

2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗

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

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指记忆力或其他认知功能进行性减退,但不影响日常生活能力,且未达到痴呆的诊断标准^[1]。MCI 诊断标准最早由 Petersen 等于 1999 年提出,该标准得到了广泛认可和应用。但该标准对 MCI 的诊断过于局限,主要是遗忘型 MCI 的诊断。2003 年国际工作组对 MCI 诊断标准进行了修订,这也是目前广泛应用的 MCI 诊断标准。该标准将 MCI 分为 4 个亚型,即单认知域遗忘型 MCI、多认知域遗忘型 MCI、单认知域非遗忘型 MCI 和多认知域非遗忘型 MCI^[2]。除此之外,该标准还对 MCI 病因进行了更全面的阐述,如阿尔茨海默病、脑小血管病、路易体病、额颞叶变性等缓慢起病的痴呆类型在临床症状达到痴呆前,轻度的病理变化均可引起 MCI。而脑外伤、脑炎、营养缺乏等可导致持久的 MCI。虽然美国国立老化研究所(NIA)2011 年标准和阿尔茨海默病协会(ADA)2011 年标准、2013 年精神疾病诊断与统计手册第五版(DSM-5)分别就阿尔茨海默病所致的 MCI 及 MCI 的诊断标准进行了更新,但其基本内容均与 2003 年 MCI 诊断标准一致^[3]。

MCI 诊断标准

主要包括以下 4 点^[2]:(1)患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现认知的损害;(2)存在一个或多个认知功能域损害的客观证据(来自认知测

验);(3)复杂的工具性日常能力可以有轻微损害,但保持独立的日常生活能力;(4)尚未达到痴呆的诊断。

2011 年美国国立老化研究所(NIA)和阿尔茨海默病协会(ADA)制订的阿尔茨海默病所致的 MCI 的诊断标准,在上述 MCI 诊断标准的基础上增加了生物标志物的内容,包括 A β 沉积的生物标志物和神经元损伤的生物标志物。但该内容只用于临床或基础研究,并不是临床诊断所必需。

以上标准只是 MCI 的一般标准,实际操作中如何对认知障碍但是没有达到痴呆程度进行界定,目前没有统一的标准。另外,不同病因导致的 MCI 其具体的诊断标准不同,临床应灵活使用^[4]。

MCI 的诊断流程

与痴呆概念相似,MCI 是一种症状性诊断,是多种原因导致的综合征。MCI 的诊断应遵循以下流程^[4]:(1)依据患者的认知功能和生活能力(最好有神经心理学证实),根据 MCI 的诊断标准(见上述诊断标准)做出是否 MCI 的诊断。(2)如果是 MCI,结合认知评估结果,根据损害的认知域对患者进行初步分类,如单域遗忘型 MCI 和单域非遗忘型 MCI、多域遗忘型 MCI 和多域非遗忘型 MCI 等,揭示出患者的认知损害特征。如果目前尚不满足 MCI 诊断,建议随访,在 6 个月后或认知功能出现明显改变时再行认知功能检查^[1]。(3)结合 MCI 的起病和发展情况、认知损害特征,有或无神经系统原发疾病、精神疾病(或应激事件)或系统性疾病的病史和体征以及必要的辅助检查,做出 MCI 的病因学诊断^[3-4]。(4)对于目前诊断 MCI 的患者建议至少随访 1 年,以进一步明确诊断^[4]。

【推荐】

应当依据国际标准对 MCI 进行诊断。(专家共识)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003

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(Z161100000216137)

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

对 MCI 的诊断应当包括分类诊断。(专家共识)

对 MCI 患者应进行随访。(专家共识)

一、病史

在门诊或认知筛查活动中,当发现可能存在认知障碍的患者时,应进行详细全面的病史采集。由于患者多伴有记忆力或其他认知功能的下降,因此在询问患者的同时还应向其家属或知情者获取必要的信息。病史采集包括现病史和既往史,内容应涵盖以下 3 部分:认知障碍,生活能力,可能导致认知障碍的疾病或诱发因素,以及伴随的疾病。

(一)现病史采集

详细采集认知障碍的起病时间、起病形式、具体表现(需全面了解各认知域的损害情况)、进展方式、诊治经过及转归;认知障碍是否对日常能力和社会功能产生影响;是否伴有精神和行为症状,精神行为症状的具体表现(如抑郁、焦虑、行为及人格改变)以及与认知障碍发生的先后顺序;认知障碍可能的诱发因素或事件;伴随的肢体功能异常或其他系统疾病的症状体征。

