

- [14] Crawford S, Whitnall L, Robertson J, et al. A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(7): 659-669.
- [15] Larner AJ, Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26(4): 555-563.
- [16] Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, et al. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the national institute of neurological disorders and stroke-Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. *Stroke*, 2012, 43(2): 464-469.
- [17] Matias-Guiu JA, Fernández de Bobadilla R, Escudero G, et al. Validation of the Spanish version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *Neurologia*, 2014, [Epub ahead of print].
- [18] Cheung G, Clugston A, Croucher M, et al. Performance of three cognitive screening tools in a sample of older New Zealanders. *Int Psychogeriatr*, 2015, [Epub ahead of print].
- [19] 蔡苻, 韦存胜, 顾小花, 等. Addenbrooke 改良认知评估量表在帕金森病患者认知障碍的价值初探. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(10): 1422-1425.
- [20] Wong L, Chan C, Leung J, et al. A validation study of the Chinese-Cantonese Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (C-ACER). *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 731-737.
- [21] Bak TH, Rogers TT, Crawford LM, et al. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(3): 420-422.
- [22] Dndas RB, Berrios GE, Hodges JR. The Addenbrooke's cognitive examination (ACE) in the differential diagnosis of early dementias versus affective disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13(3): 218-226.
- [23] Galton CJ, Erzinclioglu S, Sahakian BJ, et al. A comparison of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), conventional neuropsychological assessment, and simple MRI-based medial temporal lobe evaluation in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Cogn Behav Neurol*, 2005, 18(3): 144-150.
- [24] Mitchell J, Arnold R, Dawson K, et al. Outcome in subgroups of mild cognitive impairment (MCI) is highly predictable using a simple algorithm. *J Neurol*, 2009, Epub ahead of print.
- [25] Ahmed S, de Jager C, Wilcock G. A comparison of screening tools for the assessment of mild cognitive impairment: preliminary findings. *Neurocase*, 2012, 18: 336-351.
- [26] Yoshida H, Terada S, Honda H, et al. Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24: 28-37.
- [27] Alexopoulos P, Ebert A, Richter-Schmidinger T, et al. Validation of the German revised Addenbrooke's cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 29: 448-456.
- [28] Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21: 1078-1085.

Meynert 基底核与认知

谢祎, 肖劲松 综述 章军建 审校

武汉大学中南医院神经内科 湖北省武汉市 430071

摘要: Meynert 基底核 (NBM) 位于基底前脑, 可分为六个区域, 与其它大脑区域有广泛的纤维联系。NBM 的传入纤维来自边缘系统和旁边缘系统皮质, 传出纤维到达额叶、顶叶、颞叶、扣带回皮质、杏仁核、眶皮质和脑岛等部位, 是皮质胆碱能递质的主要来源, 能够维持正常认知功能, 痴呆患者 NBM 受损严重。深部脑电刺激 (DBS) 通过电刺激 NBM, 促进皮质胆碱能递质释放, 能够改善实验动物和患者的认知障碍。本文就 NBM 与认知的关系做简要叙述, 并对 NBM-DBS 改善认

收稿日期: 2015-05-08; 修回日期: 2015-07-30

作者简介: 谢祎 (1990-), 女, 博士在读, 主要从事认知与痴呆的研究。

通讯作者: 肖劲松, E-mail: jsxiao2000@sina.com。

知障碍的研究现状进行总结。

关键词: Meynert 基底核; 深部脑电刺激; 认知障碍

随着人口老龄化的不断加剧,痴呆患者越来越多,但目前药物治疗痴呆效果不甚理想,迫切需要新的治疗方法。阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)是最常见的两种痴呆类型,两者的共同病理特征是 Meynert 基底核(nucleus basalis of Meynert, NBM)部位胆碱能神经元的丢失^[1,2]。深部脑电刺激(deep brain stimulation, DBS)能直接调节神经元活动,国外已有相关报导通过低频电刺激 NBM 促进皮质胆碱能递质的释放,进而改善 AD 和 PDD 患者认知障碍^[3,4]。本综述总结了 NBM 的解剖部位和组成、纤维联系、与认知障碍的关系和深部脑电刺激术,着重介绍 NBM-DBS 治疗痴呆在基础和临床研究的进展,并提出目前存在的一些问题。

