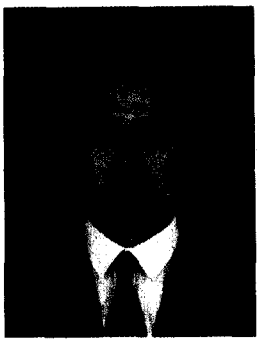
DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001266



国际新近阿尔茨海默病痴呆诊断标准解读

梁 兵[1],袁 芳[2]

（1. 山东大学齐鲁医院神经内科，济南 250012；
2. 山东大学齐鲁医院（青岛）保健科，青岛 266300）

【摘 要】国际上新近的较权威的诊断标准有：2011 年美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会（the National Institute on Aging-Alzheimer's Association，NIA-AA）发布的新诊断指南以及 2014 年国际工作组（IWG）推出的新版阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）科研诊断标准（IWG-2）。两个诊断标准都认为 AD 是一个连续的过程，其诊断标准能覆盖 AD 的全程，即从无症状期到疾病的终末期，所以两者有很多共同点，比如认可生物标记物于诊断流程中的作用，也都认同病程中存在生物标志物阳性但临床无症状的阶段。但两者的 AD 痴呆诊断标准侧重点和细节不同，也各有其局限性和随着认知领域快速发展而实时更新的必要性。

【关键词】阿尔茨海默病；诊断标准；生物标志物
【中图分类号】R741.04 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-17

Introduction to the recent international diagnostic criteria for Alzheimer's disease

Liang Bin[1], *Yuan Fang*[2]

(*1. Department of Neurology, Qilu Hospital, Shandong University*;
2. Department of Health, Qilu Hospital (Qingdao), Shandong University)

【Abstract】The recent authoritative international diagnostic criteria included the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) diagnostics criterion published in 2011 and a new AD research diagnostic criterion (IWG-2) in 2014 launched by the International Working Group (IWG). Both the two diagnostic criteria considered that AD was a continuous process, and the diagnostic criteria could be covered in the whole process of the Alzheimer's disease from asymptomatic period to the late disease. So both the two diagnostic criteria had a lot in common, such as the recognition of the role of biomarkers in the diagnosis process, the existence of clinically asymptomatic stage while the biomarkers in positive. But the focus and details of the AD dementia diagnostic criteria are different in the two diagnostic criteria, and each had its own limitations and the need to update it in real time with the rapid development of the cognitive field.

【Key words】Alzheimer's disease; diagnostic criteria; biomarkers

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）的发病机制十分复杂，影响疾病诊断的准确性。半个世纪以来，随着 AD 临床和病理研究的深入，人们对 AD 的认知有了飞速的发展。现有的 AD 痴呆诊断标准渐显不足。比如 1983 年美国国家神经病及语言障碍和卒中研究所（National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke，NINCDS）-阿尔茨海默病及相关疾病学会（Alzheimer's Disease and Related Disorders Association，ADRD）发布的"NINCDS-ADRDA"临床诊断标准并没有将 AD 视为一个连续的病理生理过程，也没有 AD 相关生物标志物及遗传信息，甚至痴呆类型和临床表现都很不清晰[1]。在影像学、辅助检查、临床特点和病理机制等方面经过了一步步研究进展，AD 痴呆诊断的特异度和灵敏度都得到了提高，因此现有诊断标准也需要作出更新变化。

国际上新近的较权威的诊断标准有：2011 年美国国家衰老研究所（National Institute of Aging，NIA）和阿尔茨海默病学会（Alzheimer's Association，AA）发布的诊断标准（简称NIA-AA 诊断标准）[1]，以及 2014 年国际工作组（International Working Group，IWG）推出的 IWG-2 研究用诊断标准[2]。NIA-AA 和 IWG-2 诊断标准更好地定义了 AD 的临床表型，并将生物标记物整合于诊断流程中且覆盖了疾病的全程。其中 NIA-AA 诊断标准把 AD 分为 3 个阶段，即无症状临床前 AD 阶段、痴呆前有症状阶段以及痴呆阶段，因此制定了 AD 的 3 个标准，即 AD 所致痴呆标准、AD 所致轻度认知损害标准以及一个为研究目的定义的临床前 AD 标准[3]。而 IWG-2 诊断标准则致力于优化诊断流程，并且放宽了临床核心标准，即把具挑战性的不典型和混合型 AD 的表型特征包含在内[4]。两者最大的区别在于 NIA-AA 诊断标准更侧重于临床诊断，

