

# 轻度认知障碍的发展演化及识别诊断

姜世香, 杨艳杰

(哈尔滨医科大学公共卫生学院医学心理学教研室, 哈尔滨 150086)

**【摘要】** 轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)是处于正常老化和痴呆之间的一种极不稳定的过渡状态,并有着极高的向痴呆转化的风险。本文系统梳理了MCI概念的发展演化过程及流行病学的研究成果,并从神经心理学、神经病理学、分子生物学、神经影像学及神经电生理学方面对MCI识别诊断的研究成果进行综述。

**【关键词】** 轻度认知障碍; 流行病学; 识别诊断

中图分类号: R395.2

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2017.01.020

## The Development and the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment

JIANG Shi-xiang, YANG Yan-jie

Department of Medical Psychology, Public Health Institute of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

**【Abstract】** Mild cognitive impairment(MCI) is a very unstable transition cognitive state that lies between the normal aging and dementia, and has very high likelihood of conversion to dementia. In this paper, the development progress and the epidemiological study results of MCI have been systematically described. At the same time, the research results on MCI diagnosis and identification in neuropsychology, molecular biology, neuropathology, neuroimaging and electrophysiological have been reviewed.

**【Key words】** Mild cognitive impairment; Epidemiology; Diagnosis

阿尔茨海默病的研究报告(2015)指出目前全球共有4680万老年痴呆患者,随着全球人口老龄化的加速,老年痴呆的患病率每20年就会翻一番,到2030年全球老年痴呆人数将突破7千万,届时所消耗的社会成本将超过2万亿美元。痴呆越来越成为严重威胁老年人健康及生存质量的重大致残性疾病之一。然而,就目前的医疗水平来看痴呆的致残性具有不可逆转性,国际上尚无预防、治疗甚至是延缓其发展进程的有效手段。因此,作为痴呆的前驱症状——轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)阶段的诊断和干预已然成为痴呆早期预防和干预的一个可行阶段。全球阿尔茨海默病研究报告明确指出,痴呆的早期识别诊断具有重大的经济意义与社会意义。本文系统梳理了MCI发展演化进程及MCI识别诊断的主要研究成果,并提出了MCI领域的研究趋势和尚需解决的问题。

## 1 轻度认知障碍的概念及演化

轻度认知障碍是指个体的认知能力低于正常的年龄和教育水平,但其日常生活能力正常并未达到痴呆的程度。这一概念是由Petersen于20世纪90年代提出来的<sup>[1]</sup>,并于1999年首次描述了MCI的临床特点:即存在主观上的记忆障碍且持续半年以上,同时伴有客观的记忆和学习能力的下降,而其他的认知领域完好无损,总体认知功能正常,不符合痴呆的诊断标准。在Petersen看来,MCI主要与记忆下降有关,强调记忆受损而产生的认知障碍且非痴呆。因此,在Petersen

早期的定义中明显排除了由于创伤、血管因素和相关疾病(如帕金森病和抑郁等)所引起的轻度认知障碍个体,同时也排除了谵妄、智力障碍或者是可能导致认知功能明显受损的其它精神类疾病。

随着研究的深入,MCI概念的内涵也逐渐被扩大。2003年关于MCI诊断标准的会议在斯德哥尔摩召开,其主要内容是扩大MCI的纳入标准,使MCI同时包括记忆障碍和其他认知领域也存在认知障碍的个体,并提出了两种MCI亚型:遗忘型MCI(amnesic Mild Cognitive Impairment, aMCI)和非遗忘型MCI(non-amnesic Mild Cognitive Impairment, naMCI)<sup>[2-3]</sup>。2004年MCI国际工作组制定了具体的MCI认定标准:即非痴呆又非正常的个体;存在阶段性的可测量的认知下降;来自于自己主观认知下降主述或知情人的客观认知缺失的证据;日常活动正常,即复杂的执行能力保持完好或者是很少受到损害<sup>[4]</sup>。这些标准扩大了MCI概念的内涵,使其包括存在认知障碍且非痴呆的广大认知障碍群体。