1 NBM 的解剖部位和组成

NBM 位于人类基底前脑,结构较复杂且高度分化,范围由嗅球延伸至海马钩。NBM 在矢状面上前后长 13~14 mm,接近水平走行;在横断面无名质层面上直径最大,从中线到外侧宽 16~18 mm,间质成分伸入内囊、丘脑下脚、Broca 区、苍白球、前联合以及脑脚祥^[5]。人类每个大脑半球的 NBM 神经元总数大约 21 万,为大细胞神经元,其中 80%~90% 含有乙酰胆碱转移酶,部分神经元包含氨基酸能和 γ -氨基丁酸能递质,大小 40~50 μm × 60~70 μm ,纺锤形或多极,深染,核仁明显,富含脂褐素成分,单树突,树突分支相互重叠、排列方向不一^[6,7]。

NBM 可划分为 6 个区域。最前端区域为 Ch4a,由嗅球后方延伸至前联合交叉处,其中心神经元稀疏,可进一步分为前中部 Ch4am 和前外侧部 Ch4al。稍靠后为 Ch4ai 区域,穿过前联合到达脑脚祥。脑脚祥是中间区域 Ch4i 的划分标志,同时将 Ch4i 分为背侧 Ch4id 和腹侧 Ch4iv。Ch4p 位于最后端,毗邻豆状核、壳核、杏仁核和视束^[5,7]。

2 NBM 的纤维联系

NBM 的传入纤维来自边缘系统和旁边缘系统皮质,主要有梨状皮质、眶额叶、脑岛、颞极、旁海马回、内嗅皮质和扣带回。此外还有传入纤维来自杏仁核、海马、隔核、伏隔核、部分间脑和脑桥被盖。NBM 的传出纤维是皮质胆碱能递质的主要来源,电刺激啮齿动物的 NBM 可以直接引起新皮质乙酰胆

碱的释放。Ch4am 区发出胆碱能纤维投射到达额叶、顶叶、扣带回皮质,还有少量到达下丘脑、海马、腹侧躯体感觉皮质、杏仁核、腹外侧眶皮质、脑岛中线、弓状纤维周围区、纹状体周围区、旁海马区域和顶叶下区域。Ch4al 区的投射纤维到达额顶叶和杏仁核,部分直接到达嗅球、额极内侧、背内侧运动皮质、腹外侧眶皮质、脑岛、颞叶下区域和旁海马区域。Ch4id 区和 Ch4iv 区则主要发出纤维投射到腹外侧眶皮质、脑岛、弓状纤维周围区、纹状体周围区、颞叶下区域、旁海马区域和顶叶下区域,少量纤维投射到额极内侧、背内侧运动皮质、杏仁核、前听觉皮质和颞极。位于最末端的 Ch4p 区的胆碱能纤维投射到颞上回和颞极,少量投射到颞叶下区域和岛叶后部。电刺激各区域的投射纤维之间并不是孤立的,皮质某些部位接收来自 NBM 不同区域发出的投射纤维,以保证当 NBM 个别区域受损时,皮质不会有显著的胆碱能递质缺失^[8]。

3 NBM 与认知障碍

NBM 与认知关系密切,调节记忆力、注意力以及行为。杏仁核是把感觉转化为记忆的关键部位,与记忆的汇总有关,NBM 到杏仁核的胆碱能递质投射可促进记忆形成^[9]。NBM 释放胆碱能递质可参与注意的调节,通过中脑缘、额叶和顶叶的神经网络监控行为的执行^[10]。同时 NBM 是抵达皮质的上行激活系统的结构基础,通过 γ 振荡促进皮质激活、维持觉醒来提高认知功能^[8]。NBM 是皮质、杏仁核胆碱能递质的主要来源,胆碱能系统对维持突触可塑性、提高认知功能有重要作用。AD 和 PDD 患者 NBM 神经元丢失高达 96%,神经元丢失、胆碱能缺失、神经元代谢活性下降和认知障碍之间有显著相关性^[11,12]。

毁损大鼠 NBM 建立 AD 模型,水迷宫结果显示空间探索时间延长,病理结果显示新皮质及海马部位 β -淀粉样蛋白和 τ 蛋白增加,提示胆碱能系统受损产生的异常蛋白沉积可能是散发性 AD 的重要病因^[11]。酒精中毒大鼠水迷宫潜伏期明显延长,NBM 胆碱能神经元数目显著减少,推测酒精导致大鼠学习记忆能力障碍与 NBM 胆碱能神经元减少有关^[12]。

4 NBM 深部脑电刺激术

DBS 是将刺激电极植入患者脑组织深部目标

核团,通过脉冲发生器发出特定频率电刺激,对靶核团进行慢性刺激以达到治疗目的^[13],高频刺激抑制目标核团功能,低频刺激兴奋目标核团功能,目前主要用于治疗帕金森病、抽动秽语综合征、癫痫、肌张力障碍等神经系统疾病。NBM 对于维持正常认知十分重要,如果受损会导致认知障碍,动物实验和临床研究均证实电刺激 NBM 可以改善认知功能。

