

- 学杂志, 2013, 21(7): 485-489.
- [27] Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology*, 2009, 250(3): 856-866.

- [28] Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, et al. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(1): 51-59.

痴呆领域中的新概念: 主观认知功能障碍

朱敏敏 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科 安徽省合肥市 230022

摘要: 主观认知功能障碍 (SCI) 是介于正常老龄化与轻度认知功能损害 (MCI) 之间的阶段, 表现为个体主观上有认知功能障碍, 但无客观证据支持。尽管这一概念作为痴呆最早期阶段一经被提出即存在着争议, 但该类症状在临床上较为常见, SCI 研究也成为当前痴呆领域中的热点话题。为此, 我们将对 SCI 概念、流行病学、诊断标准、神经影像学、神经病理学、干预等方面进行综述。

关键词: 主观认知功能障碍; 阿尔茨海默病; 认知功能; 神经心理学

阿尔茨海默病 (AD) 的研究越来越受到重视, 其治疗目前主要为早期干预或延缓进展。轻度认知功能损害 (MCI) 作为 AD 前过渡阶段已经被普遍接受, 然而近年来又有学者提出主观认知功能障碍 (subjective cognitive impairment, SCI) 的概念, 认为 SCI 是指主诉或承认认知功能有损害, 但一系列认知方面测试表现正常的一种状态。Stewart 等^[1]提出, 老年人对潜在的大脑改变主观感受可能比临床神经心理测评更敏感, 故我们有理由相信在进展为 AD 之前, 个体可能会经历从认知正常到 SCI 再到 MCI 阶段, 最终发展到 AD。

1 概念及其相关术语

1.1 主诉记忆障碍

主诉记忆障碍 (subjective memory complain, SMC) 是指个体主诉有记忆下降, 但一系列标准的神经心理学测试未发现认知障碍证据。Petersen 等^[2]研究认为, SMC 是 MCI 诊断标准的首要症状, 特别是遗忘型 MCI (aMCI) 及多个认知领域的轻度损害 (mdMCI) 两种亚型, 并提出 SMC 需得到知情者证实, 这是出于个体对自身记忆能力的知觉程度及是否受到抑郁等相关因素影响的考虑。对自身

记忆知觉程度不同可能导致对自身记忆评估的偏差, 即存在记忆损害而无 SMC 或无记忆损害而有 SMC 两种情况。

1.2 主诉认知功能障碍

Mitchell 等^[3]研究中提到主诉认知功能障碍 (subjective cognitive complain, SCC) 概念, 指伴或不伴有客观证据的记忆障碍, 此概念有助于发现先于客观神经心理学测试所能发现的认知改变, 且显示出其在 AD 早期诊断意义。目前对于 SCC 临床意义的研究结果尚未取得统一, 其对痴呆预测意义的研究报道也有矛盾之处, 极少数关于 SCC 与客观认知损害的纵向研究也未取得一致结论。

1.3 主观记忆功能障碍

主观记忆功能障碍 (subjective memory impairment, SMI) 是指主观上感受到记忆能力下降, 但客观记忆检查无异常。AD 是一种缓慢进展的疾病, 在 AD 之前个体会经历一个主观上感知到记忆持续下降, 而记忆的神经心理学方面测试尚在与年龄性别受教育程度相匹配的正常范围时期。

1.4 主观认知功能障碍

主观认知功能障碍 (subjective cognitive impair-

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金重点项目 (KJ2011A170)

收稿日期: 2013-11-12; 修回日期: 2014-01-21

作者简介: 朱敏敏 (1989-), 女, 在读硕士研究生。

通讯作者: 孙中武 (1964-), 男, 教授, 主任医师, 医学博士, 博士生导师, 主要从事老年神经病学研究。

ment, SCI)用于描述个体有记忆或其他认知功能下降相关主诉,但没有神经心理学测试方面的改变。有人提出,SCI与客观检测到的认知表现之间关系存在多样性,且并非总能被发现。目前对于这类具有异质性的症候尚缺乏一致性结论,但至少部分个体代表了AD最早期阶段。SCI可见于无客观认知损害健全老人,也可见于MCI、轻度痴呆、抑郁、焦虑等患者。因此,在对SCI进行相关研究时需排除抑郁焦虑等可能疾病。

目前对于主观认知功能障碍的研究还不够深入,出现的相关术语众多,各文献报道中经常互换,并没有严格意义上区分,其主要原因是主观记忆障碍这一表现无法用某一个术语准确描述。随着此类研究逐渐增加,SCI这一概念正被大部分研究者所接受,有逐渐取得统一的趋势。