不同原因的 MCI 起病和病情发展模式不同,认知损害特征不同,伴随的体征不一,可以提示 MCI 的病因。如神经变性病所致 MCI 起病隐袭,持续进展,病史中一般无可能导致认知障碍的已知疾病,常无神经系统局灶体征或选择性累及某一系统(以锥体外系常见)。血管性和感染性疾病导致的 MCI 则急性起病,常伴有神经系统局灶体征,急性期后认知有一定改善,然后处于平台期,如原发病反复,认知障碍可呈阶梯样进展。中毒性和系统性疾病导致的认知障碍多亚急性起病,认知障碍随原发疾病波动,伴有其他系统的症状体征。

(二)既往史采集

详细采集既往病史,尤其注意询问是否有可能导致认知障碍的疾病或诱发因素,如脑血管病、帕金森病、脑外伤、脑炎、癫痫、长期腹泻或营养不良(维生素缺乏)、甲状腺功能障碍、肾功能不全、输血或冶游史、酗酒、CO 中毒、药物滥用、血管风险(如糖尿病和高血压)、抑郁、睡眠呼吸障碍等,为认知障碍病因诊断提供依据。还要注意询问患者儿时的智力及发育情况,除外精神发育迟滞。

对于知情者,应选择熟悉患者病情并与其共同生活的亲属或朋友。由于患者本人可能存在认知损害及自知力缺乏,因此病史应尽可能获得知情者证实或补充。根据知情者提供信息完成的量表如老年

认知减退知情者问卷(informant questionnaire on cognitive decline in the elderly, IQCODE)对 MCI 的筛选具有较高的参考价值(I 级证据),区分正常老年人和 MCI 的准确率为 79.9%(I 级证据)。

【推荐】

应当详细采集病史,涵盖认知功能、生活能力和可能导致认知障碍的疾病或诱发因素,为认知障碍的诊断和病因诊断提供依据。(专家共识)

建议在可能的情况下,病史应尽可能获得知情者证实或补充。(A 级推荐)

二、体格检查

怀疑为 MCI 的患者需进行详细的体格检查,包括一般体格检查和神经系统检查,体格检查目的主要在于协助诊断及明确病因。

神经系统查体应包括意识、高级皮质功能检查(理解力、定向力、远近记忆力、计算力、判断力等)、脑神经、运动系统(肌容积、肌张力、肌力、不自主运动、共济、步态)、感觉系统(浅感觉、深感觉、复合感觉)、反射(浅反射、深反射、病理反射)和脑膜刺激征等。

不同病因的 MCI 伴随的神经系统体征不同:神经系统变性病导致的皮质性 MCI(如阿尔茨海默病、额颞叶变性)早期不出现躯体性症状体征;神经系统变性病导致的皮质下性 MCI(如帕金森病、进行性核上性麻痹、路易体痴呆)早期即可出现锥体外系症状体征(运动减少、肌张力增高、震颤、舞蹈等);脑血管病和其他脑部疾病导致的 MCI(如多发性硬化、肿瘤、外伤等)多有神经系统局灶体征(包括中枢性面舌瘫、肢体瘫痪、腱反射活跃、病理反射等);中毒性疾病(如慢性酒精性中毒、有机物中毒)和代谢性疾病(如维生素 B12 缺乏等)可伴有多发性周围神经病。

一般查体包括心率、呼吸、血压、面容、皮肤黏膜、头颅、颈部、心脏、肺脏、肝脏、脾脏、四肢及关节等。系统性疾病(肝肾功能不全、内分泌疾病、营养代谢疾病、心血管疾病、睡眠呼吸障碍等)、中毒等导致的 MCI 常伴有其他系统症状体征:甲状腺功能低下引起的认知障碍常伴怕冷、体温低、心率慢等低代谢症状和甲状腺增大等体征;维生素 B12 缺乏常伴有巨细胞贫血、舌炎等;酒精中毒可以伴有营养不良和酒精性肝硬化等表现。

有些体格检查可以协助早期识别 MCI 及预测 MCI 进展,如步态、嗅觉、听力检查等。MCI 患者步态障碍多表现为起步困难、步态缓慢、步幅小、易跌

倒等(Ⅲ级证据)。基线步态缓慢的人群认知功能下降明显,提示步态速度可能作为早期识别认知功能下降的一种简便无创的生物标志物(Ⅰ级证据)。除步态以外,嗅觉识别障碍在 MCI 中很常见,并可能预测认知功能正常人群的认知功能下降及预测 aMCI 向 AD 的转化(Ⅰ级和Ⅱ级证据)。在 aMCI 患者中,嗅觉障碍(气味察觉、区别、识别测试)可能预示 aMCI 向 AD 转化,敏感度 92.3%,特异度 75%(Ⅱ级证据)。有证据表明,听力下降与认知功能下降有一定的相关性(Ⅰ级证据和Ⅱ级证据)。基线听力受损人群出现认知功能障碍的风险比为 1.24,且认知功能下降程度和认知功能障碍风险与基线听力受损的严重程度呈线性相关(Ⅰ级证据)。

