



# Stanford SAGE Lab

## 针对跨专业团队的轻度认知障碍与痴呆概述

### 模块 1

美国卫生与公共服务部, 卫生资源与服务管理局根据合同开发了此模块。本演示模块中表达的某些观点仅代表作者的观点, 不一定反映美国卫生与公共服务部或卫生资源与服务管理局的官方政策, 并且提及该部门名称并非暗示美国政府的认可。

# 学习目标

阅读此模块后，学习者将能够：

- 识别正常衰老与轻度认知障碍和痴呆相关的认知，功能和行为变化之间的差异。
- 列出最常见的痴呆类型。
- 确定痴呆的患病率，危险因素，体征和症状以及进展速度。
- 确定痴呆的阶段。

# 关键点

- 大多数形式的痴呆进展缓慢，并可能之前会有轻度认知障碍(MCI)。MCI不包括功能丧失。
- 阿尔茨海默氏病是最常见但并非唯一的痴呆类型。
- 诊断痴呆症需要两个或多个核心认知功能受损
- 阿尔茨海默氏病痴呆的发展经历三个阶段：早期，中期和晚期。
- 诊断主要由初级保健提供者(PCP)，老年病医生，神经心理学家或神经科医生进行。
- 并非所有的记忆问题都表明阿尔茨海默氏病或其他类型的痴呆。

# 概述

- 第1部分: 正常衰老与痴呆
- 第2部分: 轻度认知障碍
- 第3部分: 痴呆症: 概述
- 第4部分: 阿尔茨海默氏病
- 第5部分: 血管性痴呆
- 第6部分: 路易体痴呆
- 第7部分: 额颞叶变性
- 第8部分: 痴呆症的其他罕见原因

## 正常衰老与痴呆：识别差异

对比正常衰老，对痴呆的怀疑和识别是基于以下能力的变化：

- 认知功能
  - 记忆
  - 执行功能
  - 信息处理
- 视觉空间功能
- 其他感官变化
- 语言技能
- 能够进行日常生活中的基本和工具性活动(分别为ADL和IADL)
- 特定的行为和心理症状的出现



# 认知功能

- 认知功能是指一个人如何认识, 察觉或理解想法 (Anstey et al., 2004).
- 认知功能在年轻人中逐渐衰退, 而在老年人中(大于60岁)则衰退更快 (Anstey et al., 2004).
- 许多其他医学和心理因素也会影响认知功能 (Pankratz et al., 2015; 梅奥医院, 2017b; UCSF记忆与衰老中心, 2017; Heaton et al., 2010; Karakis et al., 2016; 埃默里阿尔茨海默氏病研究中心, 2017; HelpGuide.org, n.d.; Pagoria et al., 2011).



# 执行功能

- 执行功能是指一组被认为由额叶，前扣带回，额叶前皮层，基底神经节和丘脑控制的精神或认知技能 (UCSF 记忆与衰老中心, 2016b; Rosenbloom et al., 2012)
- 执行功能主要有两种 (USCF记忆与衰老中心, 2018c):
  - 组织功能: 注意力, 时间管理, 计划和组织, 记住细节, 顺序和工作记忆
  - 调节功能: 自我控制, 情绪调节, 决策和道德推理
- 执行功能受损会导致计划困难, 情绪波动和变化, 精细的运动技能丧失, 冷漠和社交不当行为 (USCF记忆与衰老中心, 2018c)

# 记忆丧失

- 记忆有多种不同类型 (Arlt, 2013; Atkinson & Shiffrin, 1968)
- 记忆的一般类型 (Arlt, 2013; UCSF 记忆与衰老中心, 2018d):
  - 短期 (或工作) 记忆 (<1 分钟)
  - 长期 (终身) 记忆
    - 感觉记忆: 视觉(符号), 听觉(回声), 基于气味(嗅觉), 基于味觉或触觉(基于触摸)记忆





# 功能能力: ADL

- 日常生活活动(ADL)是指我们每天进行的功能性自我护理活动。
- ADL分为基本ADL和工具ADL (IADL) (Galvin, 2012; Gold, 2012).
  - 基本 ADL: 洗澡, 饮食, 穿衣, 梳洗, 上厕所和交通
  - IADL: 更复杂的活动, 例如打电话, 购物, 做饭, 做家务和管理财务。成功完成IADL需要完整的执行功能。



# 正常衰老VS MCI VS 痴呆

- 重要的是区分正常的衰老，轻度的认知障碍和神经退行性疾病(痴呆)(Wakefield et al., 2014) 以便开展适当的早期护理。
- 在正常衰老中，身体活动和大脑逐渐变慢，但智力保持稳定 (Dumas, 2015)。
- 患有MCI的人在记忆或其他核心脑功能方面存在显著问题，但这些功能障碍不足以干扰日常生活 (Arevalo-Rodriguez et al., 2016; Brown, et al., 2011; Stewart, 2012)。
- 痴呆包括一系列神经退行性脑部疾病；痴呆症患者(PLwD)的智力衰退严重到足以干扰日常生活。
- 在自然衰老，MCI和痴呆之间的区分诊断中考虑可许多因素 (Anstey et al., 2004; 埃默里阿尔茨海默氏病研究中心, 2017; UCSF 记忆与衰老中心, 2018d)。

# 正常衰老

- 正常衰老的特点是 (Dumas, 2015; 埃默里阿尔茨海默氏病研究中心, 2017; UCSF 记忆与衰老中心, 2018d):
  - 认知表现普遍减慢
  - 思维灵活性下降
  - 有些容易忘词 (Wakefield et al., 2014)
  - 短期(工作)记忆的轻度衰退 (Wilson et al., 2011)
  - 对进行中的事件保持完整记忆
  - ADL和IADL的独立性
  - 保持语言能力和词汇量



