

Alzheimer 病神经心理学特点及其量表在诊断中的价值比较

乔晋, 杨剑波, 屈秋民, 韩建峰, 罗国刚

(西安交通大学医学院第一附属医院神经内科, 陕西 西安 710061)

【摘要】 目的:探讨阿尔茨海默病(AD)的神经心理学特点和神经心理学量表在 AD 诊断中的价值,为 AD 诊断提供依据。方法:采用常用神经心理学量表测定 108 例 AD 患者和 100 例正常对照组,临床痴呆评定量表(CDR)确定 AD 痴呆的严重程度。分析 AD 不同痴呆程度时神经心理学变化特点和各量表诊断的特异度、灵敏度和总的准确率。结果:总体认知功能在 AD 轻、中、重度阶段呈持续性减退趋势(MMSE 分值分别为 17.44 ± 2.64 、 13.90 ± 4.32 、 5.50 ± 3.90)。言语流畅性功能变化趋势与总体认知功能损害相似。视空间功能障碍在早期即出现,至中晚期明显丧失。延迟记忆功能在早期即出现衰退,在中、重度阶段已明显衰退。即刻记忆功能早期损害不明显,中期出现,至晚期才明显减退。日常生活能力和社会活动能力在 AD 不同阶段均呈进行性损害,但社会活动能力损害进展更快。判别分析各量表总准确率依次为 $FOM > RVR > POD > MMSE > BD > ADL > DS$ 。ROC 曲线下面积依次为 $FOM > RVR > POD > ADL > MMSE > BD > DS$ 。MMSE 和 FOM、RVR、BD、DS 中一个或一个以上量表联合应用时,AD 诊断的效度明显增高。结论:神经心理学测验有助于 AD 诊断。MMSE 和其他量表联合应用可以提高 AD 诊断的效度。

【关键词】 阿尔茨海默病;神经心理学;量表;诊断

中图分类号: R395.3

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2006)01-0025-03

Neuropsychological Study on Alzheimer Disease and the Value of Rating Scales in Its Diagnosis

QIAO Jin, YANG Jian-bo, QU Qiu-min, et al

Department of Neurology, The First Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

【Abstract】 Objective: To study the neuropsychological characteristic of Alzheimer Disease (AD) and the value of rating scale in its diagnosis. Methods: 108 AD patients and 100 normal controls were examined with neuropsychological tests and the dementia severity was determined with clinical dementia rating (CDR). Results: There was impairment of total cognition function and it declined continuously from mild AD to moderate and severe AD. The trend of decline of the verbal fluency in AD was similar to that of total cognition function. The visuospatial function declined in mild AD and developed very quickly in moderate AD and lost completely in severe AD. Delay Memory function declined in mild AD and the obvious decline was found in moderate AD and severe AD. But there was not apparent decline of immediate memory function in the early stage of AD and its decline was found in moderate AD and became apparent in severe AD. The decline of daily living activity and ability and social activity function showed progressive impairment in different stages of AD. But the decline of social activity function was even quicker. In general, percentages of correct classifications of the rating scales by discriminant analysis were in turn $FOM > RVR > POD > MMSE > BD > ADL > DS$. The areas under the curve in turn were $FOM > RVR > POD > ADL > MMSE > BD > DS$. Combined MMSE with one or more of FOM, RVR, BD, DS, the validity of diagnosis was improved. Conclusion: Neuropsychological test is useful in diagnosis of AD. The validity is improved when MMSE are combined correctly with other rating scales.

【Key words】 Alzheimer disease; Neuropsychology; Rating scale; Diagnosis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是隐袭起病、以认知功能持续进行性缺损为主要临床表现的一组原发性大脑变性病。在临床上具有以下神经心理症状中至少三项受损:语言、记忆、视空间功能、情感或人格和认知(概括、计算、判断等)。目前缺乏特异性的诊断方法,神经心理学测验结果有助于 AD 的诊断和鉴别诊断^[1-5]。更为重要的是神经心理学测验有可能确定临床前的 AD^[3-5]。因此了解 AD 患者神经心理学的特点及各种测验量表在 AD 诊断中的意义显得尤为重要。本研究旨在探讨不同程度

