2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(六): 阿尔茨海默病痴呆前阶段

中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组

中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

近年来,来自携带遗传风险的人群和临床认知正常的老年人的荟萃证据表明,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生是一个连续的病理过程,这一进程在临床诊断为痴呆的多年前就已经开始^[1]。由于针对 AD 痴呆期的新药临床试验屡失败,研究人员逐渐认识到 AD 研究的重点应该转移到 AD 痴呆前阶段。

一、AD 痴呆前阶段的概念

2011 年在美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会(NIA-AA)制定的 AD 新的诊断标准中明确提出了 AD 临床前阶段的概念^[2]。AD 痴呆阶段是指 AD 病理生理发展到一定程度而出现临床症状的时期,相当于传统意义上的 AD,而 AD 痴呆前阶段(pre-dementia stage)是一个新的概念,此阶段可有 AD 病理生理改变,无或有临床症状,包括临床前 AD(preclinical stages of AD)和 AD 源性轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment due to AD, MCI due to AD)。将临床前 AD 和 AD 源性轻度认知障碍合称为 AD 痴呆前阶段的意义在于:(1)与临床前 AD 和 AD 源性轻度认知障碍的概念相比,AD 痴呆前阶段的概念更容易理解,有利于唤起研究人员和公众对这一阶段的重视;(2)目前对 AD 的干预研究主要是前移至临床前 AD 和 AD 源性轻度认知障碍阶段,而这两个阶段都包含在 AD 痴呆前阶段的概念中。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.001

基金项目:国家自然科学基金(81530036);国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目(31627803);北京市医院管理局“使命”人才计划(SML20150801);北京学者;北京市科学技术委员会资助课题(Z16110000216137)

通信作者:贾建平,100053 北京,首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科;北京市老年认知障碍疾病重点实验室;首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究中心;教育部神经变性病重点实验室;国家老年疾病临床医学研究中心;Email:jjp@ccmu.edu.cn

临床前 AD 是 AD 发生的最早期,此期没有认知障碍的临床表现或者仅有极轻微的记忆力减退主诉,部分患者有家族遗传史,可通过脑脊液或影像学检查如 PET 淀粉样蛋白成像来诊断^[3]。需要指出的是,目前临床前 AD 的概念和框架主要用于科研和药物临床试验,不宜用于临床诊断,一方面是目前临床前 AD 的诊断方法仍不成熟,另一方面临床前 AD 的患者只是进入了 AD 病理生理进程的早期,在患者的有生之年并不一定会发展为 AD,如果冠以临床前 AD 的诊断,会引起不必要的压力和恐慌。

二、AD 痴呆前阶段的诊断

神经生物学和分子影像学等研究领域的最新进展提供了在活体体内检测 AD 病理生理过程的方法,这包括 A β 在脑内的沉积、脑脊液中 A β 和 tau 蛋白含量与修饰的动态变化等。这些变化已被证实出现于认知正常的老年人,并且表现出与轻度认知障碍和 AD 痴呆患者相同的模式。

2011 年,美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会正式提出了临床前 AD 的概念性框架和用于研究的标准^[2]。该标准对临床前 AD 进行了分期,包括第一阶段,无症状脑淀粉样变的阶段;第二阶段,淀粉样蛋白阳性 + 突触功能障碍和(或)早期神经退行性变阶段;第三阶段,淀粉样蛋白阳性 + 神经退行性变的证据 + 极轻微的认知下降^[2](表 1)。该标准强调了生物标志物在临床前 AD 早期诊断中的价值:通过 PET 淀粉样蛋白显像上示踪剂保留增多和(或)脑脊液中 A β 42 含量下降来追踪脑内淀粉样变,通过脑脊液 tau 或磷酸化 tau 水平增高、FDG-PET 脑内 AD 样代谢减低以及特定解剖分布(顶叶后部和中部、后扣带回和后颞叶)的灰质丢失、海马萎缩来追踪早期神经退行性变。

研究人员随后又对该框架和分期做了补充^[4],增加了正常组和可疑非 AD 病理组(suspected non-Alzheimer pathology, SNAP)。正常组没有任何脑淀