随着MCI概念内涵的扩大,MCI已成为涵盖记忆障碍、注意障碍、执行能力障碍等多个认知领域存在障碍的介于正常老化和痴呆之间这一极不稳定的广大认知障碍群体,并成为多种痴呆类疾病的前驱症状,如由于退行性、血管性的和精神因素所致的痴呆前驱症状。但在MCI概念涵盖能力提升的同时也使MCI这一群体的异质性问题更为突出。为了阐明MCI不同的致病原因、临床症状和研究方法,有必要对MCI这一异质性群体进一步细分,以提高MCI这一术语的诊断精度。目前MCI被具体细分为以下四种亚型:单域遗忘型(amnesic MCI-single domain, SD-aMCI)、多域遗忘型(amnesic MCI-multiple domain, MD-aMCI)、单域非遗忘型(non-amnesic MCI-single domain, SD-naMCI)和多域非遗忘型(non-

**【基金项目】** 国家自然科学基金“抑郁症CAv1.2介导的信号转导通路基因与环境作用机制研究”(项目编号:81473054)

通讯作者:杨艳杰, Email: yanjie1965@163.com

amnesic MCI-multiple domain, MD-naMCI)<sup>[4]</sup>。不同的MCI亚型将会发展为不同的痴呆类型,如SD-aMCI会发展为阿尔茨海默病,SD-naMCI会发展为额颞叶痴呆,MD-naMCI会发展为路易体痴呆。在这样一个新的体系下,最初由Petersen等学者提出的MCI概念被SD-aMCI所替代了<sup>[5]</sup>。

## 2 轻度认知障碍的流行病学

MCI已经成为一个公认的病理学概念,国内外很多学者都对MCI的患病率、发病率及转化率进行了调查研究,然而由于MCI群体的异质性,加之MCI的认定标准比较宽泛,目前各研究团体所报告的MCI的患病率、发病率及转化率尚存在很大差异。既往研究表明社区常住人口中MCI患病率从0.6%~23.4%不等<sup>[6,7]</sup>,而临床门诊病人的MCI患病率要明显高于社区老人,在6%到85%之间<sup>[8]</sup>。此外,MCI的患病率会随着年龄的增加而增加,研究表明65岁以上老人MCI的患病率为16.8%~19.2%<sup>[7,9]</sup>,75岁以上老人MCI患病率为22%~27.6%,85岁以上老人MCI患病率为29%~38%<sup>[7,10]</sup>。我国的研究报告显示MCI的总患病率为16.27%,60岁以上、70岁以上和80岁以上的MCI患病率分别为9.79%、20.14%和32.53%<sup>[11]</sup>。与患病率相似,MCI发病率的统计结果也存在较大差异。系统分析的研究结果表明MCI年发病率为21.5‰~76.8‰,即每年每1000个人中有21.5~76.8个人出现MCI,其中aMCI的年发病率为8.5‰~40.6‰之间,naMCI的年发病率为28‰~36.3‰<sup>[12,13]</sup>。年龄大、文化水平低及高血压群体都是MCI发病的高危群体<sup>[13]</sup>。

然而,究竟有多少被划分为MCI的患者会转化为痴呆恐怕是人们最为关注的问题之一,Meta分析的研究表明MCI个体向痴呆、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和血管性痴呆 vascular dementia (VD)的转化率分别为21.9%、28.9%和5.2%,而临床确诊的MCI个体向痴呆、AD、VD的转化率更高,分别为39.2%、33.6%和6.2%<sup>[14]</sup>。此外,MCI向痴呆转化的风险会随年龄的增长而增加,研究发现一年后aMCI向AD的转化率为26%~41%,两年后可高达47%~83%<sup>[15,16]</sup>。流行病学的调查研究表明,痴呆的年患病率为1%~7%<sup>[17~19]</sup>,阿尔茨海默病的年患病率为1%~2%<sup>[17,20]</sup>。可见,MCI向痴呆转化率远远要超过正常个体年1%~7%的痴呆患病率及1%~2%的AD患病率。因此,如何从健康老化的个体中识别出MCI个体,尤其是识别出那些在未来可能会转化为痴呆的MCI个体已经成为目前临床研究的热点与焦点。

