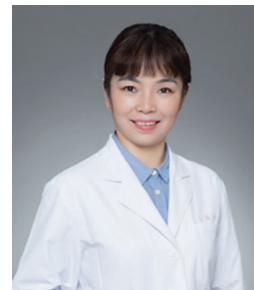


阿尔茨海默病

中国神经认知障碍分级评估诊断方案

钱时兴, 丘家源, 李 霞

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 201108)



【摘要】神经认知障碍(neurocognitive disorders, NCDs)是一组发病较高的疾病,研究表明早期的识别诊断并通过药物和(或)非药物的干预能够延缓或减少 NCD 的发生,优化患者和照料者生活质量,降低社会经济负担。随着我国神经认知障碍患者总数的逐年增加,NCDs 诊断率仍处于较低水平。本文分析了低就诊率可能存在的原因,并且根据研究和实践的成果提出了中国神经认知障碍分级评估诊断的方案。

【关键词】神经认知障碍;记忆体检;筛查;诊断

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-22

Grading system for evaluation and diagnosis of neurocognitive disorders in China

Qian Shixing, Qiu Jiayuan, Li Xia

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Neurocognitive disorders(NCDs) are a group of diseases with a relatively high incidence rate. Previous studies have shown that early diagnosis and drug and/or non-drug intervention can delay or reduce NCDs, optimize the quality of life of patients and caregivers, and reduce social burden. Although the total number of patients with NCDs in China is increasing year by year, the diagnostic rate of NCDs remains at a low level. This article analyzes the possible reasons for the low diagnostic rate and proposes a grading system for the evaluation and diagnosis of NCDs in China.

【Key words】neurocognitive disorders; memory check-up; screening; diagnosis

美国 2013 年出版的精神障碍诊断与统计手册第五版(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)指出,神经认知障碍(neurocognitive disorders, NCDs)是一组以认知功能受损为主要特征的临床综合征,该病的不同

同亚型和不同阶段伴或不伴日常生活功能减退及神经精神症状。包括谵妄、不同亚型轻度神经认知障碍(mild NCD)和重度神经认知障碍(major NCD),在先前的研究和临床实践中将 mild NCD 称为轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI),将 major NCD 称为痴呆。在中国老年人群中 MCI 的患病率为 14.71%^[1],痴呆为 5.3%,据估计中国约有 900 万 major NCDs 患者^[2]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)所致的轻度和重度 NCD 占比最大,在大于 65 岁的老年人中 AD 约占痴呆的 3.21%^[3]。中国由于经济发展、卫生保健水平提高、人均寿命不断增加等诸多因素导致老年人口比例增大,国家统计局的数据显示 2009 至 2017 年 65 岁以上老年人口增长 4 504 万人,据此估计神经认知障碍患者总数 9 年间增加约 230 万人。因为独立生活能力的丧失和精神行为症状,导致医疗成本、护理成本增加,照料者压力加重和生活质量下降,社会经济成本沉重,有研究显示中国每个阿尔茨海默病平均社会经济成本为 12 万元人民币,总社会经济成本超过 1 万亿人民币^[4]。尽管多数神经认知障碍不能逆转,但在早期阶段被诊断并进行有效干预能够阻止部分 MCI 患者

作者介绍:钱时兴, Email: 706480373@qq.com,

研究方向:老年神经认知障碍神经心理学。

通信作者:李 霞,上海交通大学医学院附属精神卫生中心主任医师、博士生导师,老年科副主任。中国老年保健协会老年痴呆及相关疾病专业委员会(ADC)委员会委员/副秘书长、中国老年医学学会认知障碍分会常务委员;中国医师协会精神医学分会委员。先后到澳大利亚、美国进行临床访问学习与博士后研究。负责科技部慢病 1 项、国自然 2 项、市级等项目 5 项,参加全球/全国多中心临床试验 10 项。发表中英文文章 50 余篇。Email: xia6768432@anumni.sjtu.edu.cn, 研究方向:老年认知障碍与抑郁症。