粉样变或神经退行性变的证据,而 SNAP 组患者有神经退行性变的影像学或生物标志物的改变,但没有脑淀粉样变的证据。SNAP 组患者能够占到认知正常的老年人队列的四分之一^[4-5],对于研究非淀粉样蛋白致病机制在 AD 发病中的作用具有重要意义。

表 1 临床前阿尔茨海默病的分期^[2,4]

分期	描述	A β (PET 或 脑脊液)	神经元 损伤的 标志物 (tau, FDG PET, 结构 核磁)	轻微认 知改变 的证据
正常	无脑淀粉样变或神经退行性变	阴性	阴性	阴性
第一阶段	脑淀粉样变	阳性	阴性	阴性
第二阶段	脑淀粉样变 + “下游”神经退行性变	阳性	阳性	阴性
第三阶段	脑淀粉样变 + 神经元损伤 + 轻微认知功能或行为学下降	阳性	阳性	阳性
SNAP	无脑淀粉样变,但有神经退行性变	阴性	阳性	阳性/阴性

2007 年的 IWG 和 2014 年的 IWG-2 诊断标准对临床前 AD 也做了详细描述^[6-8]。该标准将临床前 AD 分为两种亚型,即 AD 无症状风险期 (asymptomatic at-risk state for AD) 和 AD 症状前期 (presymptomatic AD)。AD 无症状风险期是指已经有了脑淀粉样变和神经退行性变的影像学或生物标志物的客观证据,但患者的临床表现和神经心理学检查仍未达到 MCI 的标准。这部分患者尽管脑内已经开始了 AD 的病理生理进程,但在有生之年并不一定会进展为 AD,所以称为 AD 无症状风险期。而 AD 症状前期特指携带了 PSEN1、PSEN2、APP 等常染色体显性遗传致病基因突变或其他致病遗传基因(包括 21 三体综合征),但未达到 MCI 诊断标准的患者。由于这部分患者必定会发展为 AD,所以称之为 AD 症状前期。

两个诊断标准对临床前 AD 的分类和描述方法尽管存在差异,但都同样强调了 AD 存在一个临床无症状,但脑内已经开始了 AD 病理生理进程的阶段,这一阶段在临床症状出现前的 20 ~ 25 年就已经开始。NIA-AA 标准对临床前阶段的分期和描述更为详细,同时包括了正常组和 SNAP 组,更适用于临床前 AD 研究的开展。

三、AD 痴呆前阶段的预警意义

AD 痴呆前阶段概念的提出对 AD 的早期预警具有重要意义。一方面,在这个阶段,神经元还没有大量凋亡,疾病进程在一定程度上是可逆的^[9]。另一方面,如同心脑血管病、糖尿病等其他慢性病的早期筛查,如果能够在临床症状出现前对患者进行识别,就有望大大延缓疾病的进展。一项研究显示,如果能够将 AD 的发病延迟 5 年,将可使 AD 的患者数目减少 57%,将医疗费用从 6 270 亿美元减少到 3 440 亿美元^[2]。

四、AD 痴呆前阶段的早期干预

AD 痴呆前阶段的早期识别为 AD 的早期干预提供了可能,目前国际上已经启动了多个针对 AD 痴呆前阶段的早期药物干预研究。这些研究大部分是使用无症状的 AD 高遗传风险的个体作为研究对象,如美国的 DIAN-TU 研究正在验证两种不同的 A β 单克隆抗体, solanezumab 和 gantenerumab,对携带有 PSEN1、PSEN2 和 APP 致病基因突变的个体的早期干预效果^[10]。API (Alzheimer's Prevention Initiative) 研究以哥伦比亚的 PSEN1 家系和携带有 APOE ϵ 4 纯合子的高遗传风险个体作为干预对象,验证 A β 的另一种单克隆抗体 crenezumab 的治疗作用^[11]。A4 (Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease) 研究则以非 AD 高遗传风险人群为干预对象,通过 A β /tau PET 和脑脊液生物标志物来识别 AD 痴呆前阶段个体,进而验证 solanezumab 在这些 AD 痴呆前阶段个体中的早期干预作用^[12]。这些针对 AD 痴呆前阶段开展的早期干预研究将有望找到能够改变 AD 疾病进程的治疗药物。