## 3 轻度认知障碍的识别与诊断

目前围绕着MCI识别诊断这一主题,国内外学者在神经心理学、神经病理学、分子生物学、神经影像学及神经电生理学等多方面进行了相关研究,尽管大量的研究都在试图寻找识别MCI的敏感性指标,但至今为止,临床上尚缺乏可用于识别诊断MCI及预测其向痴呆转化的有效手段。

### 3.1 MCI识别诊断的生物标志物

国内外就MCI识别诊断的生物标志物的研究主要集中

在aMCI这一亚型中,尤其是SD-aMCI亚型,即探索代表AD早期病理学改变的生物标志物。目前在研的主要生物标志物有脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)<sup>[21]</sup>、脑源性神经营养因子<sup>[22]</sup>、胰岛素及胰岛素样生长因子等。CSF样本能够反映大脑的病理学变化,是早期识别AD病理学变化的重要生物标志物<sup>[23]</sup>。AD的病理学标志物包括细胞外淀粉样蛋白斑块和由高度磷酸化的tau蛋白产生的细胞内神经纤维缠结。因此,最为主要的备选生物标记物包括 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ),特别是可溶形式的A $\beta$ 1-42和总tau蛋白和磷酸化tau蛋白(Phosphory protein Tau, P-Tau)<sup>[23]</sup>。一项meta分析表明CSF中P-tau能够准确的将MCI从对照组中识别出来,识别率为77.4%;而对于稳定的MCI个体和转化的MCI个体的识别能力则不稳定<sup>[24,25]</sup>。尽管对CSF生物标志物的研究已经取得了一定的成绩,但由于CSF获得途径尤其是脑脊液标本的取得较为困难,CSF用于痴呆早期的临床诊断及转归预测仍存在一些困难。而关于脑源性神经营养因子、胰岛素及胰岛素样生长因子等生物标记物在MCI中的应用价值还存在很大争议。因此,至今仍缺乏灵敏度高、特异性强的可用于临床诊断MCI的生物标志物。

### 3.2 神经影像学在MCI识别诊断中的应用

目前临床上用于识别和预测MCI病程的神经影像技术主要包括磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI),磁共振波谱分析(Magnetic resonance spectroscopic analysis, MRS)、灌注加权成像(Perfusion Weighted Imaging, PWI),弥散加权成像(Diffusion Weight Imaging, DWI),弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI),磁化传递成像(Magnetization Transfer Imaging, MTI),功能性磁共振成像(Functional magnetic Resonance Imaging, fMRI),正电子发射断层扫描(Positron Emission Computed Tomography, PET)、单光子发射断层扫描(Single Positron Emission Computed Tomography SPECT),归纳起来在MCI领域中应用的影像学技术主要包括三类:结构性MRI(MRI)、功能性MRI(MRS、PWI、DWI、DTI、MTI、fMRI)和放射核素显像(PET、SPECT)。其中放射性核素成像是近年来在MCI领域中研究较多的影像学技术。SPECT和PET都是利用放射性核素的示踪原理进行显像。多项研究显示SPECT技术能够客观的反映MCI患者的脑血流量,具有较高的敏感性,在预测MCI向AD的转化方面有较高的应用价值,但SPECT在MCI识别诊断中的特异性不高,其临床应用价值还有待于进一步研究<sup>[26,27]</sup>。PET是更为高级的核医学显像技术,近期的一项meta分析显示PET用于MCI向痴呆转化的敏感性为76%,特异性为82%<sup>[23]</sup>。但也有研究表明由于MCI的纳入标准和界值设定不同致使各研究之间统计的PET诊断的敏感性和特异性存在很大的变异性,尤其是PET诊断的特异性变化较大<sup>[23,28]</sup>。此外,限制PET临床应用的另一主要因素是PET检查成本昂贵,PET的一次检查大约一万元左右,因此,有研究人员建议在PET广泛的应用于MCI的临床诊断之前仍需大量的研究工作来论证其诊断的可靠性<sup>[28]</sup>。