AD 的记忆、视空间、日常和社会生活能力、及认知等神经心理特征,以及各种神经心理学评定量表在 AD 诊断中的效度,为 AD 的早期诊断及鉴别诊断提供依据。

1 方 法

1.1 研究对象

AD 患者来源于我科承担的国家“九·五”攻关课题老年性痴呆和帕金森病流行病学调查和门诊确诊的 AD 患者,AD 患者均符合美国精神疾病诊断及

统计手册第四版(DSM-)的痴呆标准,并符合美国国立神经疾病、语言交流障碍和卒中-老年性痴呆及相关疾病学会(NINCDS-ADRD)所制定的“很可能为AD”的诊断标准。共108例AD患者,男31例,女77例,年龄 76.91 ± 8.46 岁(48-96岁),文化程度为文盲91例,小学7例,初中以上10例,轻度痴呆45例,中度痴呆39例,重度痴呆24例。配以无神经精神疾病的相对正常人100人为正常对照组,其中男30例,女70例,年龄 76.01 ± 7.47 岁(48-93岁),文化程度为文盲85例,小学7例,初中以上8例。AD组和正常对照组在年龄、性别和文化程度间差异无统计学意义($P > 0.05$),两组具有可比性。

1.2 研究工具

1.2.1 AD严重程度评定^[6] 本研究采用临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)判定AD痴呆的严重程度,并根据CDR值进行分组,其中CDR=0为正常健康对照组,CDR=1为轻度痴呆组,CDR=2为中度痴呆组,CDR=3为重度痴呆组。

1.2.2 神经心理学测定^[6-9] 用简易精神状态筛查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评定总体认知功能,Fuld物体记忆测验(Fuld Object-Memory Evaluation, FOM)评定延迟记忆功能,快速词汇测验(Rapid Verbal Retrieve, RVR)评定言语流畅性,WISC智力测验中的积木测验(Block Design, BD)评定视空间功能,WAIS数字广度测验(Digit Span, DS)评定即刻记忆功能,日常生活能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)评定日常生活能力,PFEFFER门诊病人功能缺损调查表(Pfeffer Outpatient Disability questionnaire, POD)评定社会活动功能。FOM、POD、ADL分界值分别为11、5、20分,按文盲、小学、小学以上文化程度,分界值分别为RVR 15、20、25分;BD 10、15、20分;DS 5、6、7分,MMSE 17、20、24分。

1.2.3 统计学处理 使用SPSS10.0进行统计学分析。以各种神经心理学量表得分为变量,将所有研

究对象分为AD和正常两类进行判别分析,同时利用Receiver operator characteristic(ROC)曲线评价判别分析结果的合理性。

2 结果

2.1 AD患者和正常对照组测试结果比较

2.1.1 总体认知功能 MMSE分值在AD轻度、中度、重度间呈持续降低趋势,各组之间及与对照组之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

2.1.2 记忆功能 AD各组FOM分值均较正常对照组明显降低,但AD重度与中度之间差异无统计学意义($P > 0.05$),二者与轻度之间差异有统计学意义($P < 0.01-0.05$)。AD轻度组DS分值和正常对照组及中度组比较差异无统计学意义,但与重度之间差异显著。见表1。

2.1.3 言语功能 RVR分值在AD各组及与正常对照组之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

2.1.4 视空间功能 与正常对照组比较,AD各组BD分值差异有统计学意义($P < 0.01$),中、重度之间BD分值无显著性差异,而二者与轻度之间BD分值差异有统计学意义($P < 0.05-0.01$)。见表1。

2.1.5 日常生活能力和社会活动功能 AD各组ADL分值和POD分值与正常对照组差异有统计学意义($P < 0.01$),而POD分值在中、重度AD之间差异有统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 不同神经心理学量表在AD诊断中的效度

判别分析结果表明在5种神经心理学评定量表和2种日常和社会功能活动评定量表中,区分AD和正常对照组的准确率依次为FOM>RVR>POD>MMSE>BD>ADL>DS。采用ROC曲线检验,其判别分析结果差异有统计学意义($P < 0.001$)。ROC曲线下面积从大到小依次为FOM>RVR>POD>ADL>MMSE>BD>DS。见表2。

