

# 轻度认知损伤的流行病学研究进展

张 喆, 韩布新

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室 北京 100101)

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2003)04-0314-03

## A Review on Epidemic Studies of Mild Cognitive Impairment

ZHANG Zhe, HAN Bu-xin

Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academic of Science, Beijing 100101, China

**【Abstract】** The review of current epidemic studies of mild cognitive impairment (MCI) showed a high incident rate among aged persons from 2.4% to over 20%. The rate is age associated, about 2.4%, 4.8%, 10.4% and 22% each for 60, 70, 80 and 90 years old. The conversion rate to Alzheimer's disease per year is 1.8%~13.7% for MCI patients and 1%~2% for normal control. Standardization of methodological issues, e.g., the diagnosis criteria of MCI and sample composition et al. is needed in order to compare results from different studies. Meanwhile, it is important to identify key factors dominating the progression process from MCI to AD.

**【Key words】** Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Epidemic study

随着年龄增长, 老年人多种认知功能逐渐退化。轻度认知损伤(mild cognitive impairment, MCI)状态指有记忆力主诉, 并经他人证实; 记忆障碍比同龄老人和受同等教育者为重, 但总的认知功能相对完好, 且日常生活能力正常; 尚未到阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的程度<sup>[1]</sup>。

北京老年病医疗研究中心的一项大型调查显示, 我国 65 岁以上老年性痴呆患者估计超过 500 万人, 约占世界总病例数的四分之一。55 岁以上人群发病率接近 3%, 65 岁以上人群发病率超过 5%。痴呆已成为继心脑血管疾病后, 威胁我国老年人健康的又一主要病种 (<http://www.bjhb.gov.cn/front/wsxw>, 2002-09-23)。AD 患者认知功能严重受损, 生活不能自理, 给家庭和社会带来极大的负担。近年许多证据表明 AD 常由 MCI 状态发展而来。如果了解早期认知衰退预示痴呆的准确性, 那么就有可能在确定 MCI 后尽早给予干预。Portin 等人调查 389 名 62 岁被试, 发现认知功能正常、轻度损伤、中度损伤者 10 年后存活率分别为 89%、80%、71%<sup>[2]</sup>。有效的早期干预可能降低死亡率, 提高存活率和患者的生活质量。MCI 的流行病学研究可确定发病率、人口学分布及转化特征, 以利观察其临床表现及干预效果, 同时预期发病总量及其对治疗、护理、劳动力市场的社会影响。本文综述了这方面研究进展。文献检索通过 Medline、PsychINFO 和 CNKI 完成 (截至 2003 年 3 月)。

## 1 MCI 的发病率

### 1.1 MCI 群体发病率及其与增龄的关系

研究者们使用不同的认知测量量表和诊断 MCI 的标准评估 MCI 的发病率, 得到不一致的结果。Ritchie 等连续三年追踪 833 名 60 岁以上的城市和乡村地区的老人, 用 Petersen 等提出的标准筛选 MCI, 发现第一年 MCI 发病率为 3.24%, 第二年为 6.8%, 第三年为 8.5%<sup>[3]</sup>。Hanninen 等在芬兰某城市评估 806 名 60 至 76 岁的老人。同样也使用 Petersen 等人的诊断标准。结果表明, MCI 发病率随年龄增长而增长: 60~64 岁为 2.4%, 65~69 岁为 4.8%, 70 至 76 岁为 8.4%, 总发病率为 5.3%<sup>[4]</sup>。

Larrieu 等人使用类似 Petersen 等的诊断标准, 不同之处在于: 与同龄同教育水平老人相比, MMSE 分数在平均分 1 个标准差以下为总体认知功能受损以及 BVRT (Benton's Visual Retention Test) 量表分在平均分 1.5 个标准差以下为记忆功能受损。结果 1,654 名 65 岁以 QD 上被试中有正常老人 (normal control, NC) 1,389 人 (84%)、MCI 58 人 (3.5%)。追踪其中 1,265 名 NC, 5 年后有 40 人患 MCI, 平均每年 0.99%, 且各年龄组无差异<sup>[5]</sup>。该研究发现 MCI 的患病率较低, 可能与其诊断标准较严格有关。

Stump 等人使用简短精神状态问卷 (Short portable mental status questionnaire, SPMSQ) 评估 3,957 名 60 岁以上老年人认知损伤程度, 发现有 10.5% 的老人属 MCI<sup>[6]</sup>。加拿大研究者间隔 5 年对 2,914 名 65 岁以上的被试进行包括面谈、3MS (Modified mini

—mental state examination)等 6 项临床评估,用 DSM—III—R 标准诊断是否痴呆,用 NINCDS—AD RDA 标准诊断 AD,结果发现有 861 名 (29.6%) MCI 患者、1,132 名痴呆 (其中 AD 749 人, 25.7%)<sup>[7]</sup>。Bland 等人将 MCI 的标准定为 3MS $\leq$  77 分且 GMS (Geriatric Mental State Examination) 量表测查为非痴呆。对 1,092 名 65 岁以上老人进行认知评估的结果表明,65 岁以上老人 AD 与 MCI 发病率均随增龄而上升。在 3 个年龄段 (65~74, 75~84, 85~) MCI 发病率均显著高于 AD 的,分别为 3.8%、10.4%、22%, AD 发病率分别为 1.4%、3.5%、14.3%<sup>[8]</sup>。