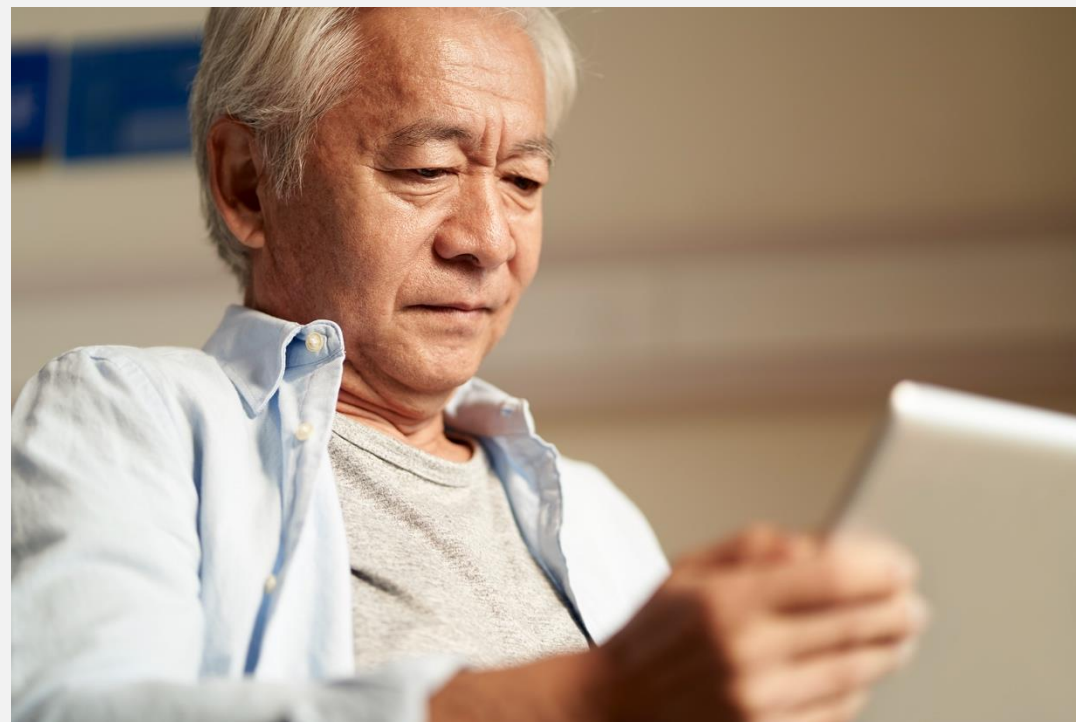
## 正常衰老, 接上页

- 感知系统或与正常衰老相关的处理速度的变化会影响认知过程, 例如注意力和记忆力 (Dumas, 2015).
- 随着年龄的增长, 他们依然保持无需任何帮助即可执行基本ADL的能力 (Galvin, 2012; Gold, 2012).
  - 无法执行IADL通常先于无法执行基本ADL发生 (Galvin, 2012).
  - 无法进行财务管理可能是暗示痴呆发生的IADL早期变化之一 (Gold, 2012).

# 视觉感知, 语言技能, 感官障碍

正常衰老会导致以下所有5种感官发生变化：

- 视觉感知困难 (Macknik et al., 2016; Staudinger et al., 2011; NEI, n.d.)
- 听觉问题(Tun et al., 2012)
- 言语和语言障碍 (Sörös et al., 2009; Tun et al., 2012)
- 味觉变化(NIA, n.d.)
- 嗅觉变化(Vasavada et al., 2015)



## 轻度认知障碍

- 与各种痴呆症相比，轻度认知障碍成为老年人最常见的临床表现之一 (Etgen, et al., 2011; Mufson et al., 2012; Pistacchi, et al., 2015).
- MCI通常以记忆力，语言，判断力和思维出现问题为特征-这些问题比患者年龄要严重，但比痴呆症诊断所需更轻微。(Arevalo-Rodriguez et al., 2016; Brown et al., 2011; Stewart, 2012).
  - 患有MCI的人仍然可以进行日常活动。
  - 家人/朋友可能会注意到症状。



## 轻度认知障碍, 接上页1

- 并非所有的MCI都会发展为痴呆症。一些MCI患者可以恢复正常的认知能力, 而并不会发展为痴呆症(Ganguli et al., 2011; Koepsell et al., 2012; Pankratz et al., 2015)。
- 当MCI发展为痴呆症时, 可能会发展为任何ADRD, 例如阿尔茨海默氏病, 帕金森氏病痴呆, 额颞叶变性或血管性痴呆 (Etgen et al., 2011; Jicha et al., 2010; Mufson et al., 2012; Pistacchi et al., 2015; Yoon et al., 2014)。
- 从临床角度看, 尽管症状可能会被忽略或轻微化, 但MCI最有可能首先在初级保健中被发现。(Olazaran et al., 2011)。
  - MCI无治疗方案 (Langa & Levine, 2014)
- MCI每年以约10–20%的速度发展为痴呆症 (Etgen et al., 2011; Langa & Levine, 2014)。

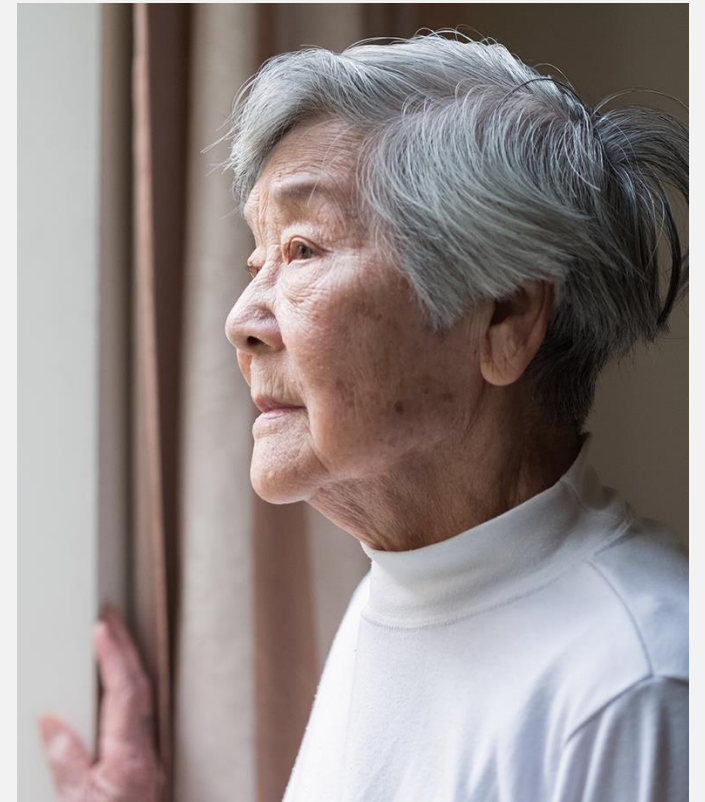
## 轻度认知障碍, 接上页1

- 来自梅奥医院衰老研究的数据确定了一些可预测MCI的因素: 自我报告的记忆问题, 中风或房颤病史, 酗酒, 糖尿病 (Pankratz et al., 2015).
- 与MCI相关的可治疗的预测因素(或风险或预后因素)包括糖尿病, 糖尿病前期, 代谢综合征, 高血压, 高脂血症, 低食物叶酸, 长期酗酒以及可能的慢性肾衰竭 (Cooper et al., 2015; Etgen et al., 2011; NIAAA, 2001).
- 对一些预测因素的治疗可能会降低MCI转化为痴呆的发生率 (Cooper et al., 2015; Etgen et al., 2011)。
- 梅奥医院衰老研究中50%的MCI患者和25%的认知正常人中也存在非精神性症状-尤其是冷漠, 激动, 焦虑, 烦躁或抑郁 (Geda et al., 2008).
  - 神经精神症状可能会增加从MCI转变为痴呆的风险 (Cooper et al., 2015; Stella et al., 2014).
- 与阿尔茨海默氏病相比, MCI中的精神病更可能与严重的额叶症状相关;它可以在两者中均发生 (Van der Musselle et al., 2015)。