作者介绍：梁 兵，博士、副主任医师，已完成国家自然基金青年项目 1 项及省市级项目各 1 项，现主持山东省科技重点研发项目 1 项，以第一作者和通信作者身份发表多篇学术论文。Email：bingliangbin@163.com。

基金项目：山东大学齐鲁医院（青岛）科研启动基金资助项目（编号：QDKY2015QN03、QDKY2015LH02）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1127.014.html（2017-05-16）

而 IWG-2 诊断标准更强调生物标志物的作用，因此更适合临床研究时应用。由于两者内容较多，且因为着眼点不同，比较起来非常繁琐，加之已有不同版本的的解读[5]，故本文将浅析两者 AD 痴呆诊断标准的异同。

1 NIA-AA 的 AD 痴呆诊断标准

NIA-AA 诊断标准提出了 AD 痴呆临床核心标准和研究标准。AD 痴呆核心标准关注记忆表现和非记忆表现两方面的特征，主要通过医生询问知情者以及客观认知功能检查来判断是否存在或正在发生痴呆，所以生物标志物对诊断 AD 有帮助但不是必需的，属于临床诊断，因此在 CSF 和 PET 还不普及的中国医院更加实用。其 AD 痴呆研究标准则纳入生物标志物，并对如何使用生物标记物以增加临床诊断的可靠性进行了说明。

NIA-AA 诊断标准中的 AD 痴呆的核心临床诊断标准：其核心内容就是要诊断 AD 所致痴呆，那先要判定该患者符合痴呆诊断标准，然后再来分析是不是符合 AD 痴呆的特点。首先，明确患者认知功能下降到影响生活及工作的程度，即认知损害至少包括两个以上认知域，并且由客观认知功能检查证实患者为痴呆。然后根据病史采集以及认知功能评估结果来分析 AD 痴呆的可能性，包括很可能的 AD（probable AD）痴呆和可能的 AD（possible AD）痴呆。若纳入生物标志物证据，则可以诊断为有 AD 病理生理过程证据的很可能或可能 AD 痴呆，适于研究用途。NIA-AA 诊断标准中的 AD 生物标记物分为两大类：第一类，脑内 Aβ 沉积相关的生物标记物。第二类，下游神经元变性或受损相关的生物标记物，主要有以下 3 种：脑脊液中的 tau；颞顶叶皮质 18 氟脱氧葡萄糖（18fluorodeoxyglucose，FDG）摄取下降；结构性 MRI 影像上表现出的颞叶以及内侧顶叶不成比例的萎缩。

其中很可能的 AD 痴呆需要符合以下特点：

（1）隐匿起病。（2）有明确的认知功能恶化史；（3）在询问病史和体检中发现的早期和最显著的认知损害属于遗忘表现或非遗忘表现（如语言障碍或视空间障碍或执行功能障碍）中的 1 种，以及至少 1 项其他认知功能缺损的证据；（4）同时要排除出现以下证据：严重的脑血管病、路易体痴呆、额颞叶痴呆、原发性进行性语义型失语以及有其他活动性神经疾病并发症等证据。若很可能的 AD 痴呆伴有 AD 病理生理过程的证据，可根据生物标记物的检测结果将其分为以下 3 类：明确的阳性（核心诊断标准与 AD 相关生物标志物均阳性）、明确的阴性（核心诊断标准与 AD 相关生物标志物均阴性）以及不确定（核心诊断标准与 AD 相关生物标志物有 1 项阳性）。

可能 AD 痴呆的核心临床诊断标准：

（1）非典型病程：患者符合 AD 痴呆核心临床诊断标准，但认知缺损是突然发作的，或者客观认知功能的进行性下降的特征不明显。（2）或者具有混合性病因痴呆的表现：患者符合 AD 痴呆的核心临床诊断标准，但伴随脑血管疾病或具有路易体痴呆的特点，或有其他活动性神经疾病并发症产生严重认知影响的证据。研究标准中可能的 AD 痴呆需要两类生物标记物必须都是阳性、临床表现为非典型 AD 痴呆的患者才符合可能 AD 的诊断标准。