### 3.3 事件相关电位在MCI识别诊断中的应用

事件相关电位(Event-related Potentials, ERP)内源性成分受刺激的物理特性影响小,而受心理因素影响较大,和人的注意、记忆等认知过程密切相关,已被广泛的用于认知领域的研究之中。目前用于认知领域的内源性ERP成分主要包括:伴随性负变化(contingent negative variation, CNV)、失匹配负波(mismatch negativity, MMN)、N200、P300、N400等。其中P300是MCI领域中研究最早也是最多的ERP内源性成分,取得的研究成果也较多,但有关P300波幅和潜伏期对MCI个体认知受损的评估作用尚未达成共识。本课题组最近做的一项Meta分析表明,P300潜伏期的稳定性较好,能够较为敏感的从正常认知个体中识别出MCI个体,而P300波幅的影响因素较多,变异性较大,因此有关P300波幅识别和诊断MCI的意义还有待进一步研究<sup>[29]</sup>。此外,本研究发现,尽管P300对预测MCI向痴呆转化方面具有一定的应用价值,但由于相关研究较少,且样本量较小,因此这一研究结果还有待大样本数据的进一步验证<sup>[29]</sup>。

### 3.4 神经心理测试在轻度认知障碍识别诊断中的应用

鉴于以上MCI识别诊断工具的局限性,临床上主要采用神经心理测试作为MCI的筛查工具。其中最为常用的是简易智能精神状态量表(Min-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)。MMSE简单易用且特异性较高,国内外主要以此量表作为MCI的筛查工具。但MMSE仅适合检测以反映记忆力和语言受损的认知损害,对于血管性认知损害、帕金森性认知损害等执行功能、视空间功能障碍中的应用则受到限制<sup>[30]</sup>。此外,MMSE对MCI检出的敏感性较低,一项Meta分析表明MMSE敏感性为79.8%,特异性为81.3%<sup>[31]</sup>。与MMSE相比,MoCA的应用范围较广,适合于多种认知障碍的评价研究,而且MoCA的敏感性和特异性都相对较高<sup>[32]</sup>,但也有研究表明MoCA测试的结果很容易受教育和文化背景的影响,而且对教育水平的敏感性甚至要高于对认知状态的敏感性<sup>[33]</sup>。此外,致病因素和注意因素(包括由于压力焦虑或抑郁导致的注意力受损)也会导致心理测试结果的可信度降低。

综上所述,目前国内外尚缺乏统一的、标准化的用于识别诊断MCI的有效工具。例如上面所提到的2004年MCI国际工作组给出的MCI认定标准,只是一个宽泛的MCI纳入体系,缺乏严格且细致的具体界定标准及亚型分型标准。因此,在实际操作中,即便是使用同一套MCI认定体系,由于语言、文化背景的差异,及具体使用的心理测试和界值设定的不同,都会导致MCI研究对象入组标准的不同,而不同的MCI致病因素和认知受损程度会在不同程度上影响认知测试的结果。因此,寻求MCI的识别诊断的有效方法,尤其是识别出那些可能会转化为痴呆的MCI个体的有效方法仍为未来MCI领域研究的核心内容。