【推荐】

应当对 MCI 患者进行一般查体和神经系统查体,为 MCI 的病因诊断提供依据,同时明确伴发的疾病。(专家共识)

有些体格检查,如步态、嗅觉、听力等结合神经心理学测试可以用于协助早期识别 MCI 及预测 MCI 进展。(A 级推荐)

三、神经心理评估

神经心理评估是诊断和研究 MCI 的重要手段。神经心理检查可以实现对患者认知功能的评价,有助于 MCI 的确立;可以明确认知障碍的特征,对患者进行进一步分类和病因诊断;可以监测认知功能的变化,及早发现将来可能转化成痴呆的患者。神经心理评估包括以下 3 部分内容:认知功能、日常和社会能力、精神行为症状。

(一) 认知功能评估

1. 总体认知功能筛查:简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)在鉴别 MCI 与 AD 或正常人时并不敏感,荟萃分析发现其区别正常老人和 MCI 的敏感度和特异度分别为 63.4% 和 65.4%(Ⅰ级证据)。蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)涵盖的认知领域较 MMSE 广,包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间结构技能、抽象思维、计算和定向力,是专门为筛查 MCI 而设计的,其在识别 MCI 时有较高的敏感度(80%~100%)和特异度(50%~76%)(Ⅱ级证据)。MoCA 在区别正常老人与 MCI 时较 MMSE 更具准确性(Ⅱ级证据);由于 MoCA 较 MMSE 增加了执行功能、抽象思维等检查,其对识别早期血管因素导致的认知障碍和帕金森病患者的认知损害也优于 MMSE。该量表在国家十一

五期间由贾建平教授领导的团队进行了社区老年人常模的研究,制定了划界分:文盲组 ≤ 13 分、小学组 ≤ 19 分、初中及以上组 ≤ 24 分^[5]。

2. 记忆力评估:记忆障碍是遗忘型 MCI 的核心症状,词语学习测验对识别正常老人和遗忘型 MCI 的敏感度和特异度为 73% 和 71%(Ⅱ级证据);而在血管性 MCI 和其他皮质下 MCI 中损害相对较轻,词语学习测验长时延迟回忆能正确区别 87.5% 的小血管性 MCI 患者和 90% 的 AD 源性 MCI 患者(Ⅲ级证据)。词语学习记忆包括 Rey 听觉词语学习测验、California 词语学习测验等。California 词语学习测验在鉴别向痴呆转化的 MCI 优于其他词语学习测验(Ⅱ级证据);汉化版的 Hopkins 词语学习测验(Hopkins verbal learning test, HVLT)在鉴别 MCI 与正常人时也具有较好的敏感度及特异度(69.1% 和 70.7%)(Ⅱ级证据)。近来,延迟自由线索回忆(free and cued selective reminding test, FCSRT)被认为在鉴别 MCI 时较有更好的灵敏度(76%)和特异度(81%)(Ⅱ级证据),对 MCI 转化为 AD 也有较好的预测价值(Ⅱ级证据)。应该注意,对 MCI 的诊断,尤其对高智商的个体,纵向比较非常重要,即使检查结果在正常范围,但如果较以前有明显下降,也应视为异常。目前国内常用的记忆检查量表有 Wechsler 成人记忆量表、中国医学科学院心理所成人记忆量表、Rey 听觉词语学习测验、California 词语学习测验等。

3. 执行功能评估:执行功能包括一系列认知过程(精神抑制、计划、精神灵活性、更新、控制能力等),是 MCI 患者常受累的认知领域。执行功能损害与否可以作为 MCI 转化为痴呆的危险因素(Ⅱ级证据);研究发现,连线测验 B-A(B 部分所用的时间减去 A 部分所用的时间,能更好地反映执行能力)对诊断小血管病所致 MCI 的敏感度和特异度分别为 88% 和 76%(Ⅲ级证据);改良后的连线测验在鉴别 MCI 与正常人时具有很好的敏感度(78%)和特异度(90%)(Ⅱ级证据);国内有学者利用改良的连线测验-B(the shape trail test, STT),在鉴别 MCI 时显示出良好的灵敏度(Ⅱ级证据)。除连线测验外,数字符号转换测验是另一常用的检测执行功能的方法,对区别正常老人和血管源性 MCI 的敏感度和特异度分别为 72.5% 和 90%(Ⅲ级证据)。常用的执行功能测验包括威斯康星卡片分类测验、伦敦塔测验、数字-符号转换测验、符号数字模式测验、连线测验、Stroop 测验、语音流畅性测验、语义流畅性