## MCI 和抑郁<sup>2</sup>

- 多达63%的MCI患者有抑郁症状 (Panza et al., 2010).
- 抑郁症状可能会加剧从MCI转变为阿尔茨海默氏病 (AD)的过程 (Goveas et al., 2011; Mourao et al., 2015; Royall et al., 2013).
- 抑郁症史(尤其是早发性抑郁症)会增加罹患AD的风险 (Baba et al., 2011; Royall et al., 2013; Richard et al., 2013).
- 研究表明, 有效管理抑郁症或是MCI和痴呆症可能的可能干预目标 (Mourao et al., 2015).



## 痴呆症：概述

- ADL痴呆症是一个总称，涵盖各种会导致进行性认知和行为障碍，从而影响ADL的神经退行性疾病和病症。(Cooper & Greene, 2005).
  - 慢性和持续性，无法治愈
  - 由脑细胞损伤引起
  - 痴呆的类型和症状取决于大脑的哪些部位受损
- 痴呆症不是正常衰老过程的一部分。
- 痴呆症的某些症状可能是由能够治愈的疾病引起的 (Downing et al., 2013; Galvin et al., 2012; Hildreth et al., 2015).



## 痴呆症：概述，接上页

- 在美国，患病率和发病率的估计因年龄和其他因素而异。
  - 60岁以上成年人的全因痴呆症全球患病率在5%至7%之间 (Prince et al., 2013).
  - 在90岁及以上的人中，痴呆症的患病率高达37.4%，随年龄的增长而增加, (Plassman et al., 2007), 每千人年发生率为33.3 (SE,4.2) (Plassman et al., 2011).
    - 对认知障碍而非痴呆 (CIND), 每千人年发生率为60.4 (SE,7.2)。
    - 每千人中, 每年有120.3 (SE, 16.9) 人发展为痴呆。
  - 新兴证据表明全世界痴呆症患病率可能正在降低 (Christensen et al., 2013; Matthews et al., 2013; Satizabel, 2016).
  - 诊断为痴呆症后的存活率取决于诊断时的年龄 (Rait et al., 2010).

# 痴呆症诊断

- 痴呆症的定义是“认知功能中的两个或多个区域显著恶化，严重到足以干扰一个人进行日常活动的能力” (NINDS, 2017a)。
- 痴呆症的诊断需要两个或更多核心心理功能的受损 (NINDS, 2017a)。
  - 记忆
  - 语言功能
  - 视觉感知
  - 集中和专注的能力
  - 理性思考和解决问题的能力
- 脑功能丧失严重到足以使人难以进行正常的日常任务 (包括 IADLs和ADLs) (NIA, n.d.).



# 痴呆和记忆

- 并非每种类型的痴呆最初都会表现出记忆力减退。
  - 不同类型的痴呆在记忆力减退方面各有不同 (Schubert et al., 2016).
  - 受影响的记忆类型取决于脑细胞损伤的位置 (Kuceyeski et al., 2011).
- 初始记忆障碍发生在短期/工作记忆和语义记忆中 (Wilson et al., 2011).
- 长期记忆通常会得到保留, 直到痴呆后期 (UCSF记忆与衰老中心, 2018a).



# 痴呆和智力缺陷

- 在智力缺陷(ID)的成年人中, 各种类型的痴呆症发生的频率相同, 唐氏综合症成年患者除外(DS)。
- 智力缺陷成年人中的痴呆症有以下区别:
  - 有些智力缺陷的成年人中发病较早, 持续时间较短
  - 发病时症状可能有所不同
  - 标准筛查可能不合适 – ID 相关测试需要在同一人中不同时期的比较
- 患有唐氏综合症的成年人患阿尔茨海默氏病和老年痴呆症的风险较高
  - 患有唐氏综合症的成年人中发病较早– 通常在50岁前
  - 大多数患有唐氏综合症的成年人存活时间不超过发病后七年
- 患有唐氏综合症的成年人的痴呆早期症状可能有所不同
  - 社交能力下降–人格发生明显变化
  - 突然性痉挛发作
  - 曾经自行上厕所没有问题, 出现失禁
  - 睡眠周期发生变化或中断

## 痴呆和视觉感知及感官障碍

- 损害可能来自正常的衰老和/或大脑的进行性损伤 (Roberts et al., 2016)。
- 正常的衰老通常会导致轻微的视觉问题, 并增加特定视觉情况的风险。
- 每种类型的痴呆对视觉感知能力的影响都不同, 包括 (Possin, 2010):
  - 视觉感知困难(例如幻视) (Auning et al., 2011)
  - 听觉问题(例如幻听)
  - 触觉变化
  - 味觉变化(在额颞叶变性中可见).
  - 嗅觉变化(Roberts et al., 2016)



