

年龄相关的认知损害

黄流清, 邵福源

(第二军医大学附属上海长征医院神经科, 上海 200003)

中图分类号: R395.3

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2002)04-0317-04

Age-associated Cognitive Impairment

HUANG Liu-qing

Changzheng Hospital Attached to Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

【Abstract】 Aging causes deterioration in cognitive performance in healthy adults. Different diagnostic terms have been used to describe the cognitive decline associated with aging. This article reviews the clinical characteristics of age-associated cognitive impairment (AAMI) and other related concepts.

【Key words】 Age-associated cognitive impairment; Dementia; Mild cognitive impairment; Normal aging

老年人群中认知损害是非常普遍的现象, 其中与增龄老化有关的称为年龄相关的认知损害/下降 (impairment/decline)。这种认知损害中常常以记忆受损最早或最突出, 所以又将早期病例称为年龄相关的记忆损害/下降, 损害发展到严重时就是痴呆。一般来说, 所谓年龄相关的认知损害是指介于正常认知和痴呆之间的轻度认知损害而无痴呆者。其中, 绝大多数患者的特点是认知损害轻微, 对日常生活影响不大, 有自知力, 且进展缓慢, 呈现相对稳定状态而不会迅速加重发展为痴呆, 被认为是正常老化^[1]。少数患者除了有记忆受损外, 还有认知的其它方面下降, 无求治要求, 下降速度快, 较快地发展为痴呆, 被认为是病理性老化, 已作为老年性痴呆 (AD) 的前期状态和早期治疗窗^[2]。因而, 研究和鉴别年龄相关的认知损害具有重要的意义^[3], 已提出了许多诊断概念, 如轻度认知损害 (MCI)、轻度认知功能下降 (MCD)、轻度神经认知损害 (MNCI)、衰老性良性健忘症 (BSF)、增龄相关的认知下降 (AACD)、增龄相关的记忆下降 (AAMI) 等。其中 MCI 已认作 AD 前期状态, 本文侧重介绍 AAMI 等生理老化相关的认知损害有关研究情况。

1 相关概念

(1) 良性衰老性健忘症 (benign senescent forgetfulness, BSF): 是 Kral 用以描述年龄相关的稳定的记忆下降, 其典型特征是近事遗忘, 不能回忆细节, 自知力保存, 与老年痴呆性 (恶性) 不同, 但作者未提出诊断标准。

(2) 年龄相关的记忆损害 (age-associated memory impairment, AAMI): 是 Crook 等提出的美国国立精

神卫生研究所 (NIMH) 的诊断概念, 指中老年人主诉记忆力下降, 客观记忆测验成绩低于年轻人的记忆均数一个标准差 (SD) 以上。

(3) 孤立性记忆损害 (isolated memory impairment, MI): 是指仅有记忆下降主诉而其他认知功能正常者, 简易智力筛查量表 (MMSE) > 23 分, 使用工具性的日常生活能力正常, 没有抑郁、药物和疾病等引起记忆下降的原因。

(4) 年龄相关的认知下降 (age-associated cognitive decline, AACD): 是 Levy 等提出的国际心理学会及世界卫生组织的诊断概念, AACD 损害范围更广, 包括注意、记忆、学习、思维、语言、视空间等认知损害。

(5) 年龄相关的认知下降 (age-related cognitive decline, ARCD): 为 DSM-IV 中描述的概念, 指回忆性命名困难及解决实际问题能力障碍, 强调老化过程中的认知功能的客观下降。ARCD 与 AACD 相似, 但其概念较模糊, 缺少操作标准。ARCD 与 AAMI 所指不同, 认知损害更明显。

(6) 年龄相关的记忆下降 (age-related memory decline, ARMD): 与上述概念相似。以上概念均被认为是正常老化与年龄相关的认知下降。