测验等。

4. 语言能力评估:额颞叶变性(包括额颞叶痴呆、进行性非流利性失语、语义性痴呆)早期即出现语言障碍,患者表达、命名和理解能力减退,语言评估有助于该类 MCI 的诊断。常用的测验包括 Boston 命名测验、词语流畅性测验(verbal fluency test)、Wechsler 成人智力量表词汇亚测验,国内常采用汉语失语成套测验对语言进行系统评价。

5. 视空间结构能力评估:视空间结构功能损害与顶枕叶病变相关,常用的评估测验包括图形临摹(交叉五边形、立方体、Rey-Osterreith 复杂图形)、画钟测验、韦氏成人智力量表(WAIS)积木测验等。WAIS 积木测验对鉴别 MCI 及痴呆有一定作用(Ⅲ级证据)。

6. 计算机认知功能评估:计算机认知评估是在传统神经心理学评估基础上发展起来的,与传统神经心理学测量相比,计算机认知评估减少了人为的误差,一定程度上克服了传统神经心理检测的不足。CogState MCI/AD 成套计算机量表包含了工作记忆、视觉记忆、执行功能等多个领域的检测,适用于多种语言、多个年龄段、多种文化传统受试者的认知功能检测,耗时 20~25 min,在鉴别 MCI 及正常受试者方面也具有较高的敏感度及特异度(94%和 100%)(Ⅳ级证据);计算机管理的 MCI 筛查系统(computer-administered neuropsychological screen for MCI, CANS-MCI)是为初级保健医师设计的 MCI 筛查系统,耗时约 22 min,在中学及以下文化程度者敏感度和特异度均为 100%,在受教育程度 13 年以上者敏感度为 100%,特异度为 84.8%(Ⅳ级证据)。国内以 MoCA 北京版(MoCA-BJ)为基础开发了一个人机对话工具 MoCA-CC,在鉴别 MCI 时具有较高的敏感度及特异度(95.8%和 87.1%)(Ⅱ级证据);最近,一个针对 65 岁以上老年人群的计算机化的 MCI 评价工具(computerized assessment of mild cognitive impairment, CAMCI)在鉴别 MCI 时敏感度为 80%,特异度为 74%^[6](Ⅱ级证据)。

【推荐】

单独应用 MMSE 对 MCI 不敏感,可以联合其他检查以提高敏感度。(A 级推荐)

MoCA 在识别 MCI 时有较高的敏感度和特异度,可用于早期筛查 MCI。(A 级推荐)

有条件的记忆门诊,推荐尝试使用计算机化的认知功能评估。(B 级推荐)

延迟自由线索回忆(FCSRT)在鉴别 MCI 时有

较好的敏感度和特异度,适用于 MCI 的诊断及鉴别。(B 级推荐)

应当对所有 MCI 患者进行总体认知功能或多个认知域的检测,可以根据临床提示进行针对性选择。(C 级推荐)

(二)日常和社会能力的评估

日常能力包括基本日常能力(basic activities of daily living, BADL)和工具性日常能力(instrumental activities of daily living, IADL),前者指独立生活所需的最基本的能力,如穿衣、吃饭、洗澡等,后者指复杂的日常或社会活动能力,如理财、购物、出访等。MCI 的诊断要求患者基本日常生活能力正常,工具性日常生活能力或社会功能有轻度损害。在 MCI 分类中,遗忘型 MCI 比非遗忘型 MCI 易出现日常能力损害,多认知阈受损的 MCI 比单一认知域受损的 MCI 易出现日常能力损害。Marshall 等研究发现社会功能问卷(functional activities questionnaire, FAQ)中的部分调查项目可很好地区分认知水平正常人群及 MCI 人群(Ⅱ级证据),提示复杂日常功能评估能够帮助识别和诊断 MCI 患者。Hsiao 等^[7]的研究显示 FAQ 分数升高及理财能力下降预示着 MCI 向 AD 转化(Ⅱ级证据)。Luck 等^[8]研究发现执行医疗保健计划、持家、购物、使用公共交通工具等能力受损可作为预示 MCI 向 AD 转化的指标(Ⅱ级证据),提示工具性日常能力和社会功能损害可用于预测 MCI 向 AD 转化。

【推荐】

应当对所有 MCI 患者进行工具性日常能力或社会功能的检查。(B 级推荐)

不仅应当根据患者本人和知情者提供的材料综合评价患者日常活动能力,条件许可时,尚需结合患者完成给定的工具性日常能力相关任务的能力以判断日常活动能力的改变。(专家共识)

