

• 专题笔谈 •

老年期痴呆的诊治与研究

老年性痴呆的诊断

首都医学院宣武医院(北京 100053)

孟家眉

诊断老年性痴呆(阿尔采默病, AD)要解决两个问题:肯定痴呆的存在和排除其他原因的痴呆。由于本病迄今还没有客观实验室的确诊指标,即使根据同样的诊断标准,也常出现掌握不一致的情况。

一、确定有无痴呆。现在国内外都一致按美国的DSM-Ⅲ的标准来诊断痴呆的。这个标准的基本要求有两点:(1)痴呆应是全面的皮层的高级功能的障碍,即除记忆障碍之外,在抽象思维能力、判断、其他高级皮层功能障碍和人格四项中,至少有一项障碍。(2)这种智力减退影响了患者的社会及职业活动。

解决第一个问题靠智力筛选量表,国内普遍应用的是稍加修改以符合国情的美国的简短精神状态检查(MMSE)或日本的长谷川量表(HDS)。前者的设计比较全面,后者比较集中于测查记忆功能。我们在同一人群中对比测试,发现MMSE比HDS敏感,记分简单,较好掌握,也较易发现记忆之外的高级神经功能障碍。这两个量表的原设计者都只确定了一个划界分值,但大家都公认,检测积分很受文化程度的影响,文盲者得分低。我们在大组健康老人的研究中发现,不仅文盲得分低于非文盲,中学文化程度的也比小学的高,故我们建议用MMSE测查时应按文化程度设不同的划界分,文盲低于或等于17分为痴呆,小学、中学、大学分别以低于或等于20、22、23分为痴呆。

第二个标准就更难于统一,我们在实际工作中用Blessed行为量表来评价老人的社会生活能力。这个量表从基本生活活动能力、日常生活习惯和个性行为的改变三个方面共20个问题作评分记录,大于4分者符合痴呆。这是靠详细询问家属获得老人在日常行为中改变的资料,使“影响社会职业活动”具体化、量化。

国内目前人群研究报告的痴呆患病率,在0.5%~5.75%,差异很大,恐主要是对上述两项基本要求的掌握标准不同之故。事实上同时符合这两项基本要求的是中度痴呆,轻度痴呆的诊断更不好解决。不少学者承认正常的高龄老人有所谓的良性记忆障碍,记

忆能力比年轻时减退25%,但不影响其他高级神经功能。我们在正常参与社会职业活动的老人中发现的筛选量表积分低的老人,进一步用扩充痴呆量表(EDS)检查,发现也都有记忆功能以外的其他障碍。所谓良性记忆障碍和轻度痴呆之间如何分辨,似还待解决。目前恐只好诊断为疑似轻度痴呆,注意密切观察。

二、是不是老年性痴呆?排除忧郁症和几个老年脑退行性疾病的困难不大。国内报告,痴呆人群中AD和多梗塞性痴呆(MID)的比例差别很大。这两种加起来占90%的病因诊断也有些分辨上的困难。

区别AD和MID,通常都是用哈钦斯基缺血积分。这是一个包括13项特征、最高分是18分的量表, ≥ 7 分是MID; ≤ 4 分是AD;中间的积分不定。这个量表后来出现了几个修订本,大都简化了痴呆的表现特征,加进了CT所见的梗塞灶。CT一次能见到两个梗塞灶的病人,如再有轻瘫或高血压史,就很易满足修订本的MID的积分。也有进一步简单化,把痴呆患者CT见到2个以上梗塞灶的都算MID。这样就很可能把一部份AD也划进去了。另一个问题是CT检查见到的脑室周围白质的低密度区(PVLD),即侧脑室的戴帽或带框现象,有些人认为这是皮质下硬化性白质脑病的特征性表现。有的报告即据此诊断皮质下硬化性白质脑病(Binswanger病, BD),不论患者的痴呆或其他神经功能缺损的表现如何,甚至也不管患者有无痴呆。这就可能把另一些AD算进了MID。

我们自己的临床经验是,多发性脑梗塞出现痴呆者大多属于下述情况:(1)多次脑梗塞涉及双侧半球,累积坏死灶的体积大,接近50cm³。(2)皮层分水岭区的大片梗塞。(3)多发性底节区的腔隙性脑梗塞或称为腔隙状态。我们积累的237例CT见到2个及以上梗塞灶的患者,只有30%调查量表分低于正常。至于脑室周围低密度区则并非特征性表现,AD有,甚至正常高龄者也有,MID也很常见。

提示AD的重要依据是痴呆的发病缓慢,逐渐进行性加重,早期即有记忆障碍和人格改变的全痴呆,一般没有突然的加重或缓解。其他实验室检查可作为参考指标,如95%的病例有脑电图自发节律的进行性消失;50~80%的病例有事件相关长潜伏期诱发电位P波的潜伏期延长;CT见到的脑室扩大和广泛皮质萎缩;脑血流量普遍减少;脑脊液的乙酰胆碱脂酶