表1 不同痴呆程度AD患者神经心理学量表测试结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE	ADL	POD	FOM	RVR	BD	DS
对照组	100	20.13 \pm 4.66	23.86 \pm 7.94	3.02 \pm 3.11	14.71 \pm 2.53	23.70 \pm 7.45	16.21 \pm 6.45	7.33 \pm 2.62
轻度	45	17.44 \pm 2.64	27.62 \pm 6.08	8.16 \pm 4.57	10.22 \pm 3.28*	14.47 \pm 5.30*	8.76 \pm 7.81	5.38 \pm 2.53
中度	39	12.90 \pm 4.32	39.15 \pm 13.28	12.92 \pm 4.32	5.54 \pm 4.33	12.13 \pm 5.47	3.49 \pm 4.81	4.79 \pm 1.96
重度	24	5.50 \pm 3.90	49.33 \pm 16.24*	15.92 \pm 4.74	3.17 \pm 3.62	5.79 \pm 5.66	1.50 \pm 2.87	2.29 \pm 2.97*

注:与CDR=2比较:* $P < 0.05$ $P > 0.05$; CDR=1与CDR=0或3比较, $P < 0.01$

2.3 不同量表联合应用时诊断AD的效度

由表3可知,通过判别分析发现MMSE和FOM、RVR、BD、DS认知量表中任何一个或一个以上的量表联合应用时,其区分AD和正常对照组的

总的准确率均有所提高,其诊断AD的特异度和敏感度也较单用其他任何一个认知量表明显增高,经ROC曲线检验,其判别分析结果具有显著性意义($P < 0.001$)。MMSE和FOM、RVR、BD、DS联合应用时

得到 Fisher 判别方程式为:AD=0.398 ×MMSE+0.315 ×FOM- 0.005 ×RVR- 0.069 ×BD+0.340 ×DS- 5.206; 正常=0.400 ×MMSE+0.677 ×FOM+0.135 ×RVR- 0.024 ×BD+0.361 ×DS- 12.425。

表 2 不同神经心理学量表正确分类总的准确率和效度

量表	总准确率 (%)	特异度 (%)	灵敏度 (%)	AUC	95% 可信区间
MMSE	76.0	76.0	75.9	0.845	0.793-0.896
ADL	70.7	90.0	52.8	0.858	0.805-0.911
POD	78.4	81.0	75.9	0.894	0.853-0.935
FOM	85.1	91.0	79.6	0.914	0.874-0.953
RVR	81.7	77.0	86.1	0.907	0.867-0.946
BD	71.6	53.0	88.9	0.838	0.784-0.893
DS	68.8	55.0	81.5	0.766	0.712-0.839

注: AUC: ROC 曲线下面积 $P<0.001$,下同。

表 3 判别分析时不同量表联合应用的准确率和效度

	总准确率 (%)	特异度 (%)	灵敏度 (%)	AUC	95% 可信区间
MMSE, FOM	87.5	96.0	79.6	0.878	0.827-0.929
MMSE, RVR	85.6	82.0	88.9	0.854	0.799-0.910
MMSE, BD	78.8	74.0	83.3	0.787	0.722-0.851
MMSE, DS	76.9	74.0	77.6	0.768	0.702-0.835
MMSE, FOM, RVR	89.9	94.0	86.1	0.901	0.854-0.947
MMSE, FOM, BD	88.9	92.0	86.1	0.891	0.842-0.939
MMSE, FOM, DS	88.0	95.0	81.5	0.882	0.832-0.933
MMSE, RVR, BD	83.2	76.0	89.8	0.829	0.769-0.889
MMSE, RVR, DS	83.2	76.0	89.8	0.829	0.769-0.899
MMSE, BD, DS	78.4	70.0	86.1	0.781	0.715-0.846
MMSE, FOM, RVR, BD	88.9	90.0	88.0	0.890	0.841-0.939
MMSE, FOM, RVR, DS	90.4	94.0	87.0	0.905	0.859-0.951
MMSE, BD, DS, FOM	88.0	91.0	85.2	0.881	0.830-0.932
MMSE, BD, DS, RVR	82.7	75.0	89.8	0.824	0.764-0.884
MMSE, FOM, RVR, BD, DS	88.9	90.0	88.0	0.890	0.841-0.939