轻度认知损害 (mild cognitive impaired, MCI) 是 Petersen 命名的, 指无明确病因的轻度认知和记忆损害而无痴呆者。其诊断标准是有记忆障碍主诉, 并经家属证实; 客观检查存在与年龄不相应的记忆下降 (低于正常 1.5 SD); 一般认知功能正常, 能完成基本日常生活而无痴呆。据此标准统计, 60 岁以上人群中 MCI 患病率为 20% ~ 30%, 随访证实每年约 10% ~ 15% 的 MCI 发展为老年性痴呆, 被认为是痴

呆前期状态。轻度神经认知障碍(mild neurocognitive disorder, MNCD)是DSM-IV(1994年)提出与MCI相近的概念,其诊断标准包括记忆、学习困难和感知、语言和集中能力损害。1997年Graham还提出非痴呆的认知损害(cognitive impairment no dementia, CIND),其定义也与MCI相近。这些都被认为是病理老化,是老年性痴呆的前期状态。

2 诊断标准

年龄相关认知损害的诊断标准不统一。在此列出NIMH制定的AAMI诊断标准(1986年),包括诊断依据^[4]:①年龄 ≥ 50 岁;②主诉缓慢起病,近数月未迅速加重的记忆障碍,影响日常活动如记忆人名、物体存放、购物或工作项目、记忆电话号码和邮编以及注意分散后或快速回忆等活动存在困难;③客观标准记忆测验的成绩低于正常青年记忆均值的1个SD以上;④韦氏成人智力量表语言词汇分测验量表 ≥ 9 分(粗分 ≥ 32 分),显示智力正常;⑤MMSE ≥ 24 分证实无痴呆。排除标准:①谵妄、精神错乱或其他意识障碍;②病史、临床和神经放射学检查提示存在影响认知功能的神经系统疾病如AD、帕金森病、脑卒中、颅内出血、局灶性脑外伤、脑瘤、正压性脑积水等;③任何感染或炎症性脑部疾病史;④Hachinski缺血指数 ≥ 4 或神经放射学检查等提示脑血管病证据;⑤反复轻微脑外伤,如拳击或一次性脑外伤导致意识不清 ≥ 1 小时;⑥目前存在抑郁、躁狂或其他符合DSM-III标准的重性精神病,以及酒精或药物依赖,或者Hamilton抑郁量表 ≥ 13 提示存在抑郁;⑦病史、临床或实验室检查提示任何其他可以引起认知衰退的疾病,包括肝肾、呼吸和心脏疾病、糖尿病(除外饮食或降糖药血糖控制良好者)、内分泌、代谢或血液疾病,认知检查前1月内服用影响认知功能的精神药物或其他药物。

3 发生率和相互关系

年龄相关认知损害是否作为一个疾病实体或具有不同亚型的临床综合征,发生机制、解剖定位、临床特点、转归及与AD的关系尚不明确。诊断标准、测量工具与观察人群不同,各家报道的患病率各异。如Crook等报道50~59岁组AAMI患病率为39%,60岁以上组可达56%~75%,80岁以上组则达到85%。澳大利亚报道的65岁以上人群AAMI的患病率是34.9%,发病率是6.6%。英国有研究者仅采用记忆测验查得调查人群符合AAMI占79%,但

加用AAMI的排除标准后,50~64岁组的患病率是15.8%,65~79岁组为24.1%。加拿大多中心研究报道的AAMI患病率是16.9%到31.4%。晚近Ritche等^[5]报道普通人群MCI和AACD的患病率分别是3.2%和19.3%。随访3年后,11.1%的MCI、28.6%的AACD发展为痴呆,认为AACD的诊断稳定,MCI诊断不稳定。Richards等^[6]依照Crook的AAMI标准诊断研究111例认知下降而无痴呆者发现,74人正常而37人为AAMI;以Levy等的AACD标准(1994)再诊断则72人正常,39人为AACD。仅仅20例AAMI(占54%)同时符合AACD标准,提示尽管AAMI和AACD的诊断标准都用于年龄相关性认知下降、症状也有很大重叠,但二者描述的是不同的临床实体,AACD的损害更严重更广,可能是AAMI标准是与青年人比较,而AACD是与正常同龄人比较之故。AAMI的随访资料较少,Hanninen等随访3.6年发现60~78岁的AAMI患者中痴呆年发生率是2.5%,而O'Brien等随访发现BSF的痴呆发生率为2.9%,均稍高于普通人群(1.7%)。Nielsen^[7]随访3.5年后发现,AAMI的记忆损害与非AAMI比较并非病理性的。