基金项目:国家科技部重点研发计划资助项目(编号:2017YFC1310500)。

进展为痴呆,痴呆患者通过药物和非药物干预手段能够达到延长寿命,优化患者和照料者生活质量,降低社会经济负担^[5]。因此 NCDs 的筛查、早期诊断至关重要,全球都面临着 NCDs 就诊率低的问题,有研究显示在发达国家基础医疗中该病的诊断率为 20%~50%,在低收入和发展中国家更低,印度的诊断率只有约 10%^[6]。中国 NCDs 缺乏完整有效数据,不同地区差异很大,为 5%~30%,大部分地区低于 15%。

1 神经认知障碍筛查诊断的问题与挑战

中国 NSD 的诊治率低的原因主要有以下几点。

1.1 公众意识缺乏

痴呆是具有贬义的词汇,增加了患者及家属的病耻感,影响就诊;患者及家属对该病的认识不足,无法区分 NCDs 和正常衰老,多数在出现严重的神经精神症状导致护理困难后就诊。2011 年上海的 1 项研究显示 45% 的人认为“痴呆症是衰老的正常组成部分”,仅 30% 的受访者意识到就诊的必要性^[7]。

1.2 基层医疗结构存在的问题

在基层医疗卫生机构社区医师缺乏 NCDs 筛查诊断技能,在政策导向上未将 NCDs 纳入日常慢性病的管理。另外,在国家开展的全科医师规范化培训中将 AD、血管性痴呆等 NCDs 亚型未作重点要求,国外有研究显示社区医生对轻度的老年痴呆诊断灵敏度仅为 0.14~0.33;而对中重度痴呆的灵敏度也仅为 0.28~0.61^[8]。

1.3 专业机构人才匮乏

承担 NCDs 诊断的机构主要为精神卫生中心的老年精神科和三级医院的老年医学科及神经内科等。我国当前除直辖市和省会城市外,多数是一个地级市一所精神卫生中心并设置一个老年精神科,也就是说以一个科室人力资源承担一个城市的 NCDs 诊疗服务。而神经内科和老年医学科只有少数专业人员在从事 NCDs 的相关临床工作。

1.4 治疗的困局

缺乏有效的药物治疗,公众对于治疗的期望值低^[9],导致求治欲望降低。

2 神经认知障碍分级评估诊疗的实践与对策

基于上述诊疗现状,结合长期的社区研究实践,制定了 3 种认知评估方案,以推进疾病早期识别与早期诊断:基础社区版、标准专业版,进阶精准版(Advanced Checkup),本课题组称为“记忆体检 ESA”。

2.1 基础社区版

主要在社区完成。中国的基层卫生建立有覆盖城乡的乡村卫生和社区卫生机构,基层卫生机构面对最广泛的公众,也是 NCDs 筛查的主要力量。国家卫生健康委员会积极推动“互联网+医疗健康”以实现医疗服务的便捷性、普惠性^[9]。在此背景下,“记忆体检 ESA”基础社区版以互联网平台为依托,

以基层卫生工作者为主体进行 NCDs 的筛查。提供便捷的就诊通道和技术支持,以尽可能覆盖最多人群。该版本主要包括 3 个部分,即患者“自我评估”,知情者的“帮他测评”和社区卫生工作者的“专业筛查评估”。患者“自我评估”和知情者的“帮他测评”设置的项目主要体现记忆的自我检查与对熟悉人认知变化的体验,可以选择用互联平台线上评估。对于有风险者可以进行“初步专业筛查评估”,该部分由社区卫生工作者进行简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔认知测验(montreal cognitive assessment, MoCA)评估。这 2 个量表是在我国得到广泛应用和良好的信效度检验的 NCDs 筛查工具。大量的研究表明 MoCA 在筛查轻度 NCD 方面敏感性高于 MMSE,这可能是由于前者评估的认知领域包括执行功能和视觉空间功能,而这些领域在 NCDs 早期阶段就受到影响。MMSE 当初的设计主要用于 AD,并没有关注这些领域,然而对于重症 NCD 筛查 MMSE 仍具有较高的信效度,且避免了 MoCA 对于 NCD 过难的缺点^[10-12]。

