

· 述评 ·

老年性痴呆基础和临床研究进展思考

陈可冀

世界人口正在变老,老化人口的速度为总人口增长速度的 2 倍,80 岁以上高龄老人增长的速度更快,为总人口增长速度的 6 倍。我国现在 60 岁以上老年人为 1.1 亿,到 21 世纪中叶,将达到 4.1 亿,发达国家如美国也不例外,以前预料不到的人口老化的事实已经出现。本世纪初,4% 的美国人年逾 65 岁,现在已上升到 13%;现在的预期寿命(life expectancy)已逾 76 岁,到 2050 年可达 83 岁⁽¹⁾。WHO 估计,今后 20 年中,发展中国家人口老龄化的形势将尤为严峻,到 2020 年,全球 10 余亿以上超过 60 岁的人口,2/3 生活在这些发展中国家⁽²⁾。联合国规定 1999 年为世界老人年(International Year of Older Persons),其主题仍将是“健康的老龄化”(Healthy Aging)。

伴随着人口老化,老年性痴呆即 Alzheimer 病(AD)的发病率也将增长,我国也不能例外,AD 是一种慢性的大脑退行性变性疾病。临床表现为进行性远近记忆力障碍,分析判断能力衰退,情绪改变,行为失常,甚而意识模糊,最后多死于肺炎或尿路感染。本病在西方国家已是导致死亡的第 4 位原因,仅次于心脏病、肿瘤和中风。目前 AD 患者美国有 250~400 万人,全球估计有 1700~2500 万人。AD 这一灾难性疾病可以延续 20 年,因为 AD 的早期或轻度阶段为 9 年,中期或中度阶段为 5 年,严重阶段可以持续 6 年左右,给个人、家庭及社会带来沉重的负担和痛苦。中国关于 AD 患病率似尚乏大系列调查报告,根据一项 11 个城乡的普查材料,60 岁以上老年人中脑血管性痴呆的患病率为 10 万人口之 324,AD 患病率则为 10 万人口之 238,前者略高于后者;若据此估算,我国 AD 患者应不低于 300 万人⁽³⁾。以下就有关问题作一评述:

1 老年性痴呆命名的统一问题

各不同年龄组痴呆原因或种类很多,可有数十种。老年期痴呆或老年人痴呆至少可分为 4 种,即老年性痴呆(AD),脑血管性痴呆(VD),混合性痴呆(前二者并存)及由全身性疾病引发的老年人痴呆。目前我国各类文献、教科书及专著中对老年性痴呆的命名很不

一致,包括老年性痴呆,老年痴呆症,原发性变性痴呆,阿茨海默病,阿尔采末病,老年期阿尔茨海默病,老年期痴呆综合征等,不一而足,虽然病理认识一致,但似不利于国内外学术交流,应讨论统一。

2 AD 首例病历的发现及问题

AD 是以德国 Alois Alzheimer 名字命名的一种病。Alzheimer 医生根据 1901 年对德国法兰克福医院一位 51 岁名叫 Auguste D 的女患者的观察,首先描述其临床表现及病理改变,并于 1906 年在德国 Tübingen 精神病学会议上作首例报告,其短文刊于 1907 年。1910 年由其同事、慕尼黑皇家精神病院院长 Emil Kraepelin 以其名字命名称 Alzheimer 病载入其所编著的当时很有影响的精神病学教科书中。最近,由于丢失多年的病历被意外地重新发现,注意到尸检除有脑萎缩、脑组织布满神经纤维缠结(NFT)及老年斑块(SP)外,同时发现脑小血管普遍存在动脉粥样硬化(AS)改变,而后者是今日排除 AD 诊断的一个重要指标。一些专家认为需要重新下一个正确判断⁽⁴⁾。

