DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001268



痴呆概念与诊断的进步

纪 勇，相 蕾

（天津市痴呆研究所/天津市环湖医院神经内科，天津 300060）

【摘 要】本文回顾了痴呆的研究历史，介绍了痴呆概念和诊断的进步，尤其重点说明了阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）诊断标准的更新以及分子影像学的发展在 AD 早期诊断中的作用。

【关键词】痴呆；阿尔茨海默病；认知障碍

【中图分类号】R742 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-10

Advances in concepts and diagnosis of dementia

Ji Yong, Xiang Lei

(*Department of Neurology, Tianjin Dementia Institute, Tianjin Huanhu Hospital*)

【Abstract】This paper reviews the history of dementia and advances in diagnosis. Particular emphasis is the update of diagnostic criteria for Alzheimer's disease, in which molecular imaging plays a crucial role.

【Key words】dementia; Alzheimer's disease; cognitive disorder

痴呆的英语为 dementia，德语为 demenz，法语是 demence，是认知障碍（cognitive disorders）的一种，是指认知发育正常的个体出现不可逆转的认知功能减退，也称为衰老（senility）[1]，是指发育正常的个体因为脑神经器质性病变导致的认知功能减退，而其相对应的是先天发育不良造成的智能障碍（intellectual disability）。

痴呆的概念最早要追溯到公元前 2000 年，是由古埃及医生首先提出的。我国传统中医学对痴呆的描述也由来已久，“呆病”、“善忘”、“癫证”、“狂证”、“文痴”、“郁证”等都是该病的范畴。明朝张景岳（1563—1640）在《景岳全书·杂证谟》[2]中描述道“痴呆症，凡平素无痰，而或以郁结……”等，首次较为详细地论述了痴呆的病因病机和治理方药。清朝王清任（1768—1831）在其所著的《医林改错》[3]中提出了“灵机记性不在心在脑”，对意识和思维活动的认识从以前的由心所主转变到由脑所主；还提出了“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……”等观念，首次将痴呆的病因归于脑功能障碍。

现代医学对痴呆的描述最早见于法语。1801 年，法国菲利普·皮内尔（Philippe Pinel，1745—1826）博士描述了一名34岁的女性患者，表现出与其他患者不同的特殊症状，比如对日常用品如梳子、刀或叉等忘记了如何使用，丧失语言能力，记忆力严重减退，行走困难。皮内尔将这名患者的疾病命名为“demence”，意思是脑功能不连贯。该患者最终死亡，皮内尔对其进行了尸检，发现此患者的脑“充满了液体，显著萎缩”（鉴于皮内尔时代还没有显微镜等技术的限制，并无详细的病理报告），这与后来的阿尔茨海默医生所描述的阿尔茨海默病的脑病理类似。

痴呆也可以出现在其他动物个体上，如猫和犬类。在人类，狭义的痴呆指后天的认知减低状态，医学上广义的痴呆是指有记忆、定向认知障碍和人格改变等综合征。认知是机体认识和获取知识的智能加工过程，涉及学习、记忆、语言、思维、精神、情感等一系列随意、心理和社会行为。认知障碍指与上述学习记忆以及思维判断有关的大脑高级智能加工过程出现异常，从而引起严重学习、记忆障碍，同时伴有失语、失用、失认或失行等改变的病理过程，一般包括谵妄、痴呆和健忘等。认知障碍又属于精神疾患（mental disorder）的范

作者介绍：纪 勇，博士，主任医师、教授。天津市环湖医院（脑系科中心医院）神经内科主任、天津市痴呆研究所所长、天津市脑卒中和神经变性疾病重点实验室副主任，学科带头人。中国微循环学会神经变性专业委员会副主任委员、中国老年保健医学研究会老年认知心理疾病分会副主任委员、中国老年保健医学研究会抗衰老分会副主任委员、中国老年医学会神经分会常委、中华医学会神经内科学会痴呆与认知障碍学组委员、中国医师协会痴呆与认知障碍学组委员、卫生部卒中防治委员会专家。曾在 *Blood*、*Stroke*、*Neuroscience* 等杂志发表论文 100 多篇，其中近三年以第一或通讯作者发表论文 50 多篇。Email：jiyongusa@126.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1128.018.html（2017-05-16）