基础社区版的优点:①适用人群广泛;②获取服务相对快速,简便,评估耗时 15~20 min,社区医生诊断约 10 min;③能够初步了解是否患病以及患病的严重程度;④为提供进一步的体检所需要的建议,逐年规范进行也可早期发现认知障碍。缺点在于:①可能会遗漏部分已经患病或者可能会患病的人群;②无法确定认知障碍的类型;③无法获取针对性的预防和干预手段的意见。

2.2 标准专业版的评估诊断

标准专业版的场所在记忆门诊或病房,由老年精神科、老年科或神经内科开设。主要由更详细病史采集、40~90 min 的神经心理评估、结合实验室检查、头颅结构磁共振检查及其他辅助检查等,能够更准确地作出诊断和鉴别诊断。这一版本是一个专业的临床过程,某些重症 NCDs 典型病例如常见的 AD、血管病、路易体病、额颞叶变性、帕金森病及其他亚型可以作出临床诊断^[13-15]。对于轻度 NCDs 包括帕金森病、路易体病、亨廷顿病等可以作出可能性的判断。神经心理评估本身有一定的鉴别意义^[16]。临床上 AD 患者的 MRI 结构表现为双侧海马及近中颞叶、外侧颞顶叶、后扣带回/楔前叶皮质的不成比例萎缩,最具特征性的发现是典型 AD 的近中颞叶萎缩^[17-19],行为变异性额颞叶痴呆(behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD)MRI 结构表现典型的表现包括右侧额叶、前颞叶和前岛叶皮质内体积萎缩^[20-21]。不同亚型的轻重度 NCDs 在病史特点,神经心理学特征和结构磁共振表现依据各种版本的诊断系统结合三方面均能作出可能或确定的诊断。实验室检查的目的在于了解对象全身躯体情况,鉴别其他可能存在的病因。检测的项目包括血细胞计数、肝功能、肾功能、同型半胱氨酸、血糖、电解质、甲状腺激素、维生素 B12、叶酸、梅毒血清学检测、HIV。该版本实施的主体是老年神经认知障碍领域的专业医生,需要丰富的临床经验,同时具有经过标准化培训的神经心理评估的团队。

标准专业版本的优点:①通过全面的病史采集,评估、辅助检查及专业的诊断能够发现一些可逆转的 NCDs;②能够对 NCDs 进行诊断分类及严重程度的判断,判定属于轻度神经认知障碍还是重度神经认知障碍;③根据分类获取专业医师的指导,制定有效的预防、干预、治疗及护理策略。缺点在于:①专业机构和专业人员相对匮乏,而需要该项服务的人群数量庞大;②耗时比较长;③无法判定疾病前期,无法精准判断疾病类型。

2.3 进阶精准版

是利用前沿的研究方法而在临床上为广泛开展的方法进行诊断。除专业医生的评估和诊断外,包括 PET、功能磁共振、SPECT 等影像学受损,还有脑脊液生物标志物检测以及基因检测。PET 在 AD 的研究中 FDG-PET 在近中颞顶叶区域代谢情况与结构磁共振的结果一致,另外利用与淀粉样蛋白特异性结合的示踪剂能够无创地评估脑内是否有淀粉样斑块^[22-24]。虽然在老年正常衰老人群中淀粉样蛋白结合示踪剂显影阳性亦存在,但是在与病史特征及其他手段相结合仍有意义。PET 在其他亚型中亦得到良好的应用。SPECT 成像使用放射性标记的示踪剂结合突触前纹状体多巴胺转运体,可以帮助评估多巴胺能黑质纹状体通路的完整性,这是帕金森病退行性疾病的典型功能障碍,将 PD 与其他不影响多巴胺能黑质纹状体神经元的帕金森症病因区分开来^[25]。脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 生物标志物在 AD 临床表现前的 15 年就可能发现脑脊液中生物标志物的变化。CSF 分析 Tau 蛋白和磷酸化-Tau 蛋白水平升高,结合降解 Aβ1-42 淀粉样蛋白水平降低,可将 AD 患者与对照组区分开来,并与尸检中 AD 病理的存在相关^[26]。轻度认知障碍患者中 CSF AD 生物标志物的存在增加了他们发生 AD 的风险^[27]。在基因方面有一个患有 AD 的直系亲属会增加 3.5 倍的发病风险,如果更多的