# ADLs中的痴呆和认知障碍

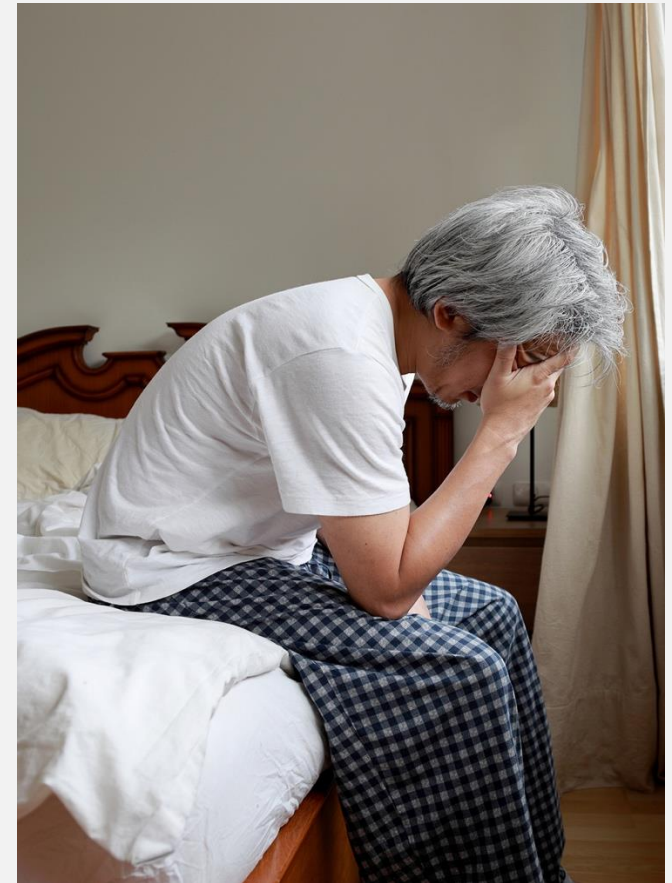
- 痴呆症的特征在于认知障碍，最终导致其执行ADL的能力丧失 (Verlinden et al., 2016)。
- 患有早期痴呆症的人首先体现在IADL困难上。
- 随着痴呆症发展到中晚期，痴呆症患者丧失执行基本ADL的能力 (Verlinden et al., 2016)。
- 认知障碍的功能后果是痴呆症诊断的关键组成部分 (NIA, n.d.)。





## 痴呆的行为和心理症状 (BPSDs)

- 除认知和功能障碍外，痴呆症患者可能会表现出以下任何神经精神病学和行为症状 (Aarsland et al., 2014; Desai et al., 2012; Kales et al., 2015):
  - 情绪障碍: 冷漠, 沮丧, 烦躁不安
  - 睡眠紊乱:
    - 失眠, 嗜睡, 生物钟紊乱
    - 阻塞性睡眠呼吸暂停
  - 精神病症状: 妄想, 幻觉
  - 躁动: 踱步, 徘徊, 性欲抑制, 攻击性, 焦虑



# ADRD: 概述

- 阿尔茨海默氏病是痴呆类型中最常见，最被人所知的疾病 (NIA, 2016, 2017a)。
- 痴呆还有很多其他类型。
  - 有些具有与阿尔茨海默氏病相似的表现，但不一定出现顺序相同。
  - 其他类型可能具有不同的潜在病因。
  - 痴呆可能有多种原因-“混合型”痴呆。
    - 阿尔茨海默氏病和血管性痴呆是最常见的“混合型”痴呆



# 阿尔茨海默氏病：患病率和人口统计学

- AD 是65岁以上人群中最常见的痴呆类型。
  - AD 占痴呆症病例的 60–80% (NIA, 2016, 2017a)
- 至少570万美国人受其影响 (阿尔茨海默氏老年痴呆协会, 2018; Hebert et al., 2003; Mitchell, 2015)。
- 到2050年, 由于人口老龄化, 这一数字预计将增加一倍以上 (阿尔茨海默氏老年痴呆协会, 2018)。
- 65岁以下的人群中, 大约200,000–250,000人受其影响(阿尔茨海默氏老年痴呆协会, 2018; Mitchell, 2015)。
- 从65岁开始, 患AD的风险每5年增加一倍。到85岁以上, 风险达到近50% (阿尔茨海默氏老年痴呆协会, 2018)。

# 早发性痴呆 (EOD)

- AD 通常发生在65岁以上的人群中 (NIA, 2017b)。
- EOD 发生在30–65岁的人群中。
  - 关于EOD的年龄上限存在分歧。
  - EOD占AD病例的 5% (NIA, 2017b)。
    - 某些EOD病例原因不明。
    - 许多病例都是遗传性的, 称为家族性阿尔茨海默氏病 (FAD) (NIA, 2017b).
  - EOD与3种已知的基因突变相关: 淀粉样蛋白前体蛋白, 早老素1和早老素2 (NIA, 2017b; Wu et al., 2012)。
- 患有唐氏综合症的成年人也会发生早发性痴呆
  - 由于早衰, 平均发病年龄为50岁初期 (Janicki & Dalton, 2000; Sinai et al. 2017)。
  - 发生AD的原因是由于存在额外的21号染色体拷贝, 该拷贝携带产生淀粉样前体蛋白的基因 (APP) (NIA, 2017)。

# 阿尔茨海默氏病的非遗传危险因素

- AD的病因尚不清楚
- 非遗传性AD有许多不同假设
- 非遗传性AD的“危险”因素：
  - 年龄增长(阿尔茨海默氏老年痴呆协会, 2018)
  - 心血管和代谢综合征危险因素  
(Cheng et al., 2012; Ascher-Svanum et al., 2015; De la Monte, 2012; Cermakova et al., 2014)
  - 头部外伤, 尤其是最近的脑外伤 (TBI)  
(Gilbert et al., 2014)

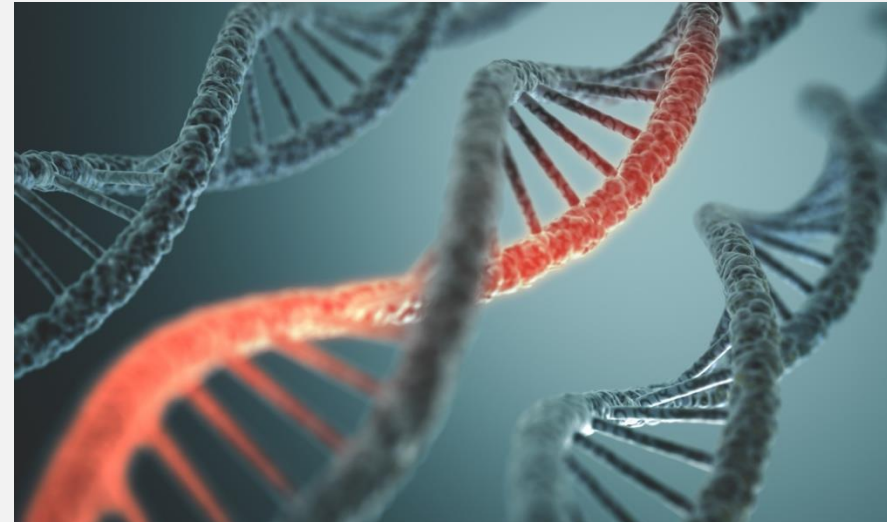
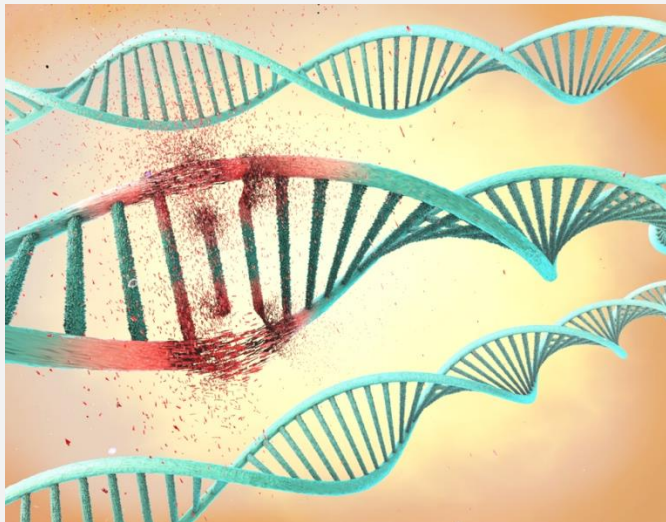