畴，精神疾患主要是一组以表现在行为、心理活动上的紊乱为主的神经系统疾病。近年来随着正常颅压脑积水等治疗的进步，原来定义的“不可逆转”的概念也逐渐被淡化。

在日本，超过一半的普通民众对于痴呆一词不舒服，觉得有歧视感等，所以 2004 年日本厚生省正式更名为认知症。在非汉字国家（如欧美）对于痴呆的称谓一直没有较大争论，只有 2013 年美国精神障碍诊断与统计手册（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，DSM）对于 dementia（痴呆）进行了修订[1]，主要是为了诊断的准确性而制定修改的。DSM-5 对于过去认知疾患的分类作了重大改变，除了将 dementia 诊断包含在 major neurocognitive disorder（认知障碍）之中，新增了 minor neurocognitive disorder（轻度认知障碍症）这项诊断分类。简单来说，DSM-5 最初以是否影响日常生活能力，将 neurocognitive disorder（NCD）分类为 major 及 minor 两类，以后再依据严重程度分别对其分为轻度、中度和重度，以提高诊断的精密性。

过去的轻度认知功能障碍是指伴随老化而出现的正常认知减退，比如提出 age-associated memory impairment 或 age-related cognitive decline 等，但同时也有学者视其已达病理程度，如 amnestic mild cognitive impairment、cognitive impairment non-demented 等。而疾病分类系统如 ICD-10 也提出 mild cognitive disorder，DSM-4 提出 mild neurocognitive disorder，列入未来可能发展的诊断概念。随着研究的不断深入，特别是 Petersen 等[4]于 1999 年首先提出的 MCI 临床诊断标准以来，轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）目前被认为是一种认知障碍综合征，是介于正常衰老和痴呆之间的中间状态。存在轻度认知功能减退的患者与教育程度及年龄相匹配的正常老人相比，其日常生活能力不受影响。轻度认知障碍在临床表现和病因等方面存在广泛的异质性，并非单一疾病，而是一种临床综合征。MCI 的核心症状是认知功能的减退，临床表现可以累及记忆力、执行功能、语言、计算力、运用、视空间结构技能等 1 项或 1 项以上，根据病因或受损部位的不同，出现相应的临床症状。临床上 MCI 有 4 个亚型[5]：遗忘型轻度认知损害（amnestic mild cognitive impairment，aMCI）包括①单认知域遗忘型和②多认知域遗忘型，这两类进展为痴呆的风险高，上述 Petersen 的 MCI 诊断标准实际上就是代表遗忘型的特征；还有非遗忘型轻度认知损害（nonamnestic mild cognitive impairment，naMCI）包括③单认知域非遗忘型和④多认知域非遗忘型。后两类不仅认知损害非常轻，而且转归也与第一类不同，有的保持稳定甚至转归正常，有的可能进展为不同类型的痴呆。这也反映了 MCI 的异质性，病因学不同，预后有不稳定性。

痴呆的主要类型是老年痴呆即阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD），虽然在不同国家和地区所占比例不尽相同，但都均占多数，一般为 50%~70%。其他的主要痴呆类型包括血管性痴呆（25%）、路易体痴呆（约占 15%）和部分额颞叶痴呆；其他少见的包括正常颅压脑积水、神经梅毒、帕金森痴呆和克-雅病等[6-7]。