亲属患 AD,这种风险会进一步增加^[28]。50%的早发型 AD 患者存在 Aβ 前体蛋白基因 (APP)、PSEN1 基因 (最常见)、PSEN2 三种基因中至少一种出现突变^[29]。另外散发型 AD 可能与 ε4 等位基因有关,一个 ε4 等位基因的存在增加了患散发性 AD 的风险 2~3 倍,而 2 个拷贝增加了 8~12 倍的风险^[30]。另外一种现有研究提示于基因高度相关的 NCDs 是额颞叶痴呆,大约 40% 的 FTD 患者有痴呆一级亲属,15% 的患者有家族病史,提示常染色体显性遗传。这些遗传病例中的大多数可以用三个基因突变来解释,即 MAPT、C9ORF72 和 GRN^[27]。进阶精准版实施的主体为科研机构,因为需要完善的设备、技术。实施的对象为受试者和这类需求的人员。

精准版的优点在于:①能够早期发现认知障碍甚至未发病时就会被发现,能够提供精准的诊断,为预防抢得时间上的优势;②SPECT、PET 检查能够对磁共振无法发现大脑结构改变的患者早期进行鉴别诊断,鉴别是否额颞叶变性、阿尔茨海默病还是路易体病等;③能够预测 MCI 的转归和疾病进展的速度。缺点在于:①无论是 PET、基因检测、脑脊液检测费用均较高;②脑脊液需要行腰椎穿刺,属于一种有创检查,会引起患者焦虑等。尽管腰穿是一项非常成熟和普遍的检查手段,出现严重副作用的概率极低;③需要建立在专业评估的基础之上;④过早的预测可能的痴呆存在伦理学的争议。

3 神经认知障碍分级评估的流程

对每个个体来说,可以根据 3 种认知评估方案的利弊与自身情况进行选择。对于整个老龄社会而言,可以据此进行认知分级评估诊断,以减轻医疗负担、有效利用医疗资源。分级评估可采用漏斗式流程,见图 1。