3 痴呆患病率调查应用不同量表结果悬殊的问题

最近,芬兰赫尔辛基大学神经科记忆研究室和英国、加拿大精神病学家、流行病学家及统计学家合作对 1879 例 ≥65 岁的老年人纳入加拿大健康与老化研究项目(Canadian Study of Health and Aging,简称 CSHA),应用 6 种不同量表系统对痴呆患病率进行比较研究,其结果:ICD-10(WHO's International Classification of Diseases, 10th revision)标准为 3.1%;DSM-III(The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition)为 29.1%;另 4 种标准 DSM-III-R、DSM-IV、ICD-9 及 CAMDEX(Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly)分别为 17.3%、13.7%、5.0% 及 4.9%。认为这不仅是医疗研究上的严重分歧问题,对于老年人驾车、书写遗嘱及处理财务,都会带来麻烦,应当引起重视。该文新近发表于 NEJM⁽⁵⁾。当然,本研究并非专指 AD,其中也包括 VD 等,但十分值得我国学者进行流行病学调研时注意。据我所知,1989 年中华神经精神科学会有过中国精神病诊断标准及其修订版(CCMD),现在大家认识如何?中国应

当考虑有适合自己国情的严谨实用而又不局限的量表。

4 发病机理研究问题

AD 患者大脑的重要改变表现为脑萎缩, 中枢神经区域神经元和神经突触戏剧性的明显减少或消失, 这种改变在与高有序认知能力相关区域如海马及相关皮质部位尤为明显。大量 NFT 及 SP 的存在是其特征; 前者由处于超磷酸化状态的微管相关 tau 蛋白组成的双螺旋纤维丝 (paired helical filaments, PHF) 组成存在于神经元, 后者存在于细胞外基质部分。许多神经递质水平明显下降 (乙酰胆碱耗竭, 5-HT、NE、dopamine、P 物质等减少)。脑内 β -淀粉蛋白 ($A\beta$) 大量沉积, 现尚不清楚到底这是神经元丢失之因还是果? 更不清楚作为淀粉蛋白前体 (amyloid protein precursor, APP) 的大片段的 $A\beta$ 如何导致不溶解性聚集进程? 如果家族性 AD 是 APP 基因变异所致, 又如何解释大多数散发性 AD 的 $A\beta$ 沉积的分子代谢机理?

在复杂的 AD 病因学研究中, 增龄性改变及遗传因素二者比较明确。家族性 AD 呈常染色体显性遗传, 族谱分析存在异质性, 至少有 4 个位点 [位于第 1、14、19、21 号染色体上; EOAD (早老性痴呆) 在 1、14、21 上, LOAD (迟发性痴呆) 在 19 上]。apoE₄ 基因位于第 19 号染色体上, 具有多态性, 常见的与 AD 有影响的有 3 种等位基因, 其中两种对维护 tau 蛋白稳定性有帮助, 另一种则是危险因素, 但后者在近 36% AD 中并不具有, 如何看待? 这似乎是一个问题。

1995 年发现的位于第 14 号及第 1 号位染色体的基因分别称早老蛋白-1 及 2 (Presenilin-1 及 2, PS-1, PS-2), 前者 EOAD 中 70%~80% 由此突变所致, 多在 40~50 岁。后者与部分家族性 EOAD 有关, 多在 50~60 岁间。

以上几种相关基因的发现是一大进展, 但也有局限性; 似乎是多基因, 基因-基因, 基因-环境, 以及多种因素互为影响的进程。

最近一些学者很注意反应性氧化物质 (ROS) 对促进 $A\beta$ 聚集的影响。另一些认为 AD 脑中存在炎症, 在此过程中, 不同的分子如补体、细胞素及急性阶段的蛋白, 加大了 $A\beta$ 的毒性。

近来还发现 IL-1 和 IL-6 的影响, 前者可缩短培养神经细胞的存活时间, 后者可上调 $A\beta$ 的合成。其他对病毒感染、无机盐如铝、以及对汞、硒及锌的影响; 一些有机物中毒假说, 以及对雌激素的不足的致病作用等, 都有不同观点的讨论^[6]。

5 AD 动物模型研制问题

德国、美国、日本及加拿大均已用基因技术培育出早老年性痴呆小鼠, 近期《Nature》介绍了将早老性痴呆患者体内产生 APP 的基因植入小鼠胚胎, 出生小鼠皮层和海马区有 $A\beta$ 沉积以及此转基因鼠随着增龄记忆力和学习能力较同龄鼠明显减退等特征, 但并不具备全部痴呆症状表现, 当然有局限性。我国天津等一些研究机构引进日本京都大学快速老化小鼠 (senescence accelerated mouse, SAM) 模型, 具备急速老化 (premature aging) 特点, 如脑萎缩、 $A\beta$ 沉积、骨质疏松、白内障、眼底老化、听觉障碍及免疫缺陷等特点, 有研究价值。