# 与阿尔茨海默氏病有关的基因突变

- 一级亲属患病的家族病史会增加晚发性AD的风险 (NIA, 2017b).
  - 每增加一个患病的一级亲属, 风险就会进一步增加 (NHGRI, 2013).
  - 具有特定的载脂蛋白E (APOE) 基因突变会增加罹患AD的风险 (Baranello et al., 2015; Galimberti & Scarpini, 2010; NIA, 2017b; Tang & Gershon, 2003).
- 早发性AD中的特定基因突变 :
  - 3种最常见的基因突变, 包括淀粉样前体蛋白 (APP), 早老素1 (PS1) 和早老素2 (PS2) 蛋白基因 (NIA, 2017b; Wu et al., 2012).

## 与阿尔茨海默氏病有关的基因突变, 接上页

- 遗传任何一个以上基因突变的人都有罹患AD的高风险 (Baranello et al., 2015; Galimberti et al., 2010; NIA, 2017b; Tang et al., 2003).
  - 一般流动认知功能和与AD相关的4个基因之间存在显著关联: TOMM40, APOE, ABCG1, MEF2C (Davies et al., 2015).



# 阿尔茨海默氏病的病理生理学

- 联系AD患者的大脑变化与疾病症状的主要假设包括：
  - 胆碱能假说 (Wesson Ashford, 2015)
  - 淀粉样假说 (Querfurth & LaFerla, 2010)
  - Tau 蛋白假说 (Hampel et al., 2015)
- $\beta$ 淀粉样蛋白斑块和神经原纤维缠结在AD的发病机理中起关键作用 (Baranello et al., 2015).
  - 认知障碍的严重程度与新皮层神经原纤维缠结的负担更为相关 (Nelson et al., 2012).



## APOE的作用

- 一般不建议在临床试验之外进行基因检测
- 3 种常见的APOE类型:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ , 和  $\epsilon 4$  (NIA, 2015b)
- APOE  $\epsilon 3$ : 最常见的等位基因; 普遍而言具有中性作用-既不降低也不增加阿尔茨海默氏病的风险 (NIA, 2017b)
- APOE  $\epsilon 4$ : 主要负责运输血液中的胆固醇和脂质; 可能在清除淀粉样蛋白方面起作用 (NIA, 2017b)

## APOE的作用，接上页

- 已有证明 APOE  $\epsilon$ 4 等位基因会增加晚期AD, 与年龄相关的认知能力衰退(Alexander et al., 2012), 和路易体痴呆 (LBD) (Berge et al., 2014)的风险。
  - 根据国家人类基因组研究所(2013)的数据, 仅从父母一方继承APOE4等位基因的人患病风险增加3倍, 而从父母双方继承APOE4的人患AD的可能性要高10倍。(Rhinn et al., 2013).
  - 父母患AD的家族史以及APOE4等位基因与AD的可能前体有关 (Adluru et al., 2014).
  - 患有混合型AD/LBD的人群 (参考下页关于LBD的讨论) 与只患有AD的人有不同的临床表现 (Chung et al., 2015).
  - APOE状态也似乎会影响抑郁症对AD的影响 (Karlsson et al., 2015).
  - 与非携带者相比, 有1个 $\epsilon$ 4等位基因可使全因死亡率提高约77% (Beydoun et al., 2013).

# APOE的作用，接上页

- 相比之下，APOE  $\epsilon$ 2 基因型则：
  - 与延迟AD和LBD的发病相关 (Berge et al., 2014)
  - 防止遗忘性MCI (aMCI) 和AD的功能衰退 (Bonner-Jackson et al., 2012; Conejero-Goldberg et al., 2014)

# 阿尔茨海默氏病的诊断

- 主要由PCP, 老年病医生, 神经心理学家或神经科医生根据以下指标诊断：
  - 体检和神经科检查
  - 病人的病史和家族病史, 精神病史以及认知和行为变化史
  - 充分的证据和报告
- 有些病例可能需要转诊以进行影像学或进一步的认知测试
- 脑脊液(CSF)生物标志物仅用于研究 (Ferreira et al., 2014)



## 阿尔茨海默氏老年痴呆的进展

- 阿尔茨海默氏病的原始诊断标准: 美国国家衰老研究所 (NIA) 与阿尔茨海默氏症协会 (AA) 于2011年进行了重大修订, 以期进一步了解该疾病 (Albert et al., 2011; Jack et al., 2010, 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011).
- 新的标准: 两个重大变化 (Albert et al., 2011; Jack et al., 2010, 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011):
  - 认定阿尔茨海默氏症的三个阶段:
    - 可以检测到认知或功能障碍的任何变化之前的临床前阶段
    - 阿尔茨海默氏病引起的轻度认知障碍 (MCI), 其中存在认知障碍, 但日常生活功能并未受到损害
    - 阿尔茨海默氏病所致的痴呆, 日常生活功能受损 (Jack et al 2011)
  - 生物标志物的整合 (目前仅限于研究目的) (Jack et al., 2010)

# 阿尔茨海默氏老年痴呆的阶段

阿尔茨海默氏老年痴呆的进展包括三个阶段(NIA, 2017a; Sona et al., 2013):

- 早期或轻度阶段, 其临床症状包括轻度认知能力衰退和功能障碍
- 中度或中期, 在此期间存在中度损害
- 晚期或严重(或末期)阿尔茨海默氏病, 有严重表现



# 进展与死亡率

- 渐进性神经退行性病变与损害增加
- 死亡率:
  - 美国所有死亡的第六大原因 (Heron et al., 2009)
  - 65岁及以上人群的第五大死亡原因 (Heron et al., 2009)
  - 如果痴呆患者年龄 > 80, 从诊断到死亡的时间只有3-4年, 而在年轻人当中, 则长达10+年 (NIA, n.d.)
- 2013年, 有超过84,000名美国人死于AD, 预计还会有70万美国人死于阿兹海默氏病(即在罹患该病后因其他原因而死亡) (阿尔茨海默氏症协会, 2018).