3 讨 论

阿尔茨海默病是老年人中最为常见的痴呆类型,阿尔茨海默病的智能衰退出现后常无缓解趋势,其神经心理学症状常以疾病的不同阶段按一定顺序相继受损^[10],被人为的分为早、中、晚三期(或轻度、中度、重度),成为临床诊断阿尔茨海默病和判断其严重程度的重要线索。本研究采用了常用的神经心理学评定量表,发现阿尔茨海默病在不同阶段神经心理损害的模式不同。视空间功能和延迟记忆功能损害在早期已出现,而至中晚期已明显衰退。记忆损害是 AD 最常见的认知损害,而延迟记忆被认为是 AD 认知损害最早、最敏感的指标^[3]。即刻记忆功能在早期没有明显损害,而至中期才出现损害,至晚期才明显损害。而言语流畅性受损和总体认知功能损害则贯穿于整个病程中。因智能损害而影响的社会和日常生活能力的减退虽然也发生在整个病程中,但二者的变化趋势并非完全一致,社会活动功能的损害则可能更早,其进展的程度也较日常生活能力的下降更为迅速。这种神经心理学损害的特点不同

于血管性痴呆认知损害^[1,8]。

各神经心理学量表测查的侧重点不同,因而检测阿尔茨海默病的效度不同。我们在阿尔茨海默病和正常对照组之间,在年龄、性别、文化程度均衡的情况下,通过判别分析发现各量表判断阿尔茨海默病和正常组的准确率不同,在检测认知功能障碍的量表中, FOM、RVR、MMSE 准确率较高,而 BD、DS 较低,但 MMSE 的特异度和灵敏度均较低(76.0 %, 75.9%),这可能与本研究对象以文盲为主有关,而 FOM 的特异度高而灵敏度低(91.0 %, 79.0%), RVR 的灵敏度高而特异度低(86.1%, 77.0%)。在检测因智能障碍而导致的日常和社会功能损害时, POD 明显优于 ADL。有作者^[7]通过文化分层分析发现在 FOM、RVR、BD、DS 四种认知测量量表痴呆诊断效度与我们的结果基本一致。ROC 曲线下面积是综合反映诊断方法效度及诊断价值的一个重要参数,其曲线下面积越大,说明其诊断价值越大。我们利用 ROC 曲线分析发现各量表的在阿尔茨海默病诊断中, POD、FOM、RVR、MMSE、ADL 的价值仍较 BD、DS 大。因此在检测 AD 的认知功能时, RVR、FOM、MMSE 是较为好的认知功能测量量表。但 MMSE 是认知功能障碍的筛查工具,不能诊断痴呆^[7]。MMSE 联合其它认知测量量表可明显提高阿尔茨海默病诊断的效度,其中 MMSE, FOM, RVR, DS 联合应用效度最好。对临床诊断为很可能 AD 患者,通过不同的神经心理学量表测查发现,诊断的准确性依次为记忆测验、执行功能测验和时间定向测验^[11]。

我们通过病例对照研究,消除了年龄、性别、文化程度的影响,发现在阿尔茨海默病的不同疾病阶段,其神经心理功能损害按一定层次先后出现,且各种神经心理功能损害在病程中进展的速度不同。这样的临床心理学的模式更重要的在于阿尔茨海默病早期诊断和阿尔茨海默病病情分期的评定以及其他类型的痴呆的鉴别诊断。在临床实际工作中,应结合阿尔茨海默病的神经心理损害模式,同时选择诊断价值较高的多个量表,则更有利于阿尔茨海默病的诊断和鉴别诊断,特别是早期诊断。

参 考 文 献

1 Schmidtke K,Hull M. Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia.Journal of the Neurological sciences, 2002,203- 204: 17- 22
2 Sarazin M, Stern Y, Berr C, et al. Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. Neurology,2005,64:1027- 1031

病人的快速视觉搜索、视觉空间排序和认知定势转移功能下降;SDMT用于评估注意的扫描和轨迹,得分没有明显的练习效应;Stroop色词测验能有效地区分轻度痴呆和抑郁患者,对轻度认知功能障碍患者具有良好的敏感性;另外,针对AD患者的MRI研究中发现BNT总分与颞叶、海马和海马旁回的容积有显著相关性;PET研究发现与左颞叶代谢有关,我们的研究没有发现MG病人的BNT成绩下降,也支持MG病人无脑萎缩等脑组织结构改变,而是中枢胆碱能系统功能障碍。

由于患者检查均在MgFA评分<20分,能较好的配合检查时测定,且在服新斯的明后一小时(即最佳药效时间),目前的抗胆碱酯酶药物不能透过血脑屏障,多次负荷的神经心理检查均出现异常,提示中枢胆碱能,也就是突触间隙(包括神经元之间的突触)存在乙酰胆碱的减少。