(三)精神行为症状的评估

MCI 患者精神行为症状患病率介于正常老年人和痴呆患者之间,社区以及门诊 MCI 患者有一种精神行为症状的比例为 36.7%~70.3%,最常见的症状为淡漠、抑郁、焦虑和夜间行为紊乱。随访研究发现精神行为症状是 MCI 向痴呆转化的危险因素,而且,即使是轻度的精神行为症状也增加 MCI 向痴呆或 AD 转化的风险(Ⅰ级证据)。精神行为症状数目越多,程度越重, MCI 转化为痴呆的风险越高,恶化的速度越快(Ⅰ级证据)。此外,精神行为症状加重 MCI 患者照料者的负担。因此,临床应对精神行为

症状进行关注和评价。

【推荐】

如临床症状提示有精神行为症状,应当对 MCI 患者进行精神行为症状评估,指导诊断和治疗。(A 级证据)

四、体液检测

实验室体液检查对 MCI 的病因诊断和鉴别诊断具有重要作用。

(一) 血液检查

认知障碍可由代谢、感染、中毒等因素所导致,相关检查可帮助诊断。对伴有意识错乱、发展迅速或者症状不典型的患者,血液检测可能为病因诊断提供重要的参考价值。MCI 患者中血液检测目的是:(1)揭示 MCI 的病因;(2)发现潜在的危险因素;(3)发现潜在的伴随疾病或并发症。

欧洲“AD 和其他痴呆疾病指南”建议对所有首次就诊的痴呆患者进行以下血液学检测以揭示痴呆的病因或伴随疾病:红细胞沉降率、全血细胞计数、电解质、血钙、血糖、肝功能和甲状腺素水平,有些患者还需要进行更多的检测,如维生素 B12、梅毒血清学检测、艾滋病相关检测。对 MCI 患者可以借鉴,也可以根据临床提示进行选择检查。

(二) 脑脊液检查

脑脊液中 Tau 蛋白能够反映脑内神经元和轴索变性, A β 42 降低则反映了类淀粉蛋白的沉积,两者都与 AD 的特征性病理变化有关。MCI 患者的这 2 项指标介于 AD 和健康对照之间,88% 的 MCI 患者脑脊液中 Tau 蛋白增加, A β 42 降低,基线期和随访期这一变化持续存在。

脑脊液中 Tau 蛋白增加和 A β 42 降低还是预示遗忘型 MCI 病情进展或向 AD 转化的指标,通过多中心大样本的研究发现,与稳定的 MCI 相比,发展成 AD 的 MCI 患者的平均 A β 42 水平低,总 Tau 蛋白水平高,两个指标联合预示转化的敏感度和特异度分别为 83% 和 72%,即 MCI 患者脑脊液中 A β 42 降低及 Tau 蛋白升高同时出现,其进展为 AD 的可能性极大(I 级证据)。

遗忘型 MCI 患者 CSF 中不仅 Tau 蛋白总量增高,异常磷酸化的 Tau 蛋白也高于对照,荟萃分析发现脑脊液异常磷酸化 Tau 蛋白是诊断 MCI 的有效指标,对区别正常对照和 MCI 的敏感度和特异度分别为 79.6% 和 83.9%,对预示 MCI 进展的敏感度和特异度为 81.1% 和 65.3% (I 级证据)。

但应当注意,以上各个指标尤其是 A β 42 水平

在不同的研究中心差别非常大,需要制定一个标准化的分析技术,但至今此技术制定工作仍正在进行中(I 级证据)。

【推荐】

推荐对所有首次就诊的患者进行血液学检测,如全血细胞计数、红细胞沉降率、血电解质、血糖、肝功能和甲状腺素水平。必要时,可进行维生素 B12、梅毒血清学检测、HIV 等其他检查。(专家共识)

对遗忘型 MCI 患者可进行脑脊液 Tau 蛋白和 A β 42 的检查,以早期发现 AD 患者。(A 级推荐)

五、影像学检查

神经影像学检查是 MCI 诊断和鉴别诊断的常用手段。临床常用 CT 和 MRI,一些情况下还可选用 PET 或 SPECT,但后者常用于研究工作中。

(一) CT 和 MRI

1. 头颅 CT: 由于头颅 CT 对脑部细微结构(如内嗅皮质和海马)难以准确显示,所以对 MCI 的诊断和鉴别诊断作用有限。但由于其快速、方便、经济,CT 仍是 MCI 患者检查中最常用的神经影像诊断方法。