其他老年期痴呆模型研制方法包括化学药品如 M 胆碱能受体阻断剂樟柳碱或东莨菪碱诱致智能障碍; 小鼠长时间吸入臭氧 (O_3) 致脑衰竭; D-半乳糖致脑衰竭; 电刺激动物海马区; 以及自身免疫性痴呆模型等, 均有较多开展, 但均与 AD 致病机理不一致或不尽一致。

实验观察指标已采用的有学习记忆能力测定、神经递质和神经肽水平、脑重量及代谢情况以及对神经生长因子和氧自由基代谢的影响等, 但尚不够深入。

6 AD 的诊断问题

美国神经系统传染性疾病及卒中研究所 (NICDS) 及老年性痴呆及其相关性疾病协会 (ADRDA) 标准规定根据症状、量表及神经影像学所见, 只能诊断为“可能为老年性痴呆”, 确认则有赖于脑组织活检。这在我国较难被患者及家属接受, 早期诊断 AD 存在更多困难。

AD 病理诊断指标比较明确: (1) < 60 岁痴呆者, 脑活检组织中应有大量 SP (≥ 15 个/10 个低倍视野) 和 NFT; (2) > 70 岁痴呆者, 脑组织中仅见 SP, 而无 NFT 者, 其 SP 必须甚多; (3) 脑组织中仅有 NFT 者, 只符合拳击性痴呆诊断, 不诊断痴呆; (4) 痴呆脑组织中无 SP 或 NFT 者, 应考虑其他原因^[9]。

目前美国已开展双标免疫组化法以检出 NFT; 立体异构生物学技术计算出神经元数目及 tau 数量。我国有些单位开展了脑脊液中测定磷酸化神经纤维丝 (phosphorylated neurofilament, PNF)/PHF 值。

无论如何, 痴呆临床误诊率还是很高的 (> 15%), 尤其是早期诊断, 困难较大。易将正常老化、抑郁或其他精神症、遗忘综合征及原因不明者列入。所以脑功能成像技术的应用和研究也是重要的, CT/MRI 是有诊断价值的。正电子放射成像技术 (PET) 研究应用应受到重视。

一些指标如乙酰胆碱阻滞药对瞳孔大小的影响作

为诊断参考也在应用中。

近年,台湾和新加坡合作提出痴呆 10 大警兆,对早期诊断可能有一定参考价值。

7 AD 治疗方法的探索问题

关于 AD 治疗的观念,一种认为病变不可逆转,只能在干预减慢神经元细胞死亡上探索,减慢疾病进展。一种认为大脑神经具有可塑性(neuroplasticity)特点,应针对最初交织着的病因和发病机理(如 A β 、膜代谢、APP、Ca⁺⁺、apoE 基因、神经节甙、雌激素、乙酰胆碱、性别等多方位)探索治疗方法,看来有不同意见。

治疗 AD 的药物有不同分类方法,一种认为可分为改善症状的药物(作用于神经传递系统),及细胞保护剂。另一种看法则认为除了胆碱酯酶抑制剂外,其他药物结构及作用机理很不相同,不易细分。目前美国 FDA 批准上市的仅两种治疗 AD 的药物,即 1993 年 9 月批准的他克林(tacrine)和 1997 年 3 月批准的 E-2020(donepezil),均为胆碱酯酶抑制剂。

尽管目前尚没有肯定的十分有效或治愈方法,但胆碱能药物(cholinergic agent),非亲神经元药物(nootropic agent),及一些亲神经元药物(neuronotropic agent)还是有其一定作用的。胆碱酯酶抑制剂应用是增加乙酰胆碱水平的最佳途径;一批双盲对照观察临床资料表明,15%~40% AD 患者服用这类药后,认知能力有不同程度改善,但是血液学的毒副反应如中性粒细胞减少症及肝脏毒性仍不少见。长时间应用非亲神经元药物治疗也可改善 AD 认知力,并有良好耐受性。亲神经元药物脑室给药方法也在进行中。目前进行的最有希望的观察是努力减慢 A β 的生成和(或)抑制 A β 的聚集。其他合乎逻辑的治疗方法应是通过增加或调节蛋白磷酸酯合成酶及激酶(protein phosphatases and kinases)活性以抑制 PHF 生成。抗氧化治疗应当阻断或预防自由基/A β 再循环和级联,以及神经退行性病变的发展。目前试验中的 Idebenone 作为电子捕捉器/自由基清除剂的合成化合物显示有一定作用。每天 2000mg VE 治疗的新近在 NEJM 发表的多中心研究论文,认为有效,但也有不同看法。

