

老年性痴呆基础和临床研究进展思考

Thoughts on the Progress of Basic and Clinical Researches of Alzheimer Disease

陈可冀

(国家中医药管理局老年医疗中心, 名誉主任、中国科学院院士 北京 100091)

世界人口正在变老, 人口老化的速度为总人口增长速度的 2 倍; 80 岁以上高龄老人增长的速度更快, 为总人口增长速度的 6 倍。我国现在 60 岁以上老年人为 1.1 亿, 到 21 世纪中叶, 将达到 4.1 亿。发达国家如美国也不例外, 以前预料不到的人类整体上正在变老的事实已经出现。本世纪初, 4% 的美国人年逾 65 岁, 现在已上升到 13%; 现在的预期寿命已逾 76 岁, 到 2050 年可达 83 岁 (Rowe JW. The new gerontology. Science, 1997; 278: 367)。WHO (世界卫生组织) 估计, 今后 20 年中, 发展中国家人口老龄化的形势将尤为严峻, 到 2020 年, 全球 10 余亿以上超过 60 岁的人口中, 2/3 生活在这些发展中国家 (Hiroshi Nakajima. Towards healthy old age. World Health. 1997; 4: 3)。联合国已规定 1999 年为世界老人年 (International Year of Older Persons), 其主题仍将是“健康的老龄化” (Healthy Aging)。

伴随着人口老化, 老年性痴呆即 Alzheimer 病 (AD) 的发病率也将增长, 我国也不例外。AD 是一种慢性的大脑退行性变性疾病, 临床表现为进行性远近记忆力障碍、分析判断能力衰退、情绪改变、行为失常, 甚而意识模糊, 最后多死于肺炎或尿路感染。本病在西方国家已是导致死亡的第 4 位原因, 仅次于心脏病、肿瘤和中风。目前 AD 病人美国有 250~400 万人, 全球估计有 1 700~2 500 万人。AD 这一灾难性疾病可以延续 20 年, 因为 AD 的早期或轻度阶段为 9 年, 中期或中度阶段为 5 年, 严重阶段可以持续 6 年左右, 对个人、家庭及社会都是沉重的负担和痛苦。中国关于 AD 患病率尚缺乏大系列调查报告, 根据一项 11 个城乡的普查材料, 60 岁以上老年人中脑血管性痴呆的患病率为 324/10 万, AD 患病率则为 238/10 万, 前者略高于后者; 若据此估算, 我国 AD 患者应不低于 300 万人 (耿德章主编, 中国老年保健全书, 人民卫生出版社, 北京, 1994)。

以下就有关问题作一评述。

1. 老年性痴呆命名的统一问题

各不同年龄组痴呆原因或种类很多, 可有数十种。老年期痴呆或老年人痴呆至少可分为 4 种, 即老年性痴呆 (AD)、脑血管性痴呆 (VD)、混合性痴呆 (前二者并存), 及由全身性疾病引发的老年人痴呆。目前我国各类文献、教科书及专著中对老年性痴呆的命名很不一致, 包括有老年性痴呆、老年痴呆症、原发性变性痴呆、阿茨海默病、阿尔茨海默病、阿耳茨海默病、阿尔采末病、老年期阿茨海默病、老年期痴呆综合征等等, 不一而足, 虽然病理认识一致, 但命名不一致, 似不利于国内外学术交流, 应经讨论, 予以统一。

2. AD 首例病历的发现及引出的问题

AD 是以德国 Alois Alzheimer 名字命名的一种病。Alzheimer 医生根据 1901 年对德国法兰克福医院一位 51 岁名叫 Auguste D. 的女病人的观察, 首先描述其临床表现及病理改变, 并于 1906 年在德国 Tübingen 精神病学会议上作首例报告, 其短文刊于 1907 年。1910 年由其同事、慕尼黑皇家精神病院院长 Emil Kraepelin 以其名字命名 Alzheimer 病, 载入其所编著的当时很有影响的精神病学教科书中。最近, 由于丢失多年的病历被意外地重新发现, 注意到尸检除有脑萎缩、脑组织布满神经纤维缠结 (NFT) 及老年斑块 (SP) 外, 同时发现脑小血管普遍存在动脉粥样硬化 (AS) 改变, 而后者是今日排除 AD 诊断的一个重要指标。因此, 一些专家认为对 AD 的确认需要重新下一个正确判断 (O'Brien C. Auguste D. and Alzheimer's Disease. Science. 1996; 273: 28)。