NIA-AA 的 AD 痴呆诊断标准可以被无法进行先进的影像学检查以及脑脊液测量的基层医务人员使用，也可以用于研究或临床试验被研究者所使用。因此，NIA-AA 诊断标准具有良好的临床实用性。

2 IWG-2 典型 AD 研究用诊断标准

IWG-2 研究用诊断标准提出新的先进性建议，从而对之前的诊断框架进行改善，提供了一种更为简单的诊断流程。这个简化的诊断流程要求所有的诊断标准必须获得 AD 的病理生理学在体证据的支持。IWG-2 选择 AD 特异的生物标记物作为诊断标记物，并且进行了清楚的作用分类：脑脊液生物标记物合用才可以用以诊断，加强了淀粉样 PET 和家族性 AD 基因突变（PSEN1、PSEN2 及 APP）的作用，两者单用就可以。所以 IWG-2 诊断给出的生物标记物有 3 个：（1）脑脊液 Aβ42 水平降低并且总 tau 或 p-tau 水平增加；（2）淀粉样 PET 示踪剂滞留增加；（3）AD 常染色体显性突变（PSEN1、PSEN2 或 APP 基因突变）的存在。

典型 AD 的 IWG-2 诊断标准：

患者存在典型情景记忆损害，如早期及显著情景记忆障碍，同时存在至少 1 个上述生物标志物阳性，那就可以诊断为典型 AD。典型 AD 排除标准（补充检查：如血检、脑 MRI 以排除其他导致认知紊乱或痴呆的疾病，或伴发病症），以及其他足以出现记忆及相关症状的严重疾病。

因此 IWG-2 研究用诊断标准 AD 痴呆的诊断得以简化，只需通过 AD 临床表型（典型/非典型），加上同 AD 病理相一致的病理生理生物标志物即可诊断。另外，诊断标准建议 AD 的下游标志物，如 MRI 的脑萎缩或者脱氧葡萄糖 PET 的葡萄糖低代谢等 AD 的定位性标志物只是被推荐用来评估疾病分段和进展。

整体来讲，NIA-AA 标准与 IWG-2 标准有以下几点不同：（1）NIA-AA 标准提出 3 个不同阶段，不同疾病阶段有不同的诊断标准，而 IWG-2 标准各阶段 AD 都是用一个诊断标准；（2）NIA-AA 标准将有生物标志物 Aβ 积聚的无症状者诊断为 AD，但 IWG-2 标准却认为是 AD 的风险状态；（3）NIA-AA 标准的优点在于无法获得生物标记物时仍然可用，具有良好的临床实用性；而 IWG-2 标准在可获得生物标记物（如脑脊液测量、基因检测以及先进的影像学检查）的前提下更适用于临床试验和临床诊断。

总之，两个标准都有各自的优缺点，建议继续改进诊断框架，使 AD 的诊断变得简单。可以预见到此领域还将继续快速进展，日后将会建立更好的诊断标准来指导 AD 的诊疗。

参 考 文 献

[1] McKhann GM，Knopman DS，Chertkow H，et al. 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]. Alzheimer's Dement，2011，7(3)：263-269.

[2] Dubois B，Feldman HH，Jacova C，et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease：the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol，2014，13(6)：614-629.

[3] McKhann GM，Knopman DS，Chertkow H，et al. 贾建平，陆 璐，张逸驰，等译. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组：阿尔茨海默病痴呆诊断标准的推荐[J]. 中华神经科杂志，2012，45(5)：352-355.

[4] 陈 刚，曹雯炜，俞 羚，等翻译. 李焰生校对. 最新 AD 研究用诊断标准：IWG-2 标准[J]. 神经病学与神经康复学杂志，2014，11(3)：133-143.

[5] 田金洲，时 晶，张学凯，等. 2011 年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读[J]. 中国医学前沿杂志，2011，3(4)：91-100.

（责任编辑：冉明会）