应用铝螯合剂(aluminum chelating agent),如应用 deferoxamine 以减少铝的吸收及脑组织铝浓度,耐受性好,已有一些临床及实验证据。非固醇类(NSAIDs)和固醇类抗炎药也被推荐于临床试用,对一些患者的病情有减轻作用,也是治疗策略之一,但后者的副作用堪虞。抗炎药中氢化氯喹及氯喹也被认为是候选者。

性激素对脑功能的影响是长期受重视而未完全明了的课题。支持者认为老年妇女停经后用雌激素替

疗法(extrogen replacement therapy, ERT),对老年妇女痴呆有作用,用妊马雌酮有一定效用。

AD 发病机理涉及神经肽。目前已有人用神经生长因子试治,观察到血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)可刺激海马部位突触前胆碱能神经活性增强,使乙酰胆碱释放增多,与 VIP 剂量相关。

病因治疗探索尚嫌不足,包括改变 APP 分解信号的调整,诱导基因的研究等等⁽⁶⁾。

中国传统医药对痴呆有很多古典文献载录,《左传》载:“成十八年,周子有兄而无慧,不能辨菽麦,不知分豕犬”,当然此痴呆人真正年龄及病因已不可考。《黄帝内经》及《脉经》对智能及痴呆分别有所阐述。明代张景岳《景岳全书·杂证谟》中有痴呆专节。清代陈士铎《辨证录·呆病门》有理法方药系统阐述。一般中医皆从脑、心、肾等不同脏腑及气、血、痰、瘀、火、郁等病机论治。近年,日本对老年性痴呆应用当归芍药散、钩藤散及黄连解毒汤等从郁、风、热、毒等角度进行实验及临床研究,认为对 AD 及 VD 均有一定改善学习记忆力功效。我国学者多年来从事 VD 治疗工作较多,AD 研究自“九五”刚列入国家科委攻关项目时开始运作。过去在中药改善老年智能方面进行过一定的研究,认为益气活血、调心补肾及化痰开窍等是主要治则,在对当归芍药散、清宫长春丹、清开灵、温胆汤、人参皂甙、灵芝、鹿茸水提物、红景天素、酸枣仁总甙、知母水提物、芍药甙、丹参酚酸 A、石菖蒲水提物、天麻活性成分之一对羟基苕醇、厚朴酚、银杏内酯及黄酮、石杉碱甲、芹菜甲素、钩藤碱等的实验或临床研究中,认为具有一定的开发前景,但工作需待深入。

针灸疗法也值得探索,头针取双侧语言区、晕听区;耳针取心、脑、皮质下及内分泌穴;体针取丰隆、间使、大椎、肾俞、人中、内关、风池穴等,一般强调辨证选穴,特异性如何需待探索。

任何治疗方法都应通过记忆力标准进行评价,心理及行为测验不可少;多中心、高质量药理信息不可无;还应当以反应时间检测整体注意力受损是否改善。此外,坚持接受治疗和中断治疗的治疗反应者数量应有实事求是的说明。临床医生的印象是重要的,即以 CIBIC(Clinician's interview-based impression of changes)量表作参考,但还应有客观指标配合评定。

8 综合存在问题

(1)老年性痴呆命名统一的问题;(2)我国流行病学底数不清问题;(3)真实反映国人 AD 量表的修定;(4)致病机理研究队伍太少;(5)应多方位研究发病机理,但有所侧重;(6)AD 模型的完善;(7)AD 的早期诊

断问题;(8)敏感性、非创伤性诊断方法研究力度尚不足(如 PET);(9)治疗药物开发投入力度明显不足;(10)应将神经细胞/神经突触可塑性观念引入新药研制策略;(11)中医药治疗开发研究停留在一般水平上的问题;(12)社会/家庭照料体系的建立问题;(13)统筹规划安排问题。

(本文为香山科学会议第 91 次学术讨论会“跨世纪脑科学:老年性痴呆致病机理和防治”的主评述报告)

参 考 文 献

1. Rowe JW. The new gerontology. Science 1997;278:367.
2. Hiroshi N. Towards healthy old age. World Health 1997;4:3.
3. 耿德章主编. 中国老年保健全书. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社, 1994:354.