阿尔茨海默是德国的精神神经病学专家，1901 年他在法兰克福精神病院接诊了一位有着奇怪行为表现的 51 岁女性患者。这位患者叫 Auguste 夫人，症状表现为短期记忆的丧失，通过时间长达将近 5 年的随访观察治疗，症状仍然继续加重，其病情一直困扰着阿尔茨海默医生。直到 1906 年 4 月 Auguste 夫人病逝，阿尔茨海默将患者的病历和脑组织标本送到慕尼黑克雷佩林实验室进行病理性检查，检查发现此患者脑组织有老年斑沉积和神经原纤维结。于是 1906 年 11 月阿尔茨海默在慕尼黑举办的精神病年会上首次报告了这一病症，详细介绍老年痴呆症的临床症状和病理学表现[8]。克雷珀林（Emil Kraepelin，1856—1926）是德国著名的精神病学家，是现代精神病学的创始人。由于德语是当时自然科学尤其是心理学的共同语言，因此克雷珀林对阿尔茨海默病的命名和介绍迅速被全世界所接受，也使阿尔茨海默医生很快出名。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。

在阿尔茨海默医生报告了第 1 例 AD 以后，世界各地陆续有越来越多的 AD 病例报道，但直到 20 世纪 80 年代以后才发现 amyloid beta（Aβ）的氨基酸系列，明确了 Aβ 是构成老年斑的主要成分。1991 年报道了 APP 基因突变导致家族性的 AD[9]，1995 年加拿大的研究小组发现了早老素 1 基因突变的家系[10]，同年美国的科学家发现了早老素 2 基因突变的家系[11]。1993 年美国杜克大学神经内科的科学家报道了载脂蛋白 E4 基因是 AD 的重要遗传性危险因素[12]。

一直以来，人们认为脑血管性痴呆占痴呆患者的多数，直到 1976 年美国的神经病理学家 Robert Katzman（1925—2008）[13]通过流行病学调查，发现 AD 是最普遍的痴呆症类型，且占绝对多数，才把世界的痴呆研究重点转移到 AD 上。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 AD 的临床诊断标准，这些标准在全世界广泛应用，并一直沿用近 30年。2007 年国际工作组织（IWE）将生物标志物引入，提出了 AD 科研诊断标准，并于 2010 年进行了部分修订，该标准整合了临床表型和生物标志物，全面覆盖疾病的各个时期。2011 年 4 月 19 日，美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病学会（NIA-AA）发布了AD 新的临床诊断指南，该指南简称 NIA-AA，是专家组基于 1984 年版阿尔茨海默病诊断标准的修订，标准中保留了1984 年版中“很可能（probable）阿尔茨海默痴呆”诊断的基本框架，同时汲取既往 27 年的临床应用经验，并将生物学标志和影像学纳入诊断标准中，该标准的重要突破是将阿尔茨海默病列为包括临床前期、轻度认知损害、痴呆在内的连续疾病过程。2014 年国际工作组（IWE）进一步修订完善推出了最新的 AD 诊断标准，这一诊断标准中简单明了之处在于在疾病的临床阶段和临床前阶段都共用一致的诊断标准，将临床表型分为典型、非典型和混合型。但该标准极其依赖病理生理标志物，包括脑脊液 Aβ1-42 水平的下降、T-tau 或 P-tau 蛋白

水平的上升，淀粉样 PET 示踪迹滞留增加等。AD 的主要临床诊断标准仍然是阿尔茨海默病诊断的基础，而生物学标志和影像学将更为广泛的应用以增加诊断的特异性。

一直以来，影像学在 AD 研究的中都发挥着重要作用，通过颅脑 CT 或核磁共振检查初步排除其他病因和类型的痴呆。近来，随着功能影像包括功能磁共振和正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography，PET）技术的研究发展，发现了 AD 患者的一些特征改变。AD 患者进行氟脱氧葡萄糖、淀粉样蛋白和 tau 蛋白等 PET 分子影像可发现脑组织特征性代谢改变，甚至在疾病的临床前期即有改变，是 AD 早期诊断和鉴别诊断的重要工具，有助于进一步揭示 AD 的病理机制，也是观察疗效的客观指标。淀粉样蛋白 PET 影像能显示出脑内淀粉样蛋白的负荷量，相当于老年斑在活体的检测，通过无创的方法反映出 AD 早期的特征性的病理改变。目前国内对淀粉样蛋白 PET 影像的研究资料不多，但一般认为与疾病的严重性不相关，而 tau 蛋白 PET 影像可能与病变的严重程度相关，有待于大规模的研究证实。