另一方面,尽管我们目前还没有能够改变 AD 疾病进程的药物,我们仍可通过指导患者早期控制胆固醇、血压、糖尿病等与 AD 发生发展密切相关的血管性危险因素,健康饮食,早期开展认知功能和体力锻炼,来延缓 AD 的发生和发展。一系列的回顾性研究、前瞻性研究和荟萃分析都已证实中年期的高血压^[13]、高胆固醇血症^[14]、糖尿病^[15]和腹型肥胖^[15]均会导致 AD 发病风险显著增高,吸烟^[16]和大量饮酒^[17]也是 AD 发病的重要危险因素,因此在 AD 痴呆前阶段,特别是中年期加强对这些危险因素的控制将有望降低 AD 发病的风险,延缓 AD 发展的进程。然而目前针对这些危险因素开展干预的随机对照临床试验 (randomized controlled trials, RCTs) 都是以老年期人群为研究对象,其结果未能

证实控制血管性危险因素对 AD 发病的保护作用。如一项纳入 8 项 RCTs 的研究, 共计 2 282 例患者的荟萃分析结果显示降压治疗并不能降低痴呆的风险^[18]。三项共纳入 748 例 50 ~ 90 岁研究对象的 RCTs 研究也并没有显示他汀类药物对痴呆或 AD 发病有保护作用^[19-21]。只有针对中年期, 特别是痴呆前阶段开展干预研究, 才能证实危险因素的控制对 AD 发病作用。

除了血管性危险因素, 生活方式的调整也是 AD 痴呆前阶段早期干预的重要途径。地中海饮食, 即主要摄入鱼类、水果蔬菜、富含多不饱和脂肪酸的橄榄油, 适度饮用红酒而较少食用猪肉等红肉, 已被多个研究证实能够降低 AD 的发病风险^[22-24], 并且这种保护作用不受体力活动和伴随的脑血管病等因素的影响 (I 级证据)。一项荟萃分析研究纳入了 11 项以 55 岁以上认知功能正常的成年人为主要研究对象的 RCTs 研究, 分析结果显示有氧体力锻炼能够改善特定认知功能, 包括认知速度, 以及听觉和视觉的注意力^[25] (I 级证据)。在认知训练方面, 由于认知训练的方法一直在改进, 因此 RCTs 的结果仍然混杂, 一项纳入 17 项研究的荟萃分析显示, 认知训练能改善 MCI 患者的认知功能和日常能力, 尽管可能仅限于特定认知域^[26]。2014 年发表的 ACTIVE 研究进一步证实了认知训练对认知功能和日常生活能力的改善作用^[27] (I 级证据)。2015 年发表的 FINGER 研究表明, 将饮食调整、体力锻炼和认知训练结合起来, 能够有效预防老年风险人群的认知功能下降^[28] (I 级证据)。

【推荐】

针对临床前 AD 开展早期诊断和早期干预。
(专家共识)

在 AD 痴呆前阶段对危险因素进行干预和控制, 结合认知训练有可能延缓认知功能下降。(A 级推荐)

AD 痴呆前阶段的饮食为地中海饮食。(A 级推荐)

执笔: 贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心, 神经内科); 唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科)

统稿: 赵坦(首都医科大学宣武医院神经内科)

专家委员会成员(按照姓氏笔画为序): 于恩彦(浙江省人民医院精神卫生科); 王延江(第三军医大学大坪医院神经内科); 吕佩源(河北省人民医院神经内科); 纪勇(天津市环湖医院神经内科); 杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科); 李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科); 汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科); 张杰文(郑州大学人民医

院神经内科); 陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科); 武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科); 罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科); 周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科); 屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科); 贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心, 神经内科); 贾建军(解放军总医院神经内科); 高晶(北京协和医院神经内科); 郭起浩(复旦大学附属华山医院神经内科); 唐牟尼(广州市脑科医院神经内科); 唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科); 章军建(武汉大学中南医院神经内科); 彭丹涛(中日友好医院神经内科); 谭兰(青岛市市立医院神经内科); 魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Morris JC. Early-stage and preclinical Alzheimer disease [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2005, 19(3):163-165.
- [2] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):280-292. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [3] 贾建平, 唐毅, 王芬. 重视阿尔茨海默病的痴呆前阶段 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(1):2-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.01.002.
- [4] Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease [J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(6):765-775. DOI:10.1002/ana.22628.
- [5] Mormino EC, Betensky RA, Hedden T, et al. Synergistic effect of β -amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(11):1379-1385. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2031. 2014, 71(11):1379-1385. DOI:10.1001/jamaneurol.2014.2031.
- [6] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8):734-746. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [7] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11):1118-1127. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- [8] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [9] Selkoe DJ. Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics [J]. *Nat Med*, 2011, 17(9):1060-1065. DOI:10.1038/nm.2460.
- [10] Mills SM, Mallmann J, Santacruz AM, et al. Preclinical trials in autosomal dominant AD: implementation of the DIAN-TU trial [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2013, 169(10):737-743. DOI:10.1016/j.neurol.2013.07.017.
- [11] Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, et al. Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26 Suppl 3:321-329. DOI:10.3233/JAD-2011-0059.
- [12] Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(228):228fs13. DOI:10.1126/scitranslmed.3007941.
- [13] Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and