### 参 考 文 献

- 1 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9(1): 65-69
- 2 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-- beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 240-246
- 3 Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 183-194
- 4 Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*, 2008, 13(1): 45-53
- 5 Gordon C, Martin DJ. Mild cognitive impairment. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13(11): 1247-1261
- 6 Sosa AL, Albanese E, Stephan BC, et al. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med*, 2012, 9(2): e1001170
- 7 Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*, 2001, 57(9): 1655-1662
- 8 Visser P. Predictors of Alzheimer's type dementia in subjects with mild cognitive impairments. *Neuropsych Publishers*, 2000
- 9 Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 1997, 349(9068): 1793-1796
- 10 Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol*, 2003, 60(10): 1385-1389
- 11 张雪晴, 曾慧. 长沙市社区老年人轻度认知功能障碍患病率调查及相关因素分析. *中国全科医学*, 2014, 9: 1031-1035
- 12 Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(1): 14-21
- 13 Luck T, Lupp M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 29(2): 164-175
- 14 Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-- meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 119(4): 252-265
- 15 Geslani DM, Tierney MC, Herrmann N, Szalai JP. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19(5-6): 383-389



- 16 Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged(LEILA75+). *Br J Psychiatry*, 2003, 182: 449-454
- 17 Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 1996, 46(3): 661-665
- 18 Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, 1997, 349(9054): 763-765
- 19 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
- 20 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303-308
- 21 Mazzeo S, Santangelo R, Bernasconi MP, et al. Combining Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Neuropsychological Assessment: A Simple and Cost-Effective Algorithm to Predict the Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Dementia. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(4): 1495-1508
- 22 Kim BY, Lee SH, Graham PL, et al. Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: a Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 2016
- 23 Smailagic N, Vacante M, Hyde C, et al. (1)(8)F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD010632
- 24 Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(9): 966-975
- 25 Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 619-627
- 26 Henderson TA. The diagnosis and evaluation of dementia and mild cognitive impairment with emphasis on SPECT perfusion neuroimaging. *CNS Spectr*, 2012, 17(4): 176-206
- 27 Nobili F, De Carli F, Frisoni GB, et al. SPECT predictors of cognitive decline and Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17(4): 761-772
- 28 Zhang S, Smailagic N, Hyde C, et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment(MCI). *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 7: CD010386
- 29 Jiang S, Qu C, Wang F, et al. Using event-related potential P300 as an electrophysiological marker for differential diagnosis and to predict the progression of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurol Sci*, 2015, 36(7): 1105-1112
- 30 孙云闯, 秦斌. MoCA 和 MMSE 在轻度认知障碍中的应用比较. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 2: 138-140
- 31 Mitchell AJ, Shukla D, Ajumal HA, et al. The Mini-Mental State Examination as a diagnostic and screening test for delirium: systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(6): 627-633
- 32 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699
- 33 Ng TP, Feng L, Lim WS, et al. Montreal Cognitive Assessment for screening mild cognitive impairment: variations in test performance and scores by education in Singapore. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39(3-4): 176-185

(收稿日期:2016-07-12)

(上接第158页)

- 24 Ge X, Bes KM, Conger RD, et al. Parenting behaviors and the occurrence and co-occurrence of adolescent depressive symptoms and conduct problems. *Developmental Psychology*, 1996, 32: 717-731
- 25 Kim SY, Chen Q, Li J, et al. Parent-child acculturation, parenting, and adolescent depressive symptoms in Chinese immigrant families. *Journal of Family Psychology*, 2009, 23(3): 426-437
- 26 张劲松, 沈理笑, 高宁, 等. 青少年早期气质问卷-修订版的修订与应用. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22(6): 439-443
- 27 Leung PW, Kwong SL, Tang CP, et al. Test-retest reliability and criterion validity of the Chinese version of CBCL, TRF, and YSR. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2006, 47(9): 970-973
- 28 王利刚, 谢东杰, 樊春雷, 等. 自我控制的干预技术研究: 基于双系统理论. *中国临床心理学杂志*, 2015, 22(4): 377-380

(收稿日期:2016-04-25)