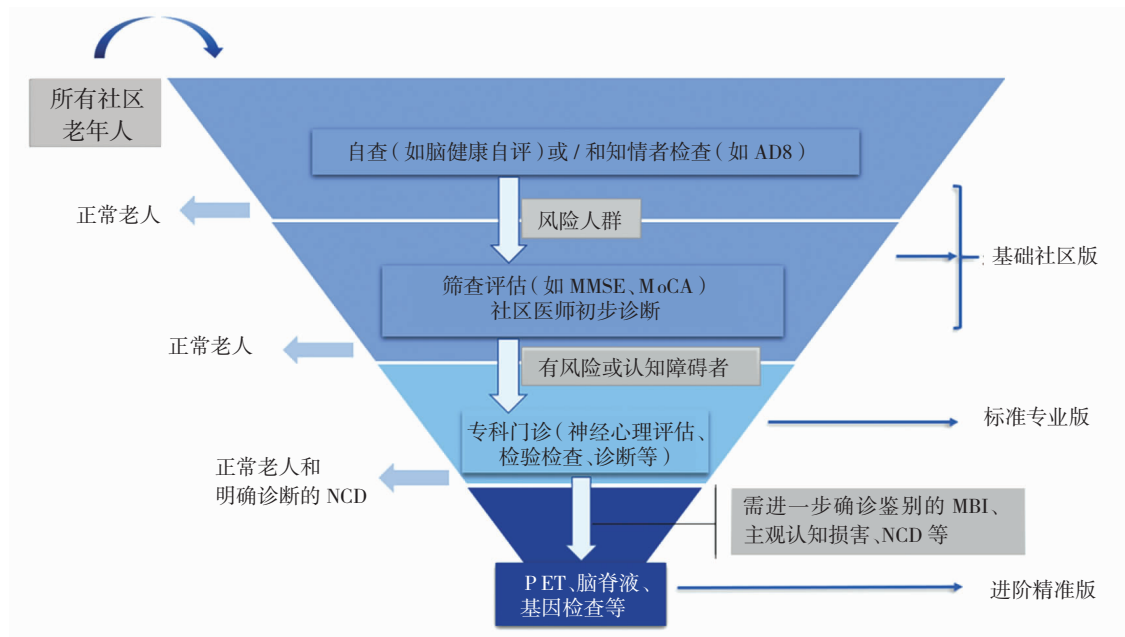


图 1 记忆体检的漏斗流程图

参 考 文 献

- [1] Xue J, Li J, Liang J. The Prevalence of mild cognitive impairment in China: a systematic review[J]. *Aging & Disease*, 2018, 9(4): 706–715.
- [2] Wu YT, Ali GC, Guerchet M, et al. Prevalence of dementia in mainland China, Hong Kong and Taiwan: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2018[Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ije/dyy007.
- [3] Jia J, Fen W, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2014, 10(1): 1–9.
- [4] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2017, 14(4): 483–491.
- [5] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2673–2734.
- [6] Prince M, Bryce R. World Alzheimer Report 2011. The benefits of early diagnosis and intervention[J/OL]. [2019-01-01]. <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011.pdf> Accessed July 31, 2012.
- [7] Xia LI, Fang W, Ning SU, et al. Survey in Shanghai communities: the public awareness of and attitude towards dementia[J]. *Psychogeriatrics: the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 2011, 11(2): 83–89.
- [8] Dungen PV, Marwijk HW, Horst HE, et al. The accuracy of family physicians' dementia diagnoses at different stages of dementia: a systematic review[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(4): 342–354.
- [9] 国务院办公厅(2018).《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》[J/OL]. [2019-01-01]. http://www.gov.cn/xinwen/2018-04/28/content_5286707.htm.
- [10] Kopecek M, Stepankova H, Lukavsky J, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): normative data for old and very old Czech adults[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2017, 24(1): 23–29.
- [11] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 1978, 12(3): 189–198.
- [12] Siqueira GSA, Hagemann PMS, Coelho DS, et al. Can MoCA and MMSE be interchangeable cognitive screening tools? A systematic review[J]. *The Gerontologist*, 2018, doi: 10.1093/geront/gny126 [Epub ahead of print].
- [13] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7: 263–269.
- [14] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia[J]. *Brain*, 2011, 134: 2456–2477.
- [15] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium[J]. *Neurology*, 2005, 65: 1863–1872.
- [16] 中国痴呆与认知障碍诊治指南协作组, 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. 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[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17): 1298–1301.
- [17] Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2001, 14: 298–309.
- [18] Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of Z score images[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26: 333–340.
- [19] Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2005, 16: 427–437.
- [20] Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, et al. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia[J]. *Brain*, 2005, 128: 2612–2625.
- [21] Seeley WW, Crawford R, Rasovsky K, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65: 249–255.
- [22] Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41: 1920–1928.
- [23] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging β -amyloid pathology[J]. *JAMA*, 2011, 305: 275–283.
- [24] Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68: 1398–1403.
- [25] Kagi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 5–12.
- [26] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapiak M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65: 403–413.
- [27] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5: 228–234.
- [28] van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies[J]. *Int J Epidemiol*, 1999, 20: S13–20.
- [29] Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2014, 83: 253–260.
- [30] Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study[J]. *Neurology*, 1996, 46: 673–677.
- [31] Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes[J]. *Neurology*, 2016, 86: 1736–1743.
- [32] Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, et al. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies[J]. *Neurology*, 2005, 65: 1817–1819.
- [33] Galimberti D, Scarpini E. Genetics of frontotemporal lobar degeneration[J]. *Front Neurol*, 2012, 3: 52.
- [34] Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124: 353–372.

(责任编辑: 冉明会)