- incidence of dementia; the Honolulu-Asia Aging Study [J]. Stroke, 2006, 37 (1): 33-37. DOI: 10.1161/01.STR.0000196941.58869.2d.
- [14] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease[J]. Ann Intern Med, 2002, 137(3): 149-155.
- [15] Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(6): 505-512. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.02.013.
- [16] Ott A, Slioter AJ, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study; the Rotterdam Study[J]. Lancet, 1998, 351(9119): 1840-1843.
- [17] Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age; a prospective population based study[J]. BMJ, 2004, 329 (7465): 539. DOI: 10.1136/bmj.38181.418958.BE.
- [18] Staessen JA, Thijs L, Richart T, et al. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia[J]. Hypertension, 2011, 57(2): e6-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165142.
- [19] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals; a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360(9326): 7-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- [20] Jones RW, Kivipelto M, Feldman H, et al. The Atorvastatin/ Donepezil in Alzheimer's Disease Study (LEADe): design and baseline characteristics[J]. Alzheimers Dement, 2008, 4(2): 145-153. DOI: 10.1016/j.jalz.2008.02.001.
- [21] Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease; a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. Ann Neurol, 2002, 52(3): 346-350. DOI: 10.1002/ana.10292.
- [22] Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease[J]. Ann Neurol, 2006, 59(6): 912-921. DOI: 10.1002/ana.20854.
- [23] Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease[J]. JAMA, 2009, 302(6): 627-637. DOI: 10.1001/jama.2009.1144.
- [24] Féart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia[J]. JAMA, 2009, 302(6): 638-648. DOI: 10.1001/jama.2009.1146.
- [25] Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (3): CD005381. DOI: 10.1002/14651858.CD005381.pub3.
- [26] Li H, Li J, Li N, et al. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment; a meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2011, 10(2): 285-296. DOI: 10.1016/j.arr.2010.11.003.
- [27] Rebok GW, Ball K, Guey LT, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(1): 16-24. DOI: 10.1111/jgs.12607.
- [28] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2015, 385(9984): 2255-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.

(收稿日期: 2018-01-24)

(本文编辑: 朱瑶)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于参考文献中电子文献的著录格式

一、通用格式

作者名(前3名, et al.). 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

请注意, 电子期刊须标注“[文献类型标志/文献载体标志]”、“获取和访问的路径”。

二、电子文献载体和文献类型标志

请参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》的要求, 电子文献载体类型标志如下: 磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL. 文献类型标志如下: 普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB. 其中会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集; 专著、论文集当中析出的文献, 著录为[A], 其他未说明文献类型的著录为[Z]。

三、具体示例

- [1] 莫少强. 数字式中文全文文献格式的设计与研究[J/OL]. 情报学报, 1999, 18: 1-6 [2001-07-08]. <http://periodical.wanfangdata.com.cn/periodical/qbxb/qbxb99//qbxb9904/990407.htm>.
- [2] Who's Certified [DB/OL]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists, 2000 [2001-05-08]. <http://www.abms.org/newsearch.asp>.
- [3] 萧钰. 出版业信息化迈入快车道 [EB/OL]. (2001-12-19) [2002-04-15]. <http://www.creader.com/news/0112190019.htm>.
- [4] Scitor Corporation. Project scheduler [CP/DK]. Sunnyvale, Calif: Scitor Corporation, c1983.
- [5] 陈彪. 帕金森病 [M/CD]//贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005.