Bartres-Faz等^[8]比较AAMI与MCI的关系发现,67%的AAMI患者符合MCI的诊断标准。MCI不仅有记忆障碍,其语言、额叶功能也更差,apoE3/4频率更高、3/3频率更低,与仅诊断为AAMI的患者明显不同,二者在神经心理和遗传方面存在显著差异。AAMI患者的apoE基因型和等位基因分布与正常对照组(50岁以上124例)也存在差异,但剔除同时符合MCI诊断标准者后差异不显著,表明apoE多态性仅对MCI有意义,而对单纯的AAMI无意义。只有在AAMI同时符合MCI诊断标准时,其遗传和神经心理学表现才与AD相似。尽管如此,Drachman等认为所有增龄老化(包括AAMI和MCI)的不可避免的最终结局都是痴呆。Jonker等^[9]经荟萃分析发现,用日常问题判断和记忆测验为标准,人群中记忆主诉的发生率高达25%~50%,高龄人群记忆主诉和记忆损害都预示着发展为痴呆。

4 可能的机制

4.1 脑结构变化

增龄老化引起脑皮质和白质萎缩、神经元减少。如80岁时,海马神经元减少20%~30%。研究表明海马、额叶等认知有关的脑皮质部位选择性萎缩和程度与AD认知障碍有关。年龄相关的认知障碍是

否也存在脑结构的年龄相关的选择性萎缩,无一致性结论。如 Jack 等随访 32.6 月,80 例 MCI 中 27 例发展为痴呆,随访前 MRI 提示海马萎缩者容易发生痴呆。Hanninen 等报道 43 例 AAMI 存在额叶功能测验分数显著低下,但头颅 MRI 额叶体积与同龄对照组(47 例)无显著差别。年龄相关的认知损害主要是新信息的获得和短时回忆能力下降,而语言、视觉和抽象思维无明显下降^[10]。按照额叶老化假说(frontal aging hypothesis)额叶具有老化相关的特殊易损性,与额叶有关的认知功能将随老化下降,与额叶无关的认知将相对保留。存在年龄敏感性^[11]。但额叶等不同脑区的体积、血流、代谢的增龄相关的变化并无显著差异,无明显的选择性,支持认知老化的神经网络学说而不支持额叶老化假说的局灶论。

增龄老化所致的白质萎缩比皮质更明显^[12],可能与年龄相关认知损害有关。如 O'Sullivan 等^[3]采用弥散张量成像 MRI(diffusion tensor MRI)研究 20 例头颅常规 MRI 正常的 ARCD 老人发现,反映白质通路完整性的弥散折射性(diffusional anisotropy)随增龄而直线下降,以脑前部白质病变最明显。平均弥散性(diffusivity)与轨迹测验(Trail Making)反映的执行功能相关。作者认为白质纤维丧失导致皮质失联系是 ARCD 的可能机制,而前角白质最明显可能与选择性执行功能低下有关。荟萃分析^[13]也证实无痴呆老人头颅 MRI 白质异常与即刻和延时记忆、执行功能、全面认知功能低下等有关。