3. 痴呆患病率调查中应用不同量表导致结果悬殊的问题

最近, 芬兰赫尔辛基大学神经科记忆研究室和英国、加拿大精神病学家、流行病学及统计学家合作将 1 879 例 65 岁和 65 岁以上的老年人纳入加拿大健康与老化研究项目 (Canadian Study of Health and Aging, 简称 CSHA), 应用 6 种不同量表

系统对痴呆患病率进行比较研究,其结果:ICD-10 (WHO's International Classification of Diseases, 10th revision)标准为3.1%;DSM-III (The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition)为29.1%;另4种标准DSM-III-R,DSM-IV,ICD-9及CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly)分别为17.3%、13.7%、5.0%及4.9%。专家们认为这一结果反映的不仅是医疗研究上的严重分歧问题,而且对于老年人驾车、书写遗嘱及处理财务,都会带来法律认定上的麻烦,应当引起重视。该文新近发表于NEJM[Erkinjunt T, et al. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. New England Journal of Medicine. 1997; 337 (23):1667~1674]。当然,这项研究并非专指AD,其中也包括VD等,但十分值得我国学者进行流行病学调研时注意。据我所知,1989年中华神经精神科学会曾制定过中国精神病诊断标准及其修订版(CCMD),现在大家认识如何?中国应当考虑有适合自己国情的、严谨实用的、可与国际接轨而又不局限的量表。

4. 关于发病机理的研究

AD病人大脑的重要改变表现为脑萎缩、中枢神经区域神经元和神经突触明显减少或消失,这种改变在与高有序认知能力相关区域如海马及相关皮质部位较为明显。大量NFT及SP的存在是其特征;前者由处于超磷酸化状态的微管相关tau蛋白组成的双螺旋纤维丝(paired helical filaments, PHF)组成且存在于神经元,后者存在于细胞外基质部分。许多神经递质水平明显下降(乙酰胆碱耗竭,5-HT,NE,dopamine,P物质等减少)。脑内 β -淀粉蛋白($A\beta$)大量沉积,现尚不清楚到底这是神经元丢失之因,还是果?更不清楚作为淀粉蛋白前体(amyloid protein precursor,APP)的大片段的 $A\beta$ 如何导致不溶解性聚集进程?如果家族性AD是APP基因变异所致,又如何解释大多数散发性AD的 $A\beta$ 沉积的分子代谢机理?

在复杂的AD病因学研究中,增龄性改变及遗传因素二者比较明确。家族性AD呈常染色体显性遗传,族谱分析存在异质性,至少有4个位点(位于第1、14、19、21号染色体上;EOAD在1、14、21上,LOAD在19上)。apoE₄基因位于第19号染色体上,具有多态性,常见的与AD有影响的有3种等位基因,其中2种对维护tau蛋白稳定性有帮助,另一种则是危险因素,但后者在近36%AD中却并不具有,如何解释?这显然是一个重要的疑点问题。

1995年发现的位于第14号及第1号位染色体的基因分别称早老蛋白-1及2(Presenilin-1及

2,PS-1,PS-2),前者EOAD中70~80%由此突变所致,多发生在40~50岁。后者与部分家族性EOAD有关,多在50~60岁间。

以上几种相关基因的发现,是AD研究的一大进展,但也有局限性和不确定性,似乎是一个多基因、基因-基因、基因-环境,以及多种因素互为影响的进程。

最近一些学者很注意反应性氧化物质(ROS)对促进 $A\beta$ 聚集的影响。另一些则认为AD脑中存在炎症,在此过程中,不同的分子如补体、细胞素及急性阶段的蛋白,加大了 $A\beta$ 的毒性。

近来还发现IL-1和IL-6的影响,前者可缩短培养神经细胞的存活时间,后者可上调 $A\beta$ 的合成。其他一些观点,如涉及病毒感染,无机盐(如铝)侵害;汞、硒及锌对脑的影响;某些有机物中毒假说;高血压对认知功能减退的影响;以及对雌激素的不足的致病作用等,都有不同观点的讨论。(Morrison JH, et al. Life and death of neurons in the aging brain. Science, 1997; 278:412~418)