2. 头颅 MRI: MRI 结构影像可以显示大脑的不同病变(梗死、白质病变、脑肿瘤、脑积水、脑萎缩等),有助于 MCI 的病因诊断和监测病情的进展。

遗忘型 MCI 最常见的脑局部变化是海马和内嗅皮质的萎缩。海马体积是区分遗忘型 MCI 与健康对照的最敏感指标,敏感度达 70% ~ 79% (II 级证据)。遗忘型 MCI 患者的内嗅皮质萎缩程度和海马相近,两者较健康老年人萎缩程度分别达 13% 和 11%,应用内嗅皮质体积为指标,可以把 66% 的 MCI 与健康对照区别,敏感度不如海马(在同一组患者中,后者的敏感度为 70%),结合两者,能够使敏感度提高(II 级证据)。应用自动 MRI 测量分析方法,内嗅皮质厚度、海马体积的厚度识别 MCI 的敏感度和特异度分别为 74% ~ 90% 和 91% ~ 94%,而且与脑脊液 Tau 蛋白、异常磷酸化 Tau 蛋白以及 A β 42 的水平密切相关,提示这些指标能够反映潜在的病理变化(II 级证据)。海马和内嗅皮质萎缩还是预示遗忘型 MCI 向 AD 转化的可靠指标(I 级证据)。

MCI 患者大脑其他变化包括皮质灰质减少、脑室增大、MRI 白质高信号增多,但缺乏特异性,临床意义不如海马和内嗅皮质的测量。

【推荐】

对首次就诊的 MCI 患者进行头颅结构 MRI 检查。(A 级推荐)

(二) PET 和 SPECT

遗忘型 MCI 患者的 PET 和 SPECT 主要表现为海马、颞顶叶和后扣带回的灌注及代谢降低。有研究显示遗忘型 MCI 患者的海马葡萄糖代谢降低,双侧颞顶叶葡萄糖代谢率和血流灌注较健康老年人低,而且颞顶叶低葡萄糖代谢是预示遗忘型 MCI 转化成 AD 的可靠指标(I 级证据)。

脑内 A β 过度沉积及引发的级联反应是 AD 发病的重要机制。临床上,相当部分遗忘型 MCI 患者是早期 AD,所以,及早发现脑内 A β 沉积有助于识别遗忘型 MCI 患者,并可以监测病情的进展和治疗效果。C¹¹ 标记的匹兹堡 B 复合物可以附着于脑内 A β ,通过 PET 成像,显示脑内 A β 沉淀的水平 and 部位,有望成为一种 AD 早期诊断手段。然而并非所有的 MCI 患者均推荐 A β PET 成像,最新指南提出 A β PET 成像最适合于病因不明确及治疗方案需要调整的 MCI 患者。

【推荐】

对经临床和结构影像检查仍不能明确病因的 MCI 患者,有条件时,可考虑行 PET 检查,以确定病因诊断。(专家共识)

MCI 的治疗

MCI 是一组异质性人群,所以对其防治无统一方案。其原则是:(1)识别及控制危险因素进行一级预防;(2)根据病因进行针对性治疗,或对症治疗,进行二级预防;(3)在不能根治的情况下,尽量延缓病情,进行三级预防。

一、识别及控制危险因素

MCI 的危险因素很多,包括:(1)人口学因素:年龄、性别、低教育水平、低社会支持、未婚等;(2)血管危险因素:高血压、糖尿病、高血脂、心脏病、动脉硬化、肥胖、高同型半胱氨酸血症等;(3)脑卒中:卒中病灶的体积、部位、脑白质病变等;(4)遗传学因素:APOE ϵ 4 基因、Notch3 基因突变等;(5)系统性疾病:肝功能不全、肾功能不全、肺功能不全等;(6)代谢性疾病:维生素缺乏等;(7)内分泌疾病:甲状腺功能低下等;(8)中毒:酒精中毒、毒品滥用等。这些因素可以相互交叉。

二、MCI 的治疗

非药物治疗:主要包括适度的身体锻炼、生活行为的干预、认知的训练、进行社交及做一些益智的活

动^[4]。

(一) 对因治疗

应当根据 MCI 的病因进行针对性治疗,如叶酸、维生素 B12 缺乏导致的 MCI 需补充叶酸和维生素 B12;甲状腺功能低下导致的 MCI 应当进行激素替代治疗;脑卒中导致的 MCI 应当积极治疗脑卒中,尽量减轻认知障碍后遗症;对酒精中毒导致的 MCI 应补充维生素 B1。

对怀疑变性病导致的 MCI 目前没有对因治疗的药物,对存在预示发展成 AD、DLB 指标的患者可以试用胆碱酯酶抑制剂等药物,但应当实行个体化方案,并进行疗效的监测。

(二) 对症治疗

目前为止,改善认知障碍的药物非常多,包括促智药、麦角生物碱类制剂、钙离子拮抗剂、银杏叶提取物、胆碱酯酶抑制剂、离子型谷氨酸受体拮抗剂等,但是截至目前,还没有 FDA 批准的治疗 MCI 认知症状的药物。