和乳酸脱氢酶降低等。疑似AD的患者如CT见到脑室周围低密度区或几个小梗塞灶都不足以否定AD的诊断。

确立AD的诊断要靠排除MID和BD。如痴呆发生突然,以后阶梯式的好转、加重,又有局灶体征、CT的多灶,应诊断MID。如痴呆呈亚急性病程、有神经功能缺损体征,CT见及PVLD和小灶,就符合比较少见的BD。符合上述AD的特征,却又有明显的脑梗塞灶而无法排除MID或BD时,目前可考虑混合性痴呆的诊断,以留待进一步研究。

老年期痴呆的实验研究

上海中医学院(上海 200032)

赵伟康

老年性痴呆(Alzheimer氏病,AD)约占老年期痴呆的50%以上。据报道美国现有400万AD患者,我国有300万,日本99.4万,随着社会老龄化有明显增高趋势,因之,对老年期痴呆的研究主要集中在AD。

目前认为AD的病理变化是多方面的。组织学研究表明患者大脑皮层和皮层下的上行胆碱能神经元和大脑皮层大锥体细胞变性,其特征性变化包括:(1)由变性的神经突起和淀粉样蛋白质构成衰老斑;(2)有淀粉样蛋白沉积在大脑血管壁;(3)皮层神经元纤维缠结。分析结果提示从AD患者脑膜血管分离到的 β 淀粉样蛋白和从衰老斑中提纯的A β 淀粉样蛋白组成基本一致。 β 蛋白质前体至少有三种(App695, App770, App751); β 淀粉样蛋白是一种重要的神经毒,其作用可以为P物质所阻断。电镜观察表明,神经元纤维缠结为配对螺旋纤维(PHF),主要成分为磷酸 γ 蛋白且有泛肽存在。

神经生化研究表明:(1)乙酰胆碱(Ach)和单胺类等神经递质及相应受体均有不同程度改变,具体表现在:①AD患者大脑皮层、海马Ach及其代谢酶CAT和AchE均明显降低;在神经元损伤区M受体数减少;大脑皮层N受体数目减少;②AD患者大脑皮层5-HT和5-HIAA均降低;③脑DA、HVA、多巴胺- β -羟化酶活性,以及尾核和纹状体D₂受体数均下降;④大脑皮层NE及海马 β_1 受体数目下降;⑤前脑GABA及谷氨酸脱氢酶活性下降。(2)神经肽变化:以生长抑素降低最明显;视丘下部、颞叶、额叶等处CRF下降;苍白球加压素降低;催产素升高,神经紧张素降低。(3)神经节苷脂和神经生长因子改变:AD患者脑颞叶神经节苷脂降低;额叶、海马神经节苷脂下降;神经生长因

子(NGF)活性降低。

1990年Ladislav等还提出由超氧化物和H₂O₂等产生的 $\cdot$ OH自由基对AD患者脑组织进行性退化起重要作用。先天性基因异常导致自由基代谢异常,可产生内源性神经毒;脑内神经递质5-HT、DA也可与自由基反应产生内源性神经毒参与AD发病。

AD的病因目前仍未明确,研究较多的是遗传说,其依据是AD患者亲属发病率为同年龄组普遍人群的4.3倍;AD患者与HLA A₂、B₁₅、B₁₈、CW₃有相关性;AD基因在染色体21长臂,接近基因标记D21S16和D21S1/11,与发生AD的Down's综合病患者相关; β 蛋白基因也在同一位点,可能 β 蛋白基因就是发生AD的基因。近年来还发现3例AD患者脑中海马有直径150nm病毒样颗粒,为慢性病毒感染说提供了旁证;此外还有铝中毒学说,锌缺失说,和免疫缺陷说等。

根据AD的病理生理机理研究设计了各种AD模型。常用的有电解损毁动物大脑基底核模型和由胆碱能神经毒AF64A或M受体拮抗剂东莨菪碱造成的化学损毁模型。考虑到AD的病因未明,因之也有直接应用低温保存AD尸体脑组织来研究防治AD药物的药效。1991年美国、西德三个实验室同时用基因工程制造AD模型获得成功。他们分别用淀粉样蛋白、App及AppC端108个氨基酸组成的多肽基因编码注入小鼠受精卵,然后移植到子宫,出生的小鼠有淀粉样蛋白沉积于大脑皮层和海马区,其脑组织病理变化与AD相同。这对弄清 β 淀粉样蛋白沉积与神经元损伤的因果关系,阐明AD病因可能有重要的推动作用,在研制AD模型方面是一个突破性进展。

我院曾用调理心肾法治疗80例AD患者初步取得满意疗效;观察“调心方”、“补肾方”对单侧电解损毁大鼠大脑基底核造成的“痴呆”模型的作用表明,上述方药能提高模型动物降低的大脑皮层和海马M受体和 α_1 受体以及小脑GABA受体R_T值;提高脑GSH水平和cAMP/cGMP比值;调心方还有提高模型大鼠降低的大脑皮层CAT活性和NE含量、促进5-HT的合成等作用。因此,用中西医结合方法开展中药防治老年期痴呆的研究有广阔的发展前景。

老年期痴呆的临床治疗

中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

陈可冀

老年期痴呆(senile dementia)包括原发性退化性痴呆,脑血管性痴呆及其他疾病引起的痴呆三大类。