2 流行病学

有调查显示在65岁以下的老人,SCI发生率约为20%,大于85岁的老人为90%。早在1986年就有人提出SCI发展为MCI可能需要约15年,而MCI在5年内进展为AD的可能性为50%。如果这一估计正确的话,每年SCI转化为MCI或更严重阶段的概率约为6.67%。Reisberg等^[4]一项7年随访研究结果显示SCI个体衰退为MCI或痴呆的比率为54.2%,其中78.9%发展为MCI,发展为痴呆的患者中AD占63.2%;而无SCI(NCI)个体衰退为MCI或痴呆的比率为14.9%,其中71.4%发展为MCI;在校正了年龄及相关因素后,7年内SCI发展为MCI或痴呆的危险性是NCI的4.5倍。

Caracciolo等^[5]进行了一项全国双胞胎大样本主客观认知损害的流行病学调查,研究显示SCI发生率随年龄增长而增加,且社会经济地位高的人所占比例比社会经济地位低的人要高;SCI比非痴呆认知功能损害(CIND)个体社会地位和受教育程度更高,已婚比例更多,年龄更长;但SCI与CIND中均未发现性别差异。该研究还发现,遗传因素在SCI或CIND中发挥的作用有限,环境因素可能起着更加重要的作用。这一结论提示可通过干预环境因素减少SCI在人群中发生率的可能性。van Oijen等^[6]对55岁以上老人的研究发现,无客观认知损害的高教育程度老人中,存在SCI的个体发展为AD的危险性是无SCI的3倍,提示高教育程度老年人出现SCI可能是痴呆前兆,但该研究的不足之处是没有排除抑郁及情感疾病。Reisberg等^[4]研

究得出与之相反的结论,即平均受教育年限越高SCI进展为AD的可能性越低。个体受教育程度与SCI进展之间的关系有待于更多的多中心大样本流行病学研究结论。

由于目前尚缺乏统一SCI诊断标准,也无多中心大样本流行病学研究结果,有关SCI发生率的报告存在较大差异。多数研究对于SCI的诊断仅仅是通过对被试几个简单认知方面问题的回答来判断是否SCI,这可能是造成研究结果之间存在差异的主要原因。此外,样本选择的偏移,年龄、受教育程度差异也可能对调查SCI发生率造成影响。

3 认知障碍特征

Clarnette等^[7]研究发现SCI与无认知损害(NCI)个体认知评分都处于正常范围内,但SCI与NCI组剑桥老年认知评定量表(CAMCOG)得分存在显著差异,且CAMCOG和找词困难均与主观认知功能障碍独立相关,此说明SCI的出现可能预示着认知功能下降。

Jungwirth等^[8]在一项大样本同龄组(75岁)社区老人(完整随访人数为371人)30个月随访中发现,SCI并不是发生AD的预测因素,但初始MMSE得分在28~30分75岁老人出现SCI(原文使用的概念为SCC)可能是未来发生AD的预测因素;此外,词表学习记忆障碍也是是否转变为AD的可靠观察指标。

Yoon等^[9]在一项对知情人调查问卷时指出,“独自使用公共交通工具去某地困难”、“使用工具困难”、“重复同样的问题”以及“使用家用电器”、“吃药”、“使用公共交通工具”可能是SCI与MCI最具鉴别意义的问题;在SCI-MCI-AD这一疾病谱中,最具有区分价值的问题为“使用公共交通工具”、“使用家庭工具”,这些可能是SCI进展为MCI的预测性问题。也就是说,被试存在上诉两个问题时,即使问卷总得分无区分度,其更可能诊断为MCI而不是SCI。

4 诊断标准

Reisberg等^[4]在一篇综述中总结了SCI的特征,主要包括:①尽管SCI主观存在记忆或其他认知功能损害的主诉,但根据诊断标准不符合MCI及痴呆。②至少有一项持续15年的纵向研究表明SCI是MCI前期阶段,且最终会衰退为MCI或痴呆。③SCI与抑郁、焦虑之间存在错综复杂的关系,诊断SCI需注意排除抑郁或焦虑等情感障碍性疾病。

④SCI 与年龄相关的非 SCI 之间存在差别包括认知测试、海马灰质密度、海马体积、脑代谢、肾上腺皮质激素水平等方面,且有研究报道 SCI 与 MCI 之间神经心理学测试、痴呆评分之间存在一定差异。