5. 关于AD动物模型的研究

德国、美国、日本及加拿大均已用基因技术培育出早老性痴呆小鼠,近期《Nature》介绍了将早老性痴呆病人体内产生APP的基因植入小鼠胚胎,出生的小鼠其皮层和海马区有 $A\beta$ 沉积;这些转基因鼠随着增龄其记忆力和学习能力较同龄鼠出现明显减退等症状,但又不具备全部痴呆症状表现,因此这类研究存在局限性。我国天津等一些研究机构引进日本京都大学快速老化小鼠(senescence accelerated mouse, SAM)模型,具备急速老化(premature aging)特点,即很快出现脑萎缩、 $A\beta$ 沉积、骨质疏松、白内障、眼底老化、听觉障碍及免疫缺陷等特点,故具有研究价值。

其他老年期痴呆模型研制方法包括化学药品如M胆碱能受体阻断剂樟柳碱或东莨菪碱诱致智能障碍;小鼠长时间吸入臭氧(O_3)致脑衰竭;D-半乳糖致脑衰竭;电刺激动物海马区,以及自身免疫性痴呆模型等,均有较多开展,但结果均与AD致病机理不一致或不尽一致。

实验观察指标已采用的有学习记忆能力测定、神经递质和神经肽水平、脑重量及代谢情况,以及对神经生长因子和氧自由基代谢的影响等,但尚不够深入。

6. AD的诊断问题

美国神经系统传染性疾病及卒中研究所(NICDS),及老年性痴呆及其相关性疾病协会(ADRDA)所规定的标准症状、量表及神经影像学都只能作“可能为老年性痴呆”的诊断,最终确诊仍有赖于脑组织活检。故早期诊断AD存在甚多困难。

目前,AD病理诊断指标已比较明确:(1)小于

60 岁痴呆者,脑活检组织中存有大量 SP(≥ 15 个/10 个低倍视野)和 NFT;(2)大于 70 岁痴呆者,脑组织中仅见 SP,而无 NFT 者,则其 SP 必须甚多方可确诊;(3)脑组织中仅有 NFT 者,只符合拳击性痴呆诊断,不作痴呆诊断;(4)痴呆脑组织中无 SP 或 NFT 者,应考虑其他原因(引自董郡主编:《生理学》,人民卫生出版社,1996,北京)。

目前美国已开展双标免疫组化法以检出 NFT;用立体异构生物学技术计算出神经元数目及 tau 数量。我国有些单位开展了 CSF 测定 PNF/PHF 值。

无论如何,目前痴呆临床误诊率还是很高的,一般估计超过 15%以上,尤其是早期诊断,困难较大,易将正常老化、抑郁或其他精神症、遗忘综合症及原因不明者列入。所以脑功能成像技术的应用和研究也是重要的。CT/MRI/MRS 是有诊断价值的。PET 研究应用应受到重视。

一些指标,如以乙酰胆碱阻滞药对瞳孔大小的影响作为诊断的参考,目前也在应用中。

近年,台湾和新加坡合作提出痴呆 10 大警兆,对早期诊断可能有一定参考价值。

7. 关于 AD 治疗方法的探索

关于 AD 治疗的观念,存在着不同意见。一种认为病变不可逆转,只能在干预、减慢神经元细胞死亡上探索,减慢疾病进展。一种认为大脑神经具有可塑性(neuroplasticity)特点,应针对最初交织着的病因和发病机理(如从 A β 、膜代谢、APP、Ca⁺⁺、apoE 基因、神经节甙、雌激素、乙酰胆碱、性别等),多方面、多方位来探索治疗方法。

治疗 AD 的药物有不同分类方法。一种认为可分为改善症状的药物(作用于神经传递系统)及细胞保护剂。另一种看法则认为除了胆碱酯酶抑制剂外,其它药物的结构及作用机理很不相同,不易作上述分类。眼下美国 FDA 批准上市的仅两种治疗 AD 的药物,即 1993 年 9 月批准的他克林(tacrine),另一为 1997 年 3 月批准的 E-2020(donepezil),均为胆碱酯酶抑制。