Hanninen 等人研究中用不同的测验组合诊断 MCI,得到的发病率不同。如果用 CDR=0.5 (且没有 AD) 作为唯一诊断标准,发病率为 7.2%; 如果诊断标准中不使用 CDR 量表,被诊断为 MCI 的被试比例会大大增加; 用记忆测验作为标准, 39.1% 的被试被诊断为 MCI; 如果在筛选序列中使用其他认知项目,是否使用 CDR 量表所测得的 MCI 发病率分别为 6.5% 与 54.5%<sup>[4]</sup>。Petersen 等人提出的 MCI 诊断标准不包括那些由于健康问题导致认知功能损伤的患者。但是,调查表明身体健康和 MCI 诊断有显著的相关,因此用 Petersen 的标准进行流行病学调查会低估 MCI 发病率。

综合上述研究报告的 MCI 发病率随增龄变化情况以及欧洲老年人 AD 发病率数据<sup>[9]</sup>, 作图 1。该图表明 85 岁老人的 MCI 和 AD 发病率一样,原因应是生理性的神经系统老化和脑萎缩使得认知损伤超出了 MCI 范畴。考虑到 MCI 与 AD 差别和早期干预的提前量,研究 MCI 对于 85 岁以前的老人有实际意义。

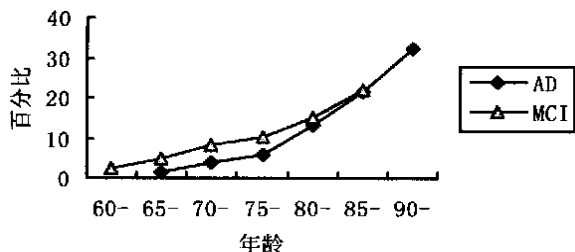


图 1 AD 与 MCI 发病率增龄变化趋势

不同研究给出的 MCI 发病率以及转化率差异很大,表明方法学变量诸如研究设计、样本特征、评定和诊断方法都对研究结论有显著影响。目前国际上还没有统一的 MCI 诊断标准。不同的诊断工具以及标准势必导致检出率、疗效评估的差异。心理量表的信度和效度是进一步研究采用统一标准的基础,急需展开深入研究。因此,今后的研究重点之一

是统一诊断标准并建立不同测量工具的常模,以便对各家研究结果进行比较。

## 1.2 MCI 发病率的影响因素

除年龄之外,性别、受教育程度、被试生活环境 (城市/农村) 等因素都对 MCI 发病率有影响。一部分研究控制了性别、受教育程度等因素,另一部分研究则研究了这些因素的影响,但结论不一致。Hanninen 等人的研究表明低教育程度者 MCI 患病率高于高教育者,并且不存在性别差异<sup>[4]</sup>。Larrieu 等人的研究则表明受教育水平高者比受教育水平低者更易患 MCI,女性 MCI 发病率高于男性<sup>[5]</sup>。目前的研究多混合使用城市和农村被试,而没有探讨两者之间是否有差异。

除了上述几个变量外,被试样本组成也很重要。在研究中是调查全部人口、老年人口还是其他特殊人群,结果的绝对值、含意与解释都不同。另外,样本量大小以及样本筛选率都会对研究结果产生影响。

## 2 MCI 转化为 AD 的比率及其影响因素

Petersen 等人追踪 76 名 (平均 81 岁) MCI 患者 4 年并与 234 名正常老人 (平均 80 岁) 对照,发现前者年转化为 AD 的比率是 12%, 后者的只有 1%~2%<sup>[10]</sup>。也就是说,近一半的 MCI 患者在 4 年内会发展成为 AD。APOE4 基因型、记忆功能特征以及海马体积是影响 MCI 向 AD 发展的主要因素。

另一项研究发现在 291 名 NC 中, 3.5 年后有 73 人 (25.1%) 转化为 MCI。随后的 3.5 年中这 73 名 MCI 患者有 35 人 (47.9%) 发展为 AD, 15 人 (20.5%) 转为 VD (vascular dementia), 23 人 (31.5%) 维持 MCI 状态<sup>[11]</sup>。并且多种认知能力受损的 MCI 患者比单纯记忆功能损伤的 MCI 患者更易转化为 AD, 特别是注意力和工作记忆受损的患者。

Morris 等人在一项为期 9.5 年的纵向研究中,对被试进行神经病理学检查和临床痴呆评估 (Clinical Dementia Rating, CDR)。共评估 177 名 NC (CDR=0, 平均 78.9 岁) 和 277 名 MCI (CDR=0.5, 平均 76.9 岁)。MCI 被试分为 AD 型、初期 AD 型和不确定 AD 型。9.5 年后, 100% 的 AD 型 MCI 患者转化为 AD。5 年中转化为轻度 AD (CDR=1) 的比率是: AD 型组 60.5%, 初期 AD 型组 35.7%, 不确定 AD 型组 19.9%, NC 组 6.8%<sup>[12]</sup>, 说明最初评估时被试认知功能受损的程度影响转化。