4.2 遗传学研究

Palumbo 等^[14]研究 ApoE、早老素和 APP 基因突变等 AD 的危险因素与年龄相关的认知损害的关系发现,AD(140 例)的 ApoE4 基因频率显著高于 AAMI(15 例)和健康对照者(40 例)。AAMI 组与血管性痴呆、健康对照组无显著差异。多变量分析提示 apoE4 频率增高在 AAMI 和 AD 发病中作用不同。然而,Caselli 等^[15]研究 49~69 岁年龄、性别、教育程度相同的认知正常人中 apoE4 纯合子、3/4 杂合子和非 apoE4 者(各 25、25、50 例)神经心理测验平均总分无差异。apoE4 纯合子组反映即刻和延迟回忆的测验分值与年龄显著负相关,陈述性和程序性记忆、执行功能差,与非 apoE4 组不同。apoE4 纯合子者发生年龄相关的记忆下降比 apoE4 杂合子和非 apoE4 者早。Bartres-Faz 等^[16]报道 100 例 AAMI 患者存在 ACE 基因 I/I 基因型明显下降而 D 等位基因增加,与 124 例对照者存在差异,提示 I/I 基因型缺乏、D 等位基因增加与记忆障碍有关。空腹血清半胱氨酸

增高是健康老人认知下降的独立预示因素,对空间模仿能力影响最大,McCaddon 等^[17]随访 5 年后发现高半胱氨酸水平能预示 AAMI 患者词语回忆、定向和结构练习下降,与认知成绩(ADAS-Cog 和 MMSE)负相关,但与痴呆患者相似。

5 治 疗

对年龄相关的认知损害是否需要药物干预尚无定论,但一般认为 MCI 应选用以胆碱酯酶抑制剂为主的综合治疗。van Dongen 等^[18]报道使用银杏叶提取物 EGB761(ginkgo)多中心随机双盲安慰剂对照治疗 214 例 AAMI 患者 24 周,测定词语学习、数字广度、抑郁和老年学症状、行为能力等发现,与安慰剂组无显著差异。高剂量(240mg/d)和常用剂量组(160mg/d)仅仅在自评日常生活力量表有轻度疗效,对 AAMI 和老年人轻中度痴呆(AD 或 VD)均无效,与以往结果截然不同。Capurso 等^[19-20]认为没有心血管等躯体疾病、受教育程度高、视听力良好对 ARCD 有保护作用。相反,高血压、类固醇激素变化、职业单调、家庭压力过大、活动少是 ARCD 的危险因素^[21]。含不饱和脂肪酸饮食(特别是粗粮),雌激素、抗炎药与其他保护因子有协同保护认知下降的作用。还有人提出淀粉样蛋白疫苗可以延缓实验动物的老年性记忆下降。

总之,大多数年龄相关的认知下降属于正常老化性变化,部分病例可能具有发展迅速的“恶性”性质。为有效预防痴呆,需从发病机制、诊断标准及筛选治疗药物等诸方面进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, et al. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of neurology*, 2001, 58: 411-416
- 2 Connor L. Memory in old age: patterns of decline and preservation. *Seminars in Speech and Language*, 2001, 22(2): 117-25
- 3 O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, et al. Evidence for cortical 'disconnection' as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 2001, 57: 632-638
- 4 Hanninen T, Soininen H. Age-associated memory impairment. Normal aging or warning of dementia? *Drugs & Aging*, 1997, 11(6): 480-489
- 5 Ritchie K, Antero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment, a population-based validation study. *Neurology*, 2001, 56: 37-42
- 6 Richards M, Touchon J, Ledesert B, et al. Cognitive decline