4.1 动物实验

Hotta 等^[14]给予大鼠 NBM 电刺激后,结果显示成年大鼠(4~6 月龄)神经元细胞外神经生长因子(neural growth factor, NGF)含量增加 68%,停止刺激后 NGF 表达仍可维持若干小时,推测与上调 NGF mRNA 表达有关,烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂美加明(静脉注射 20 mg/kg)可以抵消 NGF 含量增加,毒蕈碱型受体拮抗剂阿托品(静脉注射 5 或 25 mg/kg)不能抵消该效应,在老年大鼠(29~31 月龄)中未观察到 NGF 表达发生变化,说明 NBM 向新皮质投射的胆碱能递质是通过烟碱型受体调节皮质神经元的 NGF 分泌,维持神经元可塑性,对大脑皮质有保护作用,老年大鼠皮质烟碱型受体的数量或活性下降。NBM 电刺激成年大鼠可增加刺激侧 55% 血流量,老年大鼠只能增加 25% 血流量,美加明和阿托品均可抵消血流增加效应,说明电刺激 NBM 通过胆碱和毒蕈碱受体促进大脑皮质血管扩张,提高血流量。

Montero-Pastor 等^[15]发现低频刺激大鼠 NBM 可以改善大鼠记忆获取、强化和提取能力,其机制与维持记忆的早期编码、增加来自 NBM 的乙酰胆碱释放、调节神经可塑性、增加注意力和预警力有关。激活与动机性学习相关的杏仁核,可促进记忆强化,通过 GABA 递质与胆碱能递质系统的相互作用,共同调节皮质可塑性。Boix-Trelis 等^[16]用低频刺激大鼠单侧 NBM 20 min,立刻或延迟 24 h 检测大鼠对食物的记忆,发现记忆获取能力较对照组明显改善,前额叶皮质、海马部位的 c-fos 基因表达上调,说明 NBM 有助于早期记忆形成,可能与上调大脑记忆系统的神经元活性、增加前额叶皮质和海马的转录因子 c-Fos 表达有关。

4.2 临床研究

临床上,刺激 NBM 和穹窿已被用于治疗 AD。DBS 不仅影响靶核团局部神经元放电,也可通过复杂的纤维投射向远隔的大脑部位传递生物电冲动。

AD 和 PDD 共同病理变化为基底前脑退化,向皮质的胆碱能递质输出减少^[3]。通过电刺激 NBM,增加基底前脑的胆碱能输出,有望达到治疗痴呆的目的。

Kuhn 等^[4]纳入 6 名轻到中度的 AD 病人,对双侧 NBM 进行 4 周低频电刺激,之后再行 11 个月的开放电刺激,12 个月后 ADAS-Cog 分数平均增加了 3 分,MMSE 分数下降了 0.5 分,CDR 评分基本不变。功能影像 PET 显示 3 名病人脑部葡萄糖利用增加,且在电刺激活跃脑区葡萄糖利用与 ADAS-Cog、MMSE 显著相关,无严重治疗相关并发症,电刺激 NBM 治疗 AD 是可行且可耐受的。

Barnikol 等^[17]以 1 名行丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)和 NBM 电刺激的 PDD 病人为研究对象,用 130 Hz 高频电刺激 STN 10 周后,帕金森运动症状得到缓解,但失用症状无明显改善,再用 20 Hz 低频电刺激 NBM,患者的失用症状在术后 20 个月的观察期间得到显著改善,日常生活能力有很大提高,与上调 NBM 胆碱能释放、增加动机和认知能力有关。Freund 等^[18]对 1 名缓慢进展的 PDD 患者行 NBM-DBS,患者注意力、警觉性、驱动力、自行为等认知功能有显著改善,与提高 NBM 向皮质的胆碱能输出有关。

5 总结与展望

胆碱能递质对于维持正常认知功能十分关键,皮质大部分胆碱能递质来自 NBM,通过低频电刺激 NBM 促进胆碱能递质向皮质释放,进而改善认知已经在动物实验和临床研究中得到证实,但仍存在一些问题。首先,认知障碍的确切病理过程还不清楚,到底是来自 NBM 的突触前神经元、还是来自海马和新皮质的突触后神经元的病理变化导致了认知障碍呢?可以预期,DBS 对于前者的效果优于后者。其次,胆碱能系统紊乱与多种神经疾病如癫痫、精神分裂症、抑郁症相关,刺激 NBM 改变胆碱能递质系统具有一定风险,可能伴发一定的不良反应。此外,最佳刺激参数、手术适应症仍然需要进一步确认^[19]。目前临床上电刺激 NBM 主要用来治疗 AD 和 PDD,基于伦理限制,治疗机制并不十分清楚,需要进一步从解剖、功能和分子生物学层面探讨 NBM 电刺激后认知改善的机制。

参 考 文 献

- [1] Kotagal V, Muller ML, Kaufer DI, et al. Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. *Neurosci Lett*, 2012, 514(2): 169-172.