药物治疗对遗忘型 MCI 患者疗效有限^[5]。目前关于药物治疗 MCI 的利弊还有待商榷。

尼麦角林(麦角溴烟酯)对痴呆和认知障碍可能有一定改善作用(II 级证据),但目前尚没有针对符合 MCI 诊断标准的患者进行的疗效研究。使用银杏叶制剂防治 MCI 的大规模随机、双盲、安慰剂对照研究发现,银杏叶制剂对延缓正常老人记忆力下降有轻微作用(I 级证据),但不能抑制 MCI 转化成痴呆^[9](I 级证据)。

8 项胆碱酯酶抑制剂防治 MCI 的随机、双盲、安慰剂对照研究(其中多奈哌齐 2 项^[10-11],加兰他敏 3 项^[12-14],卡巴拉汀 3 项^[15-17]),时间为半年至 4 年,绝大多数结果显示这些药物不能减低 MCI 向痴呆的转化率,而且不良反应较安慰剂组大(I 级证据)。只有一项试验提示多奈哌齐在干预初始 12 个月内转化率低于对照组,但 3 年结束时两组转化率无差别^[10](I 级证据)。一项卡巴拉汀实验发现该药能够降低女性 BuChEwt/wt 基因型 MCI 患者的 AD 发生率,减缓功能的减退以及脑室扩大、脑萎缩和脑白质丢失的程度^[17](I 级证据)。

离子型谷氨酸受体拮抗剂,如美金刚能阻断谷氨酸浓度病理性升高导致的神经元损伤,从而改善认知状况。目前美金刚对中至重度认知障碍的疗效较为肯定,但对 MCI 患者疗效尚缺乏有效证据。

【推荐】

临床应积极寻找 MCI 的病因,以期对可治的病

因进行针对性治疗(专家共识)。

根据现有循证医学证据,治疗 MCI 的药物疗效有待进一步证实。(A 级推荐)

主观认知减退

一、概念

主观认知减退(subjective cognitive decline, SCD),主观认知障碍(subjective cognitive impairment, SCI),或主观记忆障碍(subjective memory impairment, SMI),也有人称为轻度认知障碍前期(Pre-MCI)等均是指同一概念,我们此文统一称为 SCD。SCD 顾名思义,即是个体主观上,自己感觉记忆或认知功能下降或减退,而客观检查没有明显的认知功能障碍的状态,即中老年人自觉记忆减退或记忆障碍而没有明确的原因。而 MCI 是指有或无主观认知功能减退的主诉同时客观上的检查伴有认知功能下降或减退。

尽管 SCD 还有些争议,但已逐渐被接受。一些学者认为 SCD, MCI 和 AD 是一个疾病谱的系列进展过程。SCD 的临床意义并不是很明确,有学者曾定义为非常轻度认知功能减退(very mild cognitive decline)等类似的概念,即主诉有记忆障碍但没有临床、神经心理评估和功能障碍的证据等^[18]。

SCD 在老年人和老年社区比较常见,可以发生在没有认知障碍客观证据的健康人群中,因其与情绪和性格相关,所以流行病学调查很难得到准确的数字。有限的一些调查显示 SCD 在老年人中的发生率为 25% ~ 56%^[19],而且随着年龄的增加而增加,与低教育程度呈反比。曾有研究认为 SCD 与抑郁症、焦虑、某些人格特质或压力有关。但最近更多的研究证实 SCD 并不与年龄相关,可以预示认知功能减退,是痴呆的危险因素。

二、SCD、MCI 与痴呆区别

老年人的认知功能下降常常是逐渐发生的。阿尔茨海默病(AD)的神经病理改变多发生在痴呆出现前 10 ~ 20 年。想要早期预防和治疗 AD,早期发现敏感度的预示指标是非常重要的。如果能在“患者已知而医生未知阶段”得到诊断与治疗,将会极大地缓解患者的痛苦,甚至可能得到治愈。

SCD 是诊断 MCI 的主要依据之一,而 MCI 患者有更多的可能发展成为痴呆。MCI 患者的日常生活功能没有明显受损且保持较完整的认知能力,但有证据表明在一些特定认知领域的下降超过预期,基于长期纵向的跟踪研究, MCI 每年转变为可能的 AD

率为 10% ~ 15%^[20]。而 SCD 最近已被视为一个潜在的 MCI 前期。

SCD 患者的影像研究显示海马较小,内嗅皮质萎缩,内侧颞叶、额顶叶和海马旁灰质密度减低,且与 APOE ϵ 4 相关联。SCD 群体的脑 PIB 滞留明显高于非 SCD 人群,即使是在纠正抑郁因素后,结果仍然一样,所以作者认为 SCD 可能是 AD 早期的客观指标。