根据 SCI 特征,研究者在各自研究中提出 SCI 的入选标准。2010 年,Rodda 等^[10]研究中明确提出 SCI 诊断标准:①自我感觉存在持续的记忆衰退,并严重到需要求助医生。②感知到的记忆衰退与以往记忆表现有明显区别。③与年龄、受教育程度相匹配的对照组相比,一系列认知测试无显著异常(1 个 SD 以内)。④无任何可能导致记忆衰退的躯体与精神疾病。⑤日常生活能力(ADL)正常。⑥无 MCI 或痴呆。

总的来看,SCI 的诊断有两条核心标准,即主诉有认知障碍而又没有客观认知损害证据,且该认知障碍是新出现的,与以往认知表现有明显区别。此外,正如 Reisberg 及其同事所述,SCI 与抑郁焦虑之间的关系错综复杂,需排除相关精神因素。国内 Zhang 等^[11]对 SCI、MCI、AD 的神经精神症状研究发现,与正常对照组相比,抑郁在 SCI 组中更常见,而 MCI 组则比 SCI 组更常见。O'Connor 等^[12]研究也证实抑郁患者比社区老人甚至痴呆患者有更多的记忆问题主诉。

Glodzik-Sobanska 等^[13]对 SCI 和非 SCI 的无抑郁症个体比较研究发现,虽然两组个体抑郁量表得分都在非抑郁症范围,但二者之间的差异有统计学意义,通过平均 9 年的随访研究得出,即使低水平的情感症状也会对 SCI 预后及治疗产生影响。SCI 与抑郁之间可能互为因果,二者对应的大脑功能区也有重叠,如边缘系统等,因此,今后对 SCI 的研究需考虑抑郁等因素。

5 神经影像学

Jessen 等^[14]对平均年龄大于 65 岁正常老人(CO)、SCI、MCI、AD 的 MRI 研究发现,内嗅区(EC)容积缩小的程度依次是 $CO < SCI < MCI < AD$,与对照相比,EC 平均缩小容积分别为:SCI 18%,MCI 26%,AD 44%。海马容积改变趋势与之相同,但仅左侧海马容积缩小的趋势有统计学意义,右侧海马与对照组相比无显著差异。van der Flier 等^[15]研究也证实了海马容积改变左右不完全对称,即 SCI 个体与对照组相比左侧海马容积缩小显著。上述两项研究都证实了 SCI 个体内嗅区容积改变先于海马,因此,早期个体出现较轻微的记

忆障碍可能是由于 EC 缩小所致,海马能够代偿这种记忆障碍而无明显改变,随着这种改变的进展,脑实质容积缩小的范围由 EC 区波及到海马,这种记忆紊乱不能完全代偿,从而出现较为严重的记忆问题。

Selnes 等^[16]利用 MRI 弥散张量成像技术(DTI)对 SCI 与 MCI 个体进行研究,并进行长达 3 年随访,结果发现 DTI 部分参数与认知衰退及颞中叶萎缩有关,其中 DTI 中对认知衰退和颞中叶萎缩的敏感参数为 FA(各向异性分数)、DR(径向扩散系数)和 MD(平均弥散率)。对白质 DTI 与皮质形态测量研究发现,SCI 组 DTI 参数中 DR、MD 有广泛改变,皮质厚度未见统计学差异,而 MCI 组不仅 DR、MD、FA 有广泛改变,还发现楔前叶、下顶叶皮质变薄、海马缩小。提示 DTI 中的白质损害更可能预示着随后 AD 神经病理学改变。

功能磁共振成像技术(fMRI)近年来也逐渐应用到 SCI 研究中。Rodda 等^[17]对 10 名 SCI、10 名对照的 fMRI 研究发现,在记忆编码任务中 SCI 个体内侧颞叶(MTL)活动增强,以往类似研究曾报导,AD 患者内侧颞叶活动减弱,MCI 患者增强或减弱。据此可推测,MTL 活动程度可能与疾病的严重程度有关,AD 病理生理改变的早期表现为 MTL 代偿性活动增强,随着疾病的进展最后减弱。随后 Rodda 等^[18]又对 SCI 个体注意分散任务的 fMRI 研究再次证明了这种代偿机制的存在:SCI 组左侧颞叶、双侧丘脑、后扣带回、尾状核、左侧海马、海马回活动增强,这一改变与 AD 注意分散任务中相关脑区活动减弱相似,提示 SCI 作为 AD 最早期阶段可能存在着代偿作用,随着这一疾病的进展,最终代偿失败,相关脑区活动最终减弱。