尽管目前尚没有肯定的十分有效的治愈方法,但胆碱能药物(cholinergic agent),非亲神经元药物(nootropic agent),及一些亲神经元药物(neuronotropic agent)还是有其一定作用的。胆碱酯酶抑制剂应用是增加乙酰胆碱水平的最佳途径;一批双盲对照观察临床资料表明,15~40%AD 病人服用这类药后,认知能力不同程度改善。但是血液学的毒副反应如中性粒细胞减少症及肝脏毒性仍不少见。长时间应用非亲神经元药物治疗也可改善 AD 认知力,并有良好耐受性。亲神经元药物脑室给药疗法也在进行中。目前进行的最有希望的观察为努力减慢 A β 的生成和/或抑制 A β 的聚集。其他合乎逻辑的治疗方法还包括通过增加或调节蛋白磷

酸酯合成酶及激酶(protein phosphatases and kinases)活性以抑制 PHF 生成。抗氧化治疗目的在于阻断或预防自由基/A β 再循环和级联,以及阻止神经退行性病变的发展。目前试验中的 Idebenone 作为电子捕捉器/自由基清除剂的合成化合物显示有一定作用。每天给予 2 000 毫克 VE 的疗法,新近在 NEJM 发表的多中心研究论文中,认为有效,但就在这同一期杂志上也发表了另一些专家不同的看法。

应用铝螯合剂(aluminum chelating agent),如应用 deferoxamine 以减少铝的吸收及脑组织铝浓度的疗法,其耐受反应好,且已获得一批临床及实验证据。非固醇类(NSAIDs)和固醇类抗炎药也被推荐于临床试用,对一些病人的病情有减轻作用,也是治疗策略之一,但后者的副作用堪虞。抗炎药中氢化氯喹及氯喹也被认为是候选者。

性激素对脑功能的影响是长期受重视而未完全明了的课题。支持者认为老年妇女停经后用雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT),对老年妇女痴呆有作用,用妊马雌酮有一定效用。

AD 发病机理涉及神经肽。目前已有人将神经生长因子用于试验性治疗,观察到血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)可刺激海马部位突轴前胆碱能神经活性增强,使乙酰胆碱释放增多,且与 VIP 剂量相关。

病因与治疗探索不足,包括改变 APP 分解信号的调整、诱导基因的研究等[Reakum RV, et al. Cognition-enhancing drugs in dementia: A guide to the near future. Can J Psychiatry. 1997;42(suppl-1):35s~49s]均尚不深入。

中国传统医药对痴呆有很多古典文献载录。《左传》载:“成十八年,周子有兄而无慧,不能辨菽麦,不知分豕犬”,当然此痴呆人真正年龄及病因已不可考。《黄帝内经》及《脉经》对智能及痴呆分别有所阐述。明代张景岳《景岳全书·杂证谟》中有痴呆专节。清代陈士铎《辨证录·呆病门》有理法方药系统阐述。一般中医皆从脑、心、肾等不同脏腑,及气、血、痰、瘀、火、郁等病机论治。近年日本对老年性痴呆应用当归芍药散、钩藤散及黄连解毒汤等从郁、风、热、毒等角度进行实验及临床研究,认为对 AD 及 VD,均有一定改善学习记忆力的功效。我国学者多年来从事 VD 治疗工作的较多,AD 研究自“九五”列入国家科委攻关项目,刚开始运作。过去在中药改善老年智能方面进行过一定的研究,认为益气活血、调心补肾及化痰开窍等是主要治则,在对当归芍药散、清宫长春丹、清开灵、温胆汤、人参皂甙、灵芝、鹿茸水提物、红景天素、酸枣仁总甙、知母水提物、芍药甙、丹参酚酸 A、石菖蒲水提物、天麻活性成分之一对羟基苕醇、厚朴酚、银杏内酯及黄酮、石

(下转第 6 页)

一份报告,叫《危机中的战略工业》。这份报告针对《日本可以说“不”》的论据,忧心忡忡地提到:“美国半导体工业正陷入严重困境,从而使整个电子领域以及与国家安全所依靠的优势,都将遭到威胁”。报告分析指出:“对美国来说,半导体工业具有战略地位。它是信息时代的基础,对消费类电子工业、计算机工业、通信工业以及其它在其产品中大量应用电子技术的工业都起着决定的作用”,“如果美国没有强大的本国半导体工业,将给外国竞争对手以可乘之机,并据此控制美国从半导体得到的经济利益和其他利益。”据此,报告敦促美国政府采取得力措施,振兴美国半导体工业。