# 血管性痴呆 (VaD): 概述, 患病率和人口统计学

- 血管性痴呆 (VaD) 是痴呆的另一种常见形式 (NIA, n.d.; O'Brien & Thomas, 2015).
- VaD 由血流阻塞或减少引起 (通常由中风或一系列中风引起), 使脑细胞中的氧气和营养物质流失, 从而损害大脑皮层 (与学习, 记忆, 语言相关):
  - 皮质下 (缺血性) 血管性痴呆 (Roh & Lee, 2014)
  - 中风相关 VaD
  - VaD/AD 混合型: 尸检结果显示, 大多数 80 岁以上的痴呆患者可能患有混合性痴呆 (NIA, n.d.)



# 血管性痴呆 (VaD): 概述, 患病率和人口统计学, 接上页

- 痴呆症的发生率, 尤其是VaD呈稳定下降趋势 (Satizabal et al., 2016).
  - 除糖尿病和肥胖症外, 大多数血管危险因素的增加, 可能与在基层医疗中得到更多注意/管理加强有关 (Satizabal et al., 2016)



# VaD 健康和生活方式风险因素

人们可能有特定的健康状况增加罹患VaD的风险：

- 心血管疾病(De Bruijn et al., 2015)
- 糖尿病, 高血糖, 胰岛素抵抗和代谢综合征 (Biessels et al., 2014; Karter et al., 2015)
- 脑血管疾病, 系统性红斑狼疮, 颞动脉炎和脑出血
- 慢性肾脏疾病和淀粉样血管病
- 既往中风或心脏病发作-每次单独发生都与阿尔茨海默氏病和血管性认知障碍的风险增加相关 (Sahathevan et al., 2011)

## VaD健康和生活方式风险因素, 接上页

- 高血压 (50%) 和中风(Wiesmann, et al., 2013)
  - 高血压的早期治疗可降低VaD风险并减缓进展 (Baskys et al., 2012)
- 几种生活方式的危险因素与血管性痴呆的风险增加有关：
  - 肥胖
  - 吸烟
  - 缺乏活动和锻炼
  - 缺乏社会支持
  - 饮食不健康



# VaD 临床表现

- 表现形式：多样且与受影响的大脑区域有关 (Jellinger & Attems, 2010)
- 除非有证据表明与脑血管事件存在时间相关性，否则难以确定VaD (与AD等其他类型相比) (Attems & Jellinger, 2014; Biessels, 2015; McGuinness et al., 2010)
- 皮质与皮质下综合症：
  - 皮质VaD症状因原始中风位置而异
  - 皮质下VaD表现为局灶性运动体征，步态障碍，人格/情绪变化和伴有轻度记忆力减退，精神运动迟缓和执行功能异常的认知综合征。
- 症状通常与其他类型的痴呆症相似
- 皮质VaD症状通常呈逐步发展

## VaD 症状

血管性痴呆患者的许多症状与阿尔茨海默氏病患者相似  
(梅奥医院, 2018; Moretti et al., 2015; Noh et al., 2014):

- 认知症状
- 情绪症状
- 幻觉, 妄想
- 身体上的困难



## VaD 进展与死亡率

- 进展速度因人和血管危险因素而异 (Blom et al., 2013)
- 每增加一次中风或血管损伤, 损害就会加重。
- 进展可能分步进行, 在快速恶化期间包括平台期。
- VaD患者的恶化速度比AD患者慢 (Gill et al., 2013).
- 诊断为VaD的人的寿命: 症状开始后3至5年 (Brodaty et al., 1993; Wolfson et al., 2001) (比AD时间短) (Xie et al., 2008; Helzner et al., 2008)

# LBD 概述：路易体痴呆和帕金森氏病痴呆

- 路易氏体痴呆症 (LBD) 涵盖2个相关疾病-路易氏体导致的痴呆 (DLB) 和帕金森氏病性痴呆症 (PDD) (Zweig et al., 2014).
- LBD的主要特征包括运动性帕金森病和认知障碍 (Zweig et al., 2014; Aarsland, 2016; Connolly & Fox, 2014).
- DLB和PDD可以由痴呆发作的时间区分 (Mrak & Griffin, 2007; McKeith et al., 2005; Aarsland, 2016).
- 即使是专家, LBD的诊断也具有挑战性 (Karantzoulis & Galvin, 2013; Zweig et al., 2014).
- LBD, 帕金森氏病(PD), 和AD 有很多遗传上的相似之处 (Guerreiro et al., 2015).
  - 但是, 表型的差异具有临床意义 (Chung et al., 2015).
  - 路易体的位置也会影响疾病表现 (ACT on Alzheimer's, 2012; Yoon et al., 2014; Aarsland, 2016).

## LBD: 患病率和人口统计学

- 美国的LBD患病率估计为130万例 (Zweig & Galvin, 2014; Savica et al., 2013)
- 大量病例未充分诊断且经常被误诊 (LBDA, 2013)
- 估算与PDD区分的DLB患病率比较困难
- 影响多达 5% 的老年人和多达所有痴呆症病例的30% (Karantzoulis & Galvin, 2013)



## DLB: 发病率和患病率

- 占有所有社区诊断痴呆症的4.2%，新痴呆症病例中的发生率为4.2% (Vann Jones & O'Brien, 2014)
- 影响男性多于女性，且发病率随年龄增长而增加 (LBDA, 2013)
- 和PDD相比，影响年龄较低的人群 (LBDA, 2013)