AD 的病理和病因仍是一个未知的领域，最近的研究提出了更多的挑战，以现存的理论基础、病理病因和诊断标准的认知，需要更多的思考。神经纤维缠结和老年斑是 AD 的重要病理学特征，也是 AD 神经病理诊断的必要条件。Jr 等[15]根据分子影像的老年斑，tau 蛋白的有无[amyloid-β(A)，neurofibrillary tangles(T)，阳性和阴性]，头颅核磁影像的神经变性萎缩[neurodegeneration(N)，有无]对临床中认知功能正常者，诊断轻度认知功能障碍和 AD 的结果进行了分析、归纳和总结，提出了一个新的分类体系即 ATN 系统。ATN 系统目前只是一个描述性的分类方案，而不是一个诊断标准，它不包括认知状态（但将来可能被加入）。这个系统可以更好地描述人早期疑似 AD 而还没有 AD 病理学改变的个体（表 1[14]）。

表 1 AD 的分类系统

Tab.1 Refining AD Classification

A/T/N评分	NIA-AA分类
A-/T-/N-	痴呆，不可能归因于 AD
A+/T-/N-	中间可能性的；基于临床标准的很可能 AD 痴呆
A+/T+/N-	高度可能性的；很可能 AD 痴呆；基于临床标准
A+/T-/N+	高度可能性的；很可能 AD 痴呆；基于临床标准
A+/T+/N+	病理生理学高度可能 AD
A-/T+/N-	很可能 AD 痴呆；基于临床标准
A-/T-/N+	中间可能性的；基于临床标准的很可能 AD 痴呆
A-/T+/N+	中间可能性的；基于临床标准的很可能 AD 痴呆

注：ATN 系统是根据生物学标志划分痴呆患者，显示出 ATN 系统与 NIA/AA 系统的差异。淀粉样蛋白 β(A)；神经原纤维缠结(T)；神经变性萎缩(N)

分子影像学在 AD 中的应用，可以在 AD 发病前 20 年左右给予提示，结合生物学标记物将增加诊断特异性，可以做到临床前期诊断，从而有助于疾病的早期干预。

参 考 文 献

[1] Kocsis RN. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-V) [J]. International Journal of Offender Therapy & Comparative Criminology, 2013, 57(12): 1546-1548.

[2] 明·张介宾. 景岳全书[M]. 北京：人民卫生出版社，1991：6.

[3] 清·王清任. 医林改错[M]. 北京：人民卫生出版社，1991：11.

[4] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Archives of Neurology, 1999, 56(3): 303-308.

[5] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Archives of Neurology, 2001, 58(12): 1985-1992.

[6] Morris JC. Classification of dementia and Alzheimer's disease[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 1996, 165: 41-50.

[7] Larner AJ. Neurological update: dementia[J]. Journal of neurology, 2014, 261(3): 635-639.

[8] Gurwitz D. Auguste D and Alzheimer's disease[J]. Lancet (London, England), 1997, 350(9073): 298.

[9] Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease[J]. Nature, 1991, 349(6311): 704-706.

[10] Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease[J]. Nature, 1995, 375(6534): 754-760.

[11] Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus[J]. Science, 1995, 269 (5226): 973-977.

[12] Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease[J]. Neurology, 1993, 43(8): 1467-1472.

[13] Katzman R. Editorial: the prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer[J]. Archives of neurology, 1976, 33(4): 217-218.

[14] Jr JC, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers[J]. Neurology, 2016, 87(5): 539-547.

（责任编辑：冉明会）