美、日两国在这场争夺战略工业控制权竞争中,表达了两个很有意义的时代信息。

其一,进一步生动地表达了知识创新对于发展高技术产业的重要意义。

日本甚至韩国的半导体存储器至今仍居世界首位,但是近些年来以微处理器所代表的逻辑设计却顺应了“数字经济”的潮流,这种在更高层次上的创新把美国推向了高技术产业高峰,重新掌握了主动权,因而出现了以下的变化“程式”^[4]:“追求微细加工技术,以优良制造工艺在大生产中赢得高额利润的日本”在辉煌一时之后,又把繁荣交还了“致力逻辑创新设计,以高附加价值产品在中赢得高额利润的美国”。这可以说已形成了一种“顺者昌,逆者衰”的态势。

其二,由知识创新性所引发的潜在战略价值,则导致国家行为的重大变化。

日本对半导体企业的控制力比美国强得多,但是后者的高技术产业反而比前者发达得多,这是因

为在进入知识经济时代后,国家与企业的关系发生了根本变化。正如托夫勒在他的《第四次浪潮》中所指出的:在高技术国际化形势下,“国家的独立与经济财富依赖于由企业提供的技术创新和对世界的控制”;对高新技术知识的渴求使人才成为最奇贵的资源,国家间的人才争夺战迫使政府在加大教育投资的同时,制定吸引人才与稳定人才的政策;企业间的技术创新战迫使政府在提供企业制度创新环境的同时,制定加强财政鼓励与R&D投资的政策。“现在各个国家几乎都在做同样的一件事”,即动员国家拥有的资源,安排国家R&D活动并使企业参与国际研究计划,统筹国家市场,优惠税收,改善商业环境,将国家资源转向于促进企业的R&D活动,以帮助企业在世界范围内掌握竞争的主动权。

半导体技术的发展,加强了而不是削弱了国家与企业间的新联姻:企业为迎接世界化的挑战并使自己世界化,需要国家在世界范围内提供支持帮助;而高技术企业的世界化,又为国家的独立发展提供了坚实的基础。

参考文献

- [1]许居衍,寻思足迹:记我国第一个集成电路专业研究所的成长,微电子学,V01. 20,1990(2)
- [2]许居衍,微电子产业的动态特征及其影响,西安电子科技大学学报,V01. 22,1995(1)
- [3]石原慎太郎、盛田昭夫,日本可以说“不”,军事科学出版社,1990;美国国家半导体咨询委员会送总统和国会的报告:危机中的战略工业
- [4]许居衍、郑荏,国际半导体工业发展态势分析,科技导报,1996(7)

(责任编辑 蔡德诚)

(上接第28页)

杉碱甲、芹菜甲素、钩藤碱等的实验或临床研究中,认为具有一定的开发前景。但工作均待深入。

针灸疗法也值得探索,头针取双侧语言区、晕听区;耳针取心、脑、皮质下及内分泌穴;体针取丰隆、间使、大椎、肾俞、人中、内关、风池穴等,一般强调辨证选穴,特异性选穴需待探索。

任何治疗方法都应通过记忆力标准进行评价,心理及行为测验亦不可少;多中心、高质量药理信息不可无;还应当从反应时间角度检测整体注意力受损是否改善。此外,坚持接受治疗和中断治疗的治疗反应者数量应有据实的报告和说明。临床医生的印象当然是重要的,但主要应以CIBIC(Clinician's interview-based impression of changes)量表作判别依据,还应有更多客观的指标配合评定。

8. 需要综合探讨、协调解决的问题

(1)老年性痴呆命名需要统一;(2)我国流行病

学底数不清,需要全国协作开展;(3)要修定出能真实反映国人AD的量表,这需要我国神经学会或老年医学会牵头组织,集中、统一地讨论修定,以达成共识;(4)致病机理研究队伍太小,卫生行政部门应予以重视,予以解决;(5)应多方位研究发病机理,但目前应有所侧重,应关注探索国人AD的相关基因及分子水平的作用机理等;(6)AD模型,尤其是转基因模型的完善;(7)建立对AD早期诊断具有一定特异性的指标;(8)敏感性、非创伤性诊断方法(如PET)的研究力度应加强;(9)目前对治疗药物开发投入力度明显不足,应予加强;(10)应将神经细胞/神经突触可塑性观念引入新药研制策略;(11)中医药治疗开发性研究现尚停留在一般水平上,需重点加强开发;(12)应从国家、社会及社区防治体系考虑,建立相应的社会/家庭照料体系。

(责任编辑 蔡德诚)