# PDD:发病率和患病率

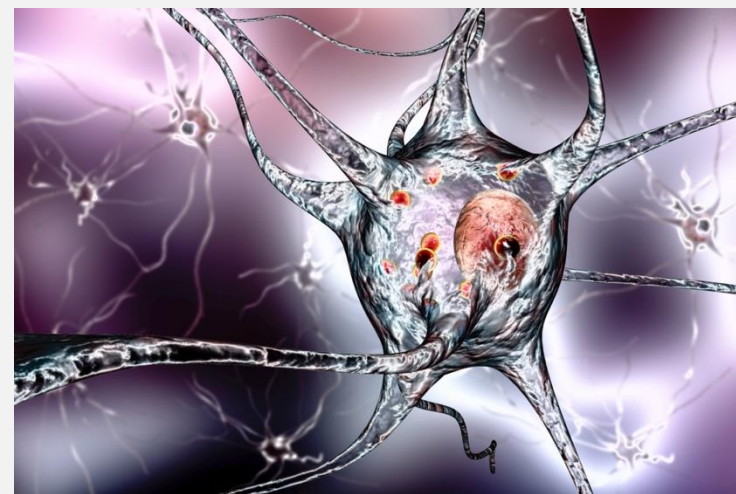
- PD 影响约一百万美国人(阿尔兹海默症的ACT, 2012).
- PDD患者的百分比随着PD持续时间的增加而增加
  - 大约80%的PD患者最终会发展为PDD (Russell et al., 2014).
- PD患者中有15–20%患有MCI, 这与生活质量差和更严重的运动症状有关 (Lawson et al., 2014; Aarsland, 2016).
- PD 发病率随年龄增长而增加(Pringsheim et al., 2014).
- PD 患病率在不同种族的人中不同 (Wright Willis et al., 2010).
- 在特定种族(亚洲人, 欧洲人, 北非人, 北美和南美人)中, PD的发病率较高, 但在阿什肯纳齐犹太人中最高 (Gan-Or et al., 2015).

## LDB/PDD 风险因素

- 一般而言, LBD有少许危险因素: 男性, 年龄超过60岁, 并且可能有遗传易感性 (梅奥医院, 2017a).
- PDD的重要危险因素是PD的持续时间。PD确诊后, 随着时间的增加, PDD发生的可能性约为80% (Connolly & Fox, 2014).
- PDD的其他(非特异性)危险因素包括“非典型”帕金森病特征, 特定的疾病情况, 非运动症状以及快速眼动(REM)睡眠行为障碍(RBD)(Connolly & Fox, 2014; Desai et al., 2012; Bombois et al., 2010)。

# LBD 症状

- LBD的主要特征包括运动性帕金森病和认知障碍(Aarsland, 2016).
- DLB和PDD的临床表现最初有所不同,但随着疾病的发展而变得越来越相似。
- DLB与AD比较有一些相似之处和许多不同之处 (Auning et al., 2011; Tarawneh & Galvin, 2007; Karantzoulis & Galvin, 2013).
- 早期PDD中的标志性症状与运动有关 (Miller & Boeve, 2011) 同时也包括:
  - 认知障碍
  - RBD, 视觉感受性变化和抑郁
  - 但是, 在PDD的大多数阶段中, 记忆均无损害 (阿尔兹海默症的ACT, 2012)
- 与PDD相比, DLB的认知损害更严重 (Yoon et al., 2014; Jicha et al., 2010).



## LBD 进展与死亡率

- 前驱阶段的特征是自主神经功能失调, 嗅觉功能障碍, RBD和精神病症状, 这些症状在痴呆发作之前就已经很明显了(患有DLB的话, 可能会提前几十年)(Fujishiro et al., 2015)。
- 与关于阿尔茨海默氏病的知识相比, 人们对LBD进展的了解还很少。路易体病协会(LBDA)估计平均病程为5至7年, 可从2年到20年。(LBDA, 2013)
- 与阿尔茨海默氏病相比, DLB的生存时间更短 (Stubendorff et al., 2011).
- 患有DLB的男性死亡率高于患有AD的男性 (Williams et al., 2006).

## 额颞变性(FTD): 概述与患病率

- 额颞变性(FTD)也称为额颞叶疾病, 额颞痴呆或额颞叶变性(FTLD)。
- FTD是一组异质性疾病, 具有重叠的临床症状, 但具有不同的致病基因和不同的潜在病理 (Lashley et al., 2015; Riedl et al., 2014).
- 通常, 疾病的快速进展与额叶和/或颞叶的损害有关 (Piguet et al., 2011), 但是记忆网络不受损害。
- 影像学研究可能发现包括tau(匹克体), TAR DNA结合蛋白43(TDP43)或融合肉瘤蛋白(FUS)的可能证据 (Mackenzie et al., 2011).



## FTD:概述与患病率, 接上页

- FTD 通常在年轻人群中发病(<60 岁)。
  - 是AD以外第二常见的EOD病因 (Piguet et al., 2011)
  - ~60% FTD的确诊人群为45至64岁间 (Lashley et al., 2015; Riedl et al., 2014)
- 估计患病率约为 15–22/100,000, 性别平衡(Lashley et al., 2015; Riedl et al., 2014)。
- 50,000至60,000的美国人患病。

# FTD 种类

- 至少有3种独特的临床综合征，每种都包括异质性神经病理学 (NIA, 2017b).
  - 渐进式行为/人格衰退: 行为类FTD (bvFTD)
  - 进行性语言衰退: 原发性进行性失语 (PPA)
  - 进行性运动衰退: 皮质基底综合征, 肌萎缩性侧索硬化或核上性麻痹
- 行为类FTD (bvFTD) 是最常见的种类。  
它的特点是明显的个性变化和社会行为的变化 (Borrioni et al., 2015; Mioshi et al., 2010).





# FTD 种类, 接上页

- 原发性进行性失语症 (PPA) 分为3种不同的综合症, 所有 (至少最初) 都主要与语言有关 (Mioshi et al., 2010).
  - 语义性痴呆 (sFTD)
  - 进行性非流利性失语 (PNFA) (Mioshi et al., 2010; Piguet et al., 2011)
    - 随着疾病的进展, 一些PNFA患者会发展为完全的皮质基底综合征 (Mioshi et al., 2010).
  - 进行性迟发性失语 (PLA) (Kremen et al., 2011)
- 进行性运动衰退的FTD很罕见(NIA, 2017b).
- FTD 的诊断具有挑战性(Pose et al., 2013), 但最近有诊断标准出台 (Rascovsky et al., 2011)。

# FTD 变种的表现形式

- bvFTD的特征是行为和性格逐渐衰退(NIA, 2017b).
- PPA种类特征是语言进行性衰退, 包括说话, 理解, 阅读和写作的能力受损 (NIA, 2017b).
  - 随着疾病的发展可以发展为完全的皮质基底综合症 (Mioshi et al., 2010)
- 进行性运动衰退的FTD可能涉及运动问题/运动缓慢, 肌肉僵硬(帕金森症状), 身体僵硬以及行为或语言改变。
- 患有FTD的人可能会在身体运动方面遇到各种困难, 但可以保留执行ADL的能力。