影像学研究显示 SCD 人群存在海马旁的代谢减低和明显增多的老年斑沉积,所以 SCD 认知功能减退反映了脑的早期结构和分子改变。生物标志物的研究发现:AD 的生物标志物在 SCD 中较健康对照更常见。这些研究预示 SCD 是 AD 的最早阶段,或至少为 AD 的更早期诊断提供可能,同时使 AD 的早期治疗和干预的时间窗提前。

美国哈佛大学的研究小组应用 PET-PIB 和功能磁共振检查了主诉认知功能减退的人群,有老年斑沉积和神经变性人群的 SCD 比率明显高。所以老年斑和神经变性与 SCD 正相关。

三、SCD 预后

最近一项在 55 岁及以上人群的 9 年跟踪研究结果显示:高学历的人群组,SCD 人群发生 AD 的风险是非 SCD 人群的 3 倍;但在低教育人群(初级教育或以下),SCD 人群发生 AD 的风险只是非 SCD 人群的 1.5 倍。目前纵向的 SCD 与认知功能下降的关系研究正逐渐增多。一项基于社区老年人的研究提示,2 年内 SCD 组发展成痴呆的危险为健康对照组的 4 倍^[21]。一项长期随访的研究结果提示,随访 7 年后,认知功能障碍的发生率 SCD 组较非 SCD 组高 4.5 倍,而且 54% 的 SCD 发展成 MCI 或痴呆,非 SCD 组只有 15%^[22]。SCD 是诊断 MCI 的主要依据之一,发展为痴呆的风险也明显高于非 SCD 人群,所以应该引起足够的重视。

【推荐】

长期随访研究提示 SCD 发展为 AD 的风险高于非 SCD 人群。(专家共识)

对 SCD 人群应给予充分重视,密切跟踪随访。(专家共识)

执笔(按照编写内容篇幅排序):杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);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)

统稿:武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科);师璐(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] Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med, 2011, 364 (23): 2227-2234. DOI: 10.1056/NEJMcip0910237.
- [2] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus; report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment [J]. J Intern Med, 2004, 256 (3): 240-246. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
- [3] Sachs-Ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment[J]. Aging Ment Health, 2015, 19 (1): 2-12. DOI: 10.1080/13607863.2014.920303.
- [4] Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89 (10): 1452-1459. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.06.019.
- [5] Lu J, Li D, Li F, et al. Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2011, 24 (4): 184-190. DOI: 10.1177/0891988711422528.
- [6] Tierney MC, Naglie G, Upshur R, et al. Feasibility and validity of the self-administered computerized assessment of mild cognitive impairment with older primary care patients[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28 (4): 311-319. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000036.
- [7] Hsiao JJ, Lu PH, Grill JD, et al. Longitudinal declines in instrumental activities of daily living in stable and progressive mild cognitive impairment[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 39 (1-2): 12-24. DOI: 10.1159/000365587.
- [8] Luck T, Luppa M, Wiese B, et al. Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment-results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2012, 20 (11): 943-954. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31825c09bc.
- [9] Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline [J]. Neurology, 2008, 70 (19 Pt 2): 1809-1817. DOI: 10.1212/01.wnl.0000303814.13509.db.
- [10] Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial [J]. Neurology, 2004, 63 (4): 651-657.
- [11] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment [J]. N Engl J Med, 2005, 352 (23): 2379-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa050151.
- [12] Koontz J, Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study [J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2005, 20 (5): 295-302. DOI: 10.1177/153331750502000502.
- [13] Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders [J]. Mov Disord, 2003, 18 (5): 467-486. DOI: 10.1002/mds.10459.
- [14] Jacobs DH, Adair JC, Macauley B, et al. Apraxia in corticobasal degeneration [J]. Brain Cogn, 1999, 40 (2): 336-354. DOI: 10.1006/brcg.1999.1085.
- [15] Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study [J]. Lancet Neurol, 2007, 6 (6): 501-512. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70109-6.
- [16] Ferris S, Lane R, Sfika N, et al. Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: A post hoc statistical modeling approach [J]. Gen Med, 2009, 6 (2): 345-355. DOI: 10.1016/j.genm.2009.06.004.
- [17] Ferris S, Nordberg A, Soininen H, et al. Progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: effects of sex, butyrylcholinesterase genotype, and rivastigmine treatment [J]. Pharmacogenet Genomics, 2009, 19 (8): 635-646. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3182832f8e17.
- [18] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment [J]. Lancet, 2006, 367 (9518): 1262-1270. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5.
- [19] Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2000, 15 (11): 983-991.
- [20] Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease [J]. Neurologia, 2000, 15 (3): 93-101.
- [21] Tobiansky R, Blizard R, Livingston G, et al. The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people [J]. Psychol Med, 1995, 25 (4): 779-786.
- [22] Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment [J]. Alzheimers Dement, 2010, 6 (1): 11-24. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.

(收稿日期:2018-01-24)

(本文编辑:朱瑶)