疗启发是帕金森病源于脑组织多巴胺能神经

元减少,且多巴胺治疗有效,故考虑阿尔茨海默病是否也有类似病变。1976年后,陆续有文献报道阿尔茨海默病患者脑组织乙酰胆碱水平降低,1993年首次证实对阿尔茨海默病有效的胆碱酯酶抑制剂 Tacrine 在美国上市。尽管,后来因其不良反应严重而被停用,但一些新型胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、加兰他敏、重酒石酸卡巴拉汀(艾斯能)等更为有效且不良反应更小的药物陆续上市。自2000年以来,一些新药不断在临床试用,我们期待在不久的将来阿尔茨海默病患者能够得到更好的治疗。

参 考 文 献

[1] Zhang JY. Jinyue quanshu. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991: 6.[张景岳. 景岳全书·杂证谟. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 6.]
 [2] Wang QR. Corrections on the errors of medical works. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991: 11.[王清任. 医林改错. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 11.]
 [3] Maurer K, Maurer U. Alzheimer: the life of a physician and career of a disease. New York: Columbia University Press, 2003.
 [4] Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature, 1991, 349:704-706.
 [5] Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G,

Ikedo M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HA, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature, 1995, 375:754-760.
 [6] Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science, 1995, 269:973-977.
 [7] Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology, 1993, 43:1467-1472.
 [8] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984, 34:939-944.
 [9] 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. Alzheimers Dement, 2011, 7:263-269.

(收稿日期:2014-01-24)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

间碘苄胍 metaiodobenzylguanidine(MIBG)
 简易智能状态检查量表 Mini-Mental State Examination(MMSE)
 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
 结构磁共振成像 structural magnetic resonance imaging(sMRI)
 进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)
 进行性衰退量表 Progressive Deterioration Scale(PDS)
 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
 菊形团形成型胶质神经元肿瘤 rosette-forming glioneuronal tumor(RGNT)
 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)
 抗原呈递细胞 antigen-presenting cell(APC)
 扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)
 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
 老年抑郁量表 Geriatric Depression Scale(GDS)
 镰刀形红细胞贫血症 sickle cell disease(SCD)
 临床痴呆评价量表 Clinical Dementia Rating Scale(CDR)

临床医师访谈时对病情变化的印象补充量表 Clinician's Interview-Based Impression of Change-Plus (CIBIC-Plus)
 临床医师访谈时对照顾者提供消息的印象补充量表 Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input(CIBIC+)
 临床总体印象-变化量表 Clinical Global Impression of Change Scale(CGI-C)
 颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)
 路易体痴呆 dementia with Lewy body(DLB)
 路易小体 Lewy body(LB)
 美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会 National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)
 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 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)
 美国国立卫生研究院 National Institute of Health(NIH)