6 神经病理改变

有研究对 2369 例 25~95 岁包含痴呆及非痴呆的尸检结果显示,约一半以上 60~65 岁之间的老年人存在 AD 神经病理学改变,20% 以上的 40 岁以后就开始出现,因此,AD 最初的病理改变可能出现在临床痴呆症状甚至 MCI 之前。Visser 等^[19]对横跨欧洲的 20 多个记忆诊所的 881 例包括正常对照组、SCI 组、非遗忘 MCI(naMCI)组、AD 组的 2 年余随访研究显示,AD 样脑脊液改变($A\beta_{42}$:tau 异常)在各组的比例分别为 SCI(52%);naMCI(68%);aMCI(79%);正常对照组(31%)。应用 PCR 技术发现,存在 AD 脑脊液样改变的 SCI 个体多携带有 APOE ϵ_4 基因,提示这类

人群是 AD 高危人群。

7 干预

由于认识差异,有关 SCI 干预的报道不多。Kwok 等^[20]进行了一项对中国人群 SCI 认知训练(CT)的研究,训练内容包括注意、记忆、推理等方面。该研究结果提示,与对照组相比,认知训练短期获益和长期获益均无统计学意义,但能够提高低教育程度 SCI 老人的认知水平,包括长期获益和短期获益。所能提高的认知领域仅为概念化和记忆能力,而注意、启动/维持、释义等方面无显著改善,这也显示认知能力的可塑性,且高教育程度 SCI 个体更有可能发展为痴呆。

目前尚无药物对 SCI 个体的干预研究。Richter 等^[21]对 30 名 SCI 个体连续 12 周营养补充治疗,补充物质包括 L- α -甘油磷酸胆碱、 ω -3-磷脂酰丝氨酸、长春西汀、尿苷-5-单磷酸、酒花、姜、迷迭香、南非醉茄、葡萄籽、野生蓝莓的提取物等。分别对治疗开始前、2 周及 12 周认知功能进行评价,结果显示 2 周后记忆、注意、学习、日常功能均有显著改善,但在接下来的 10 周末见显著改变。该研究样本量小,且给药种类多,成分复杂,部分药物作用尚不明确,因此还需更大样本量更加细致的研究进一步证实食物及其成分可能对 SCI 的作用。

8 展望

SCI 概念较新,研究起步时间不长,但是近年来相关报道有逐渐增加趋势。我们认为首先需要制定规范的、统一的、可操作性 SCI 诊断标准;其次,SCI 症状较轻易被忽视导致进展,因此需要普及相关知识,早期发现并干预;最后,在 SCI 相关研究方面还需要有大样本、多中心、纵向的研究才能使结果更加可信。

参 考 文 献

- [1] Stewart R. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry*, 2012, 25(6): 445-450.
- [2] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9(Suppl 1): 65-69.
- [3] Mitchell AJ. Is it time to separate subjective cognitive complaints from the diagnosis of mild cognitive impairment? *Age Ageing*, 2008, 37(5): 497-499.
- [4] Reisberg B, Pritchep L, Mosconi L, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2008, 4(1 Suppl 1): S98-S108.
- [5] Caracciolo B, Gatz M, Xu W, et al. Differential distribution of subjective and objective cognitive impairment in the population: a nation-wide twin-study. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(2): 393-403.
- [6] van Oijen M, de Jong FJ, Hofman A, et al. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(2): 92-97.
- [7] Clarnette RM, Almeida OP, Forstl H, et al. Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001, 16(2): 168-174.
- [8] Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, et al. Do subjective memory complaints predict senile Alzheimer dementia? *Wien Med Wochenschr*, 2008, 158(3-4): 71-77.
- [9] Yoon B, Shim YS, Hong YJ, et al. Which symptoms can distinguish between subject cognitive impairment (SCI) and mild cognitive impairment (MCI)? *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 54(2): 325-329.
- [10] Rodda J, Okello A, Edison P, et al. C-PIB PET in subject cognitive impairment. *Eur Psychiatry*, 2010, 25(2): 123-125.
- [11] Zhang MY, Wang HL, Li T, et al. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms across the Declining Memory Continuum: An Observational Study in a Memory Clinic Setting. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 2: 200-208.
- [12] O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M, et al. Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(3): 224-227.
- [13] Glodzik-Sobanska L, Reisberg B, De Santi S, et al. Subjective memory complaints: presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24(3): 177-184.
- [14] Jessen F, Feyen L, Freymann K, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(12): 1751-1756.
- [15] van der Flier WM, van Buchem MA, Weverling-Rijnsburger AW, et al. Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *J Neurol*, 2004, 251(6): 671-675.
- [16] Selnes P, Aarsland D, Bjørnerud A, et al. Diffusion Tensor Imaging Surpasses Cerebrospinal Fluid as Predictor of Cognitive Decline and Medial Temporal Lobe Atrophy in Subjective Cognitive Impairment and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3): 723-736.
- [17] Rodda JE, Dannhauser TM, Cutinha DJ, et al. Subjective cognitive impairment: increased prefrontal cortex activation compared to controls during an encoding task. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24(8): 865-874.