- in ageing: are AAMI and AACD distinct entities? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1999, 14(7): 534—40
- 7 Nielsen H, Lolk A, Kragh—Sorensen P. Age—associated memory impairment—pathological memory decline or normal aging? *Scandinavian Journal of Psychology*, 1998, 39(1): 33—7
 - 8 Bartes—Faz D, Junque C, Lopez—Alomar A, et al. Neuropsychological and genetic differences between age—associated memory impairment and mild cognitive impairment entities. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001, 49(7): 985—90
 - 9 Jonker C, Geerlings ML, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population—based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2000, 15(11): 983—91
 - 10 Small SA. Age—related memory decline, current concepts and future directions. *Archives of Neurology*, 2001, 58: 360—364
 - 11 Greenwood PM. The frontal aging hypothesis evaluated. *J Int Neuropsychol Soc*, 2000, 6(6): 705—26
 - 12 Guttmann CRG, Jolesz FA, Kikinis R, et al. White matter changes with normal aging. *Neurology*, 1998, 50: 972—978
 - 13 Gunning—Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, 2000, 14(2): 224—32
 - 14 Palumbo B, Parnetti L, Nocentini G, et al. Apolipoprotein—E genotype in normal aging, age—associated memory impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Neuroscience Letters*, 1997, 231(1): 59—61
 - 15 Caselli RJ, Graff—Radford NR, Reiman EM, et al. Predinical memory decline in cognitively normal apolipoprotein E—epsilon4 homozygotes. *Neurology*, 1999, 53(1): 201—7
 - 16 Bartes—Faz D, Junque C, Clemente IG, et al. Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age—associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neuroscience Letters*, 2000, 290(3): 177—80
 - 17 McCaddon A, Hudson P, Davies G, et al. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2001, 12(5): 309—13
 - 18 van Dongen MG, van Rossum E, Kessels AG, et al. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age—associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2000, 48(10): 1183—94
 - 19 Capurso A, Panza F, Solfrizzi V, et al. Age—related cognitive decline: evaluation and prevention strategy. *Recent Prog Med*, 2000, 91(3): 127—34
 - 20 Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2000, 16(5): 308—15
 - 21 Ylikoski R, Ylikoski A, Keskivaara P. Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 1999, 6(6): 645—652

(收稿日期: 2002—03—14)

(上接第 316 页)

不同性别之间差异不显著。这与 Wilson 研究结果一致^[2]。Wilson 曾认为, 年龄是幸福的可靠预测指标。但有关研究发现, 幸福与否并没有特定的年龄段。刘仁刚、龚耀先^[3]的研究表明, 在老年人群中, 年龄与主观幸福感各指标均无显著关系。Diener 和 Suh 调查了四十个国家六万人, 测查了主观幸福感的三个维度(生活满意感, 积极情感, 消极情感), 发现只有积极情感随年龄增加而下降^[4]。本研究发现, 我国大、中学生的主观幸福感差异极显著, 说明在青少年阶段随着年龄的增长, 自我感受到的主观幸福感在下降, 尤其是在生活的满足和兴趣分量表上。这可能与大学生与中学生对健康的关注点的不同有关。有研究表明^[5], 大学生把“身体健康”排在人生追求的第二位, 高中生把“身体健康”放在第五位, 初中生把它放在第十二位。从这里可以看到, 中学生对健康的关注少, 因而对此的担心就少, 主观幸福感相对较高。对自己的健康, 尤其是心理健康和社会适应能力的主观评价是对主观幸福感的良好预测指标, 它比客观健康状况更能影响人的情绪和个人的主观幸福感^[6]。大学生对此关注更多, 不同的主观

评价会不同程度的降低他们的主观幸福感。

本研究发现, 外向学生与内向学生的主观幸福感得分差异显著, 外倾性与主观幸福感有较高的相关, 说明人格内外倾向是主观幸福感的重要影响因素, 这与有关研究结论一致^[2, 3, 7]。

参 考 文 献

- 1 汪向东. 心理卫生评定量表手册. 1993. 83—86
- 2 杨宜音, 张光学等编译. 性格与社会心理测量总览. 台北远流出版社, 1997. 91—103
- 3 吴明霞. 人口统计项目与主观幸福感概述. *四川心理学*, 1999(4)
- 4 刘仁刚, 龚耀先. 老年人主观幸福感及其影响因素的研究. *中国临床心理学杂志*, 2000, 8(2): 73—78
- 5 韩进之. 中国儿童青少年心理发展与教育. 中国卓越出版公司, 1990. 428—429
- 6 段建华. 主观幸福感概述. *心理学动态*, 1996, 4(1): 46—51
- 7 Chan R, Joseph S. Dimensions of personality, domains of aspiration, and subjective well-being. *Person Individ Diff*, 2000, 28: 347—354

(收稿日期: 2002—02—02)