Hogan 等人的研究中 5 年内 MCI 被试死亡率显

著高于 NC(48.4%比 30.5%,  $P < .0001$ ), 有 42.1% MCI 患者发展为痴呆, 这个比例显著高于 NC 患痴呆的比率(14.7%,  $P < .0001$ )。发展为痴呆的 MCI 在 5 年内 3MS 分数下降快, 并且年龄和家族痴呆史也有显著影响<sup>[7]</sup>。

Bennett 等追踪 798 名被试, 4.5 年中 29.9% 的 MCI 患者(平均 78.6 岁)和 12.8% 的 NC(平均 74.3 岁)死亡; 34% 的 MCI 患者和 7.2% 的 NC 转化为 AD<sup>[13]</sup>。Mayo 阿尔茨海默病研究中心追踪观察一组 MCI 患者 10 年, 发现 80% 以上的患者在 6 年中转化为 AD<sup>[1]</sup>。MCI 患者每年保持 MCI 状态未发展为 AD 的保持率见图 2。Larrieu 等发现 MCI 状态随病程增加有不同的转归。58 名 MCI 患者在 2 年后有 3.5% 发展为痴呆、6.9% 保持 MCI 状态、41.4% 恢复正常; 5 年后有 18.9% 痴呆、5.4% 仍为 MCI、43.2% 恢复正常<sup>[5]</sup>。该研究中 NC 患 AD 的比率是 1.7%/年。该研究结果表明 MCI 状态是一个并不稳定的中间状态, 与前述一些研究结论不符, 特别是 5 年内 4 成以上 MCI 患者恢复正常, 这在其他研究中可能因忽视而未见报道。究其原因, 可能在于研究用心理量表信效度不同; 此研究中采用视觉记忆测验诊断患者的记忆功能, 而其他研究多采用情景记忆测验或词语学习测验; 研究只注意 MCI 向 AD 的转化。

MCI 患者的不同转归表明并非所有 MCI 都会发展为 AD, 而哪些 MCI 患者将会转化为 AD 哪些不会将成为 MCI 研究急需解决的重要问题。上述研究的结果表明, APOE4 基因、家族史、高龄、认知能力差、脑萎缩等因素能有效地预测 MCI 向 AD 的转化。今后的研究还需对环境、遗传及人口学变量等因素进行广泛和深入的研究, 以确定影响转化的关键因素。不同转化率研究的追踪时间不同。除了增龄影响外, MCI 病程越长越有可能转化为 AD。所以在研究报告平均年转化率需要参考调查追踪时间来理解。

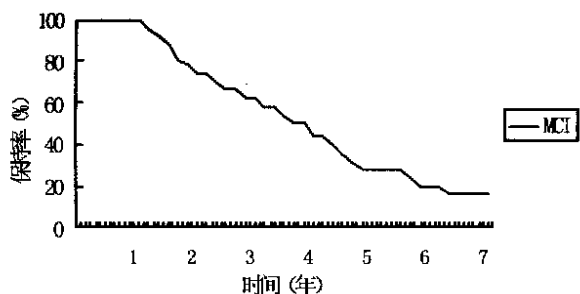


图 2 MCI 患者 6 年内的保持率(改编自 Peterson, 2001)

### 3 结语

MCI 对于预测 AD 具有很高的特异性, 有助于 AD 的早期干预。MCI 研究已经成为国际上老年病

学研究的重点, 但是关于 MCI 的流行病学研究屈指可数, 我国更是缺乏这方面的研究。MCI 流行病学调查将是大规模的行为学、神经心理学调查、药物开发与应用及疗效评估等的基础, 同时也可以为国家制定相关保健政策提供科学依据。近期研究突破口在于 MCI 诊断标准的制定及探明各类因素在其转化过程中的作用。

### 参 考 文 献

- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurology*, 2001, 58(12): 1985—1992
- Portin R, Muuriaisniemi ML, Joukamaa M, et al. Cognitive impairment and the 10-year survival probability of a normal 62-year-old population. *Scandinavian Journal of Psychology*, 2001, 42(4): 359—366
- Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 2001, 56: 37—42
- Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2002, 106(3): 148—154
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 2002, 59(10): 1594—1599
- Stump TE, Callahan CM, Hendrie HC. Cognitive impairment and mortality in older primary care patients. *Journal of American Geriatrics Society*, 2001, 49(7): 934—940 (abstract)
- Hogan DB, Ebly EM. Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2000, 27(1): 18—24
- Bland RC, Newman SC. Mild dementia or cognitive impairment: the modified mini-mental state examination (3MS) as a screen for dementia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2001, 46(6): 506—510
- 韩布新. 中老年心理健康与咨询. 北京: 中国林业出版社, 2002. 179
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurology*, 1999, 56: 303—308
- Meyer J, Xu G, Thomby J, et al. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *Journal of Neurological Sciences*, 2002, 201(1—2): 19—25
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurology*, 2001, 58(3): 397—405
- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 2002, 59(2): 198—205

(收稿日期: 2003—04—30)