- [18] Rodda J, Dannhauser T, Cutinha DJ, et al. Subjective cognitive impairment: functional MRI during a divided attention task. *Eur Psychiatry*, 2011, 26(7): 457-462.
- [19] Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 619-627.
- [20] Kwok TC, Bai X, Li JC, et al. Effectiveness of cognitive training in Chinese older people with subjective cognitive complaints: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(2): 208-215.
- [21] Richter Y, Herzog Y, Eyal, et al. Cognitex supplementation in elderly adults with memory complaints: an uncontrolled open label trial. *J Diet Suppl*, 2011, 8(2): 158-168.

海马与帕金森病

王钰 综述 张本恕 审校
天津医科大学总医院神经内科 天津市 300052

摘要:帕金森病的主要病理特点为多巴胺能神经元的缺失。近年研究发现,海马可通过多巴胺及其它递质传递系统间复杂的传导环路,在突触可塑性、适应性记忆以及动机行为中发挥重要作用。对于帕金森病患者,海马与冲动控制障碍、嗅觉减退、疲劳等非运动症状有关。进一步探讨海马与帕金森病的关系以及相关机制,将有利于对帕金森病非运动症状更深入的认识,并可为其治疗提供新的思路。

关键词:海马;帕金森病;多巴胺;非运动症状;认知障碍

作为一种最常见的神经系统变性疾病,帕金森病(Parkinson's disease, PD)的主要病理特点为中脑黑质致密部多巴胺能神经元丢失,以及路易小体的聚集。PD在临床上多呈现以运动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿势不稳为特点的运动症状。随着对PD进一步的认识,其非运动症状如认知障碍、嗅觉减退、焦虑等,得到了更多的关注^[1]。长期以来,除痴呆外,学术界并不认为海马在PD中起到某种作用。然而最新研究发现,海马在多巴胺传递与海马突触重塑的相互作用中扮演了重要的角色,并认为这种相互作用一旦失衡,除痴呆外,还可出现其它神经精神症状^[2]。由此看,进一步探讨海马与PD的关系及其相关机制,将有利于对PD非运动症状更深入的认识,并由此可能产生新的治疗思路。

1 海马、基底节和多巴胺系统的解剖与功能联系

海马位于颞叶内侧,与前额叶皮质、伏核、腹侧

被盖区、苍白球、蓝斑、杏仁核间存在复杂的神经递质传递环路。谷氨酸,作为一种中枢兴奋性递质,传递由海马开始,经海马回传至伏核以抑制腹侧苍白球,进而减少其释放针对腹侧被盖区多巴胺能活动的紧张性抑制(tonic inhibition)。同时,腹侧被盖区通过多巴胺能纤维投射到海马和前额叶皮质,竞争参与对伏核的控制。需注意的是,海马和前额叶皮质释放信号至伏核是通过不同的多巴胺受体起作用,如海马传递信号至伏核是由D1受体介导的。

近年来认为,海马与陈述性记忆有关。多巴胺系统与海马的相互作用能够调节细胞膜内在特性和突触传递,进而影响海马依赖的记忆、学习和行为。此外,海马和纹状体在学习中有不同的作用。在学习过程中,正常人海马的激活是由延迟反馈触发,而基底节则由即时反馈触发。

基金项目:天津医科大学科学基金项目(2013KYQ01)

收稿日期:2013-10-25;修回日期:2014-01-21

作者简介:王钰(1980-),女,博士,主治医师,主要从事帕金森病和神经免疫疾病的临床基础研究。

通讯作者:张本恕(1946-),女,主任医师、教授,博士生导师,主要从事锥体外系疾病和痴呆的研究。E-mail:grape13@163.com。