4. O'Brien C, Auguste D and Alzheimer's Disease. Science 1996; 273:28.
5. Erkinjun T, Ostbye T, Steenhuis R. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. New England Journal of Medicine 1997;337(23):1667—1674.
6. Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. Science 1997;278:412—418.
7. 董 郡主编. 病理学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1996: 845.
8. Reakum RV, Black SE, Conn D. Cognition-enhancing drugs in dementia: A guide to the near future. Can J Psychiatry 1997; 42(suppl-1):35s—49s.

(收稿:1998-02-11 修回:1998-03-09)

慢性胃炎胃气上逆证患者血浆胃动素改变的研究

赵英恒 于 宪

为了解胃肠激素与某些脏腑证候的关系,1994 年 3 月~1996 年 12 月我们测定了胃气上逆证患者血浆胃动素含量,现报告如下。

临床资料 观察组为我院住院患者,均符合有关诊断标准(赵金铎. 中医证候鉴别诊断学. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,1987:1—8),治疗前(指近 1 周未用过影响胃肠动力的中、西药)60 例,其中男 43 例,女 17 例,年龄 20~56 岁,平均 40.12 岁。对照组 30 例,男 20 例,女 10 例,年龄 18~40 岁,平均 30.21 岁,为无任何消化系统症状的家属或体检职工。所有患者主要临床表现概括为食欲不振、脘腹胀痛、恶心、呕吐、嗳气、呃逆,脉弦滑、舌苔薄白或白腻,符合中医胃气上逆证。并经纤维胃镜或 X 线、B 超检查,西医诊断为慢性胃炎。

检测方法 观察组选用胃肠动力药吗丁啉片 10mg,每日 3 次;或普瑞博思片 5mg,每日 3 次,以上两药均为西安杨森制药有限公司生产,餐前 15min 服用。服至第 7 天症状缓解者接受复查有 40 例。所有接受检测对象均停用可能影响胃动力的药物 3 天以上,空腹肘静脉采血 1 次,然后早餐进食 200g 面包加 250ml 饮用水,0.5h 后第 2 次抽静脉血。所有标本加用 EDTA-Na₂1.5mg/ml 抗凝,另加抑肽酶(150kIU/ml)防止胃动素酶解。标本离心后于 -20℃ 以下保存,用北京解放军总医院提供的胃动素药盒分批检测。统计学方法采用 *t* 检验。

结 果 无论空腹或餐后观察组血浆胃动素含量均明显高于对照组,但同一组内用餐前后无显著性差异($P>0.05$)。治疗 7 天症状缓解后观察组空腹血浆胃动素仍高于对照组,但餐后则无显著性差异,见附表。

附表 两组治疗前后胃动素变化比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别 例数	胃动素	
	空腹	餐后
观察 60 治前	509.43 ± 138.00**	515.54 ± 178.78*
40 治后	417.24 ± 129.60*	341.98 ± 102.34
对照 30	254.38 ± 63.19	315.53 ± 80.13

注:与对照组比较,* $P<0.01$,** $P<0.001$

讨 论 慢性胃炎是胃粘膜慢性炎性病变,常见餐后饱胀,无规律性腹痛、嗳气、反酸、恶心呕吐等症状,与中医胃气上逆证有很多相同之处,这是启发作者选取胃镜确诊胃炎且具上述症状患者作为观察组的临床理论依据。本组结果显示:出现症状时胃动素空腹及餐后均明显上升,推测与分布在胃窦及十二指肠肠壁肌间神经丛的胃动素神经元及纤维所产生的胃肠消化间期移行复合运动(MMC)周期延长,时相紊乱、甚至 MMCⅢ期缺失,从而消化管下行移动障碍有关。小肠 Mo 细胞释放出的胃动素异常可能是“胃失和降而上逆”则产生“胃气上逆证”的发病机制之一。当然,单纯以西医慢性胃炎作为“胃气上逆”证候来研究,未能完全反映该证的真实内涵。值得注意的是餐后胃动素降至正常可能成为“胃气上逆证”动态变化的一个参考指标。

(收稿:1997-06-06 修回:1998-01-20)