- [2] Gelfo F, Petrosini L, Graziano A, et al. Cortical metabolic deficits in a rat model of cholinergic basal forebrain degeneration. *J Neurochem Res*, 2013, 38(10): 2114-2123.
- [3] Hardenacke K, Shubina E, Buhle CP, et al. Deep brain stimulation as a tool for improving cognitive functioning in Alzheimer's dementia: a systematic review. *Front Biosci*, 2013, 4(159): 1-11.
- [4] Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(3): 353-360.
- [5] Liu AK, Chang RC, Pearce RK, et al. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(4): 527-540.
- [6] Gilmore ML, Erickson JD, Varogui H, et al. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*, 1999, 411(4): 693-704.
- [7] Hardenacke K, Kuhn J, Lenartz D, et al. Stimulate or degenerate: deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in Alzheimer dementia. *World Neurosurg*, 2013, 80(3): 35-43.
- [8] Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, et al. The nucleus basalis of Meynert: A new target for deep brain stimulation in dementia? *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10): 2676-2688.
- [9] Janak PH, Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 2015, 517(7534): 284-292.
- [10] Pepeu G, Giovannini MG, Bracco L. Effect of cholinesterase inhibitors on attention. *Chem Biol Interact*, 2013, 203(1): 361-364.
- [11] 李琳, 乔健天. 毁损 Meynert 基底核造成的大脑皮质及海马 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白的增加: 行为学和形态学研究. *神经解剖学杂志*, 1999, 15(1): 4-10.
- [12] 崔卫刚, 陶晶, 任铭新. 慢性酒精中毒大鼠学习记忆及 Meynert 基底核胆碱能神经元的变化. *四川解剖学杂志*, 2006, 14(3): 14-16.
- [13] Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2003, 13(6): 696-706.
- [14] Hotta H, Kagitani F, Kondo M, et al. Basal forebrain stimulation induces NGF secretion in ipsilateral parietal cortex via nicotinic receptor activation in adult, but not aged rats. *Neurosci Res*, 2009, 63(2): 122-128.
- [15] Montero-Pastor A, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, et al. Effects of electrical stimulation of the nucleus basalis on two-way active avoidance acquisition, retention, and retrieval. *Behav Brain Res*, 2004, 154(1): 41-54.
- [16] Boix-Trelis N, Vale-Martínez A, Guillazo-Blanch G, et al. Effects of nucleus basalis magnocellularis stimulation on a socially transmitted food preference and c-Fos expression. *Learn Mem*, 2006, 13(6): 783-793.
- [17] Barnikol TT, Pawelczyk NBA, Barnikol UB, et al. Changes in apraxia after deep brain stimulation of the nucleus basalis Meynert in a patient with Parkinson's dementia syndrome. *Wiley InterScience*, 2010, 25(10): 1519-1520.
- [18] Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, et al. Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol*, 2009, 66(6): 781-785.
- [19] Salma A, Vasilakis M, Tracy PT. Deep Brain Stimulation for Cognitive Disorders: Insights into Targeting Nucleus Basalis of Meynert in Alzheimer Dementia. *World Neurosurg*, 2014, 81(1): e4-e5.

促红细胞生成素及其衍生物经鼻给药发挥神经保护作用研究进展

赵嘉欣 综述 吴海琴 审校

西安交通大学第二附属医院神经内科 陕西省西安市 710004

摘要: 近年来,促红细胞生成素(EPO)除了在治疗贫血过程中的促红细胞生成作用,其神经保护作用在大量实验中被发现及证实。但是 EPO 属于生物大分子,难以通过血脑屏障(BBB),经腹腔、静脉及皮下注射 EPO 时产生的促红细胞生

基金项目:国家自然科学基金(81170300)

收稿日期:2015-04-22;修回日期:2015-08-10

作者简介:赵嘉欣(1992-),女,硕士在读,从事神经系统衰老研究。E-mail: zjxpyl@163.com。

通讯作者:吴海琴(1960-),女,主任医师,教授,研究生导师,从事脑血管疾病及神经系统衰老研究。E-mail: whq60@163.com。