研究表明,AchR不仅存在于肌肉神经接头(NMJ)处,脊椎动物CNS存在大量的神经元型AchR,并广泛分布于皮质、基底节、下丘脑、脑干核团、小脑、脊髓前角灰质等许多部位。神经元型AchR与肌型AchR有共同的基因起源,多肽链的同源性高达80%-90%,结构与功能相似,与Ach结合后,通过其空间构象的改变主要调节细胞膜 Ca^{2+} 等离子的转运。人与大鼠之间AchR的同源性也高达90%,MG患者血清中分离纯化的AchRab可直接与小鼠脑组织神经元型AchR以及离体培养的大鼠中枢神经细胞神经元型AchR结合^[8,9]。将AchRab与小鼠脑组织孵育^[10],用免疫组化的方法显示AchRab与小鼠脑内AchR的结合部位,结果表明AchRab与鼠神经元型AchR之间的结合弥散分布于鼠CNS多个部位,如大脑皮质(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ层)、海马皮质、基底节、下丘脑、脑干运动核团、脑干网状结构、小脑深部核团、小脑皮质蒲肯野细胞等。因而推测,AchRab在CNS内与神经元型AchR结合,直接阻碍了Ach与神经元

型AchR结合,使Ach在神经元突触之间传递障碍而导致乙酰胆碱的减少。

因此推测,MG病人不仅言语理解,表达和抽象概括能力,视觉分析,视-运动协调,空间综合能力及注意和短时记忆能力受损害,而且,执行功能亦下降。MG具有记忆力,执行功能及视-运动协调能力减退的轻-中度认知功能障碍的特点,而无失语等严重痴呆的表现,且长时记忆损害较轻。

参 考 文 献

- 1 Keesey J. Does myasthenia gravis affect the brain? *Journal of the Neurological Sciences*, 1999,170(2):77-89
- 2 Robert HP, Ronald AC, Tricia Z. What have we learned about cognition in myasthenia gravis?: a review of methods and results, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2001,25: 75-81
- 3 Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Rev Psych*, 1998,5(5):239-246
- 4 史玉泉,周孝达,吕传真,等.实用神经病学.第3版,上海:上海科学技术出版社,1246
- 5 Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*, 2000, 55(1):16-23
- 6 郭起浩,吕传真,洪震.听觉词语记忆测验在中国老人中的试用分析. *中国心理卫生杂志*, 2001,15(1): 13-15
- 7 张明园.精神科评定量表手册.第2版,长沙:湖南科学技术出版社,1998,121-126; 133-137; 197-202
- 8 李柱一,鞠躬,邱晓飞,等.乙酰胆碱抗体与小鼠中枢神经元碱性乙酰胆碱受体之间免疫结合反应. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 1997,4(2):682-73
- 9 刘睿,李柱一,许汉鹏,等.重症肌无力AchRab离体培养神经元神经型nAchR免疫结合反应. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2002, 9(2):912-94
- 10 吴江,刘多三,等.无名质区注射Ibotenic酸对大鼠学习、记忆的影响. *中风与神经疾病杂志*, 1991,3:133

(收稿日期:2005-07-19)

(上接第27页)

- 3 Mary CT, Christie YA, Ian M D. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 2005, 64:1853-1859
- 4 Saxton J, Lopez OL, Ratcliff G, et al. Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, 2004, 63:2341-2347
- 5 Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2000, 24:365-374
- 6 盛树力主编.老年性痴呆:从分子生物学到临床诊治.北京:科学技术出版社,1999. 8-10
- 7 赵洁皓,张振馨,洪震,等.神经心理测验对痴呆诊断的贡献与误区. *中华神经科杂志*, 2002, 35(6): 333-335

- 8 张明圆, Elena Yu, 何燕玲. 痴呆流行病学调查工具及其应用. *上海精神医学(增刊)*, 1995, 7: 3-40
- 9 屈秋民,乔晋,郭峰,等.联合延迟记忆对MMSE筛查痴呆准确性的影响. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(1): 83-85
- 10 Lindeboom J, Weinstein H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. *European journal of pharmacology*, 2004, 24:83-86
- 11 Gallassi R, Morreale A, Sarro RD, et al. Value of clinical data and neuropsychological measure in probable Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2002, 34:123-134

(收稿日期:2005-07-04)