# FTD 病理生理学和遗传危险因素

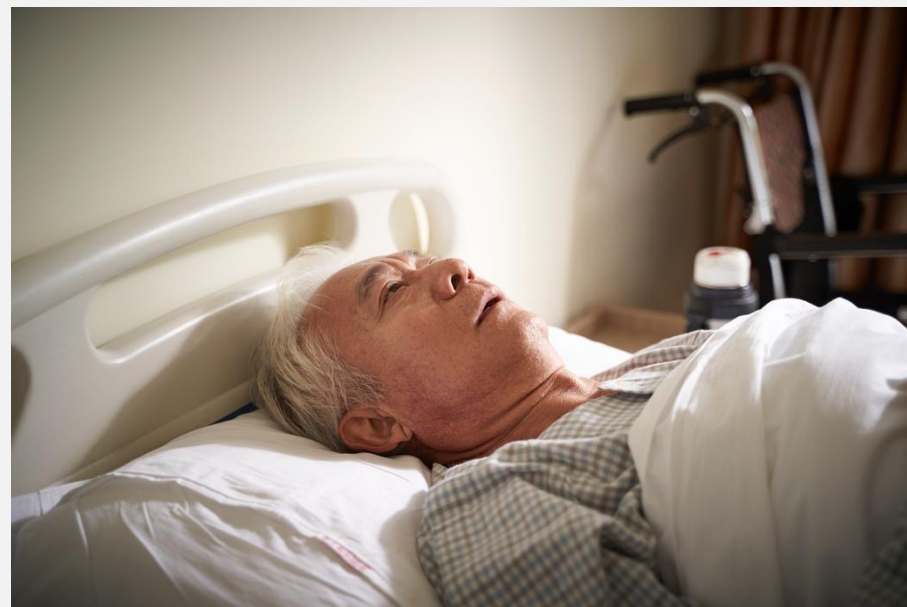
- 患有bvFTD的人中有15–40%有痴呆症家族史 (NIA, 2017b)。
- 10–30% 的FTD患者表现出常染色体显性遗传 (NIA, 2017b)。
  - 讨论FTD患者的家族史很重要 (UCSF 记忆与衰老中心, n.d.; Fu et al., 2012; Piguet et al., 2011; Riedl et al., 2014)。
  - FTD的一个共同特征是某些神经元蛋白的积累 (Baizabal-Carvallo & Jankovic, 2016)。
    - 最重要的是: 微管相关蛋白tau (MAPT, 也称为tau基因), 交易反应性DNA结合蛋白 (TARDBP) 和融合肉瘤蛋白 (FUS)
  - 通常, 具有MAPT突变的人发病年龄较早 (<65岁), 而具有颗粒蛋白 (GRN) 突变的病人发病较晚。

# bvFTD的症状

- 表现为去抑制, 冷漠和刻板(规范化)行为 (Ferrari et al., 2011; Piguet et al., 2011)
- 行为和性格改变, 语言问题和运动问题 (NIA, 2017b; Ferrari et al., 2011)
  - 情感淡化和冷漠; 不稳定, 焦虑, 烦躁和欣快也很常见 (Piguet et al., 2011; Ferrari et al., 2011)
  - 社会隔离增加(Piguet et al., 2011)
  - 患有bvFTD的人中有多达40%的人患有抑郁症 (Ferrari et al., 2011)
- 早期的记忆损害很低(Arlt, 2013; Schubert et al., 2016)
- 缺乏对异常行为的洞察力(理解, 认可) (Piguet et al., 2011)
- 可能暴饮暴食 (Piguet et al., 2011; Ferrari et al., 2011)
- 精神病特征罕见 (Piguet et al., 2011)

## FTD 进展和死亡率

- 与具有FTD语言类的患者相比, bvFTD患者的疾病严重程度更高, 并且在整个临床阶段进展更快 (Mioshi et al., 2010; Piguet et al., 2011).
  - 诊断时语言障碍与生存期缩短相关 (Garcin et al., 2009)
  - 发病年龄晚与疾病进展快相关 (Chow et al., 2012)
- FTD的进展可能比AD更快 (Roberson et al., 2005).
- 患者通常在确诊后能存活3-10年 (症状首次出现后5-8年) (Garcin et al., 2009; Hodges et al., 2003; Riedl et al., 2014).



## 痴呆症的其他原因

- 克雅氏病
- 神经退行性疾病, 例如亨廷顿舞蹈病 (Mielcarek, 2015) 和多系统萎缩
- 偶发性脑淀粉样血管病(CAA)- 是老年人自发性脑出血和认知障碍的重要原因 (Charidimou et al., 2012)
- 常压性脑积水 (NINDS, 2017b)
- HIV相关的神经认知障碍(HAND)- 包括AIDS痴呆综合症(ADC)和HIV相关的痴呆(HAD) (Heaton et al., 2010)

# 评估

- 1. 与正常衰老相关的变化与与痴呆相关的变化之间最显著的差异是：**
  - a. 只有患有痴呆症的人才会有记忆和注意力方面的问题
  - b. 患有痴呆症的人更容易出现高度的抑郁和焦虑
  - c. 痴呆症患者的智力衰退严重到足以干扰日常生活
  - d. 视觉和其他知觉障碍最有可能是正常衰老而非神经退行性疾病的迹象

## 评估 (接上页)

**2.** 除以下哪一项外，应被视为痴呆症的常见类型？

- a. 阿尔茨海默氏病
- b. 亨廷顿氏病
- c. 路易体痴呆
- d. 血管性痴呆

**3.** 以下哪一项不是血管性痴呆的危险因素？

- a. 抽烟
- b. 肥胖
- c. 缺乏社会支持
- d. 有益心脏的饮食



## 评估 (接上页)

### 4. 下列哪项描述是正确的?

- a. 影像学检查和实验室检查可以确定一个人的痴呆阶段。
- b. 有明显的迹象和症状可以区分痴呆症的各个阶段。
- c. 所有患有早期痴呆症的人都会表现出记忆障碍。
- d. 痴呆症各个阶段的进展速度取决于痴呆症的根本原因。

# 致谢

此模块由The Bizzell Group, LLC为美国卫生与公共服务部(HHS), 卫生资源与服务管理局(HRSA)准备, 合同号为HSH25034002T/HSH250201400075I。

我们要感谢以下为本课程的制作做出贡献的联邦合作伙伴: ACL, CDC和CMS

在痴呆症专家工作组中为模块开发提供指导的痴呆症和教育专家包括: **Alice Bonner, PhD, RN, FAAN**, 波士顿马萨诸塞州老年事务执行办公室秘书, 老年事务部长; **Laurel Coleman, MD, FACP**, 夏威夷利胡埃Kauai Medical Clinic - Hawaii Pacific Health; **Cyndy B. Cordell, MBA**, 伊利诺伊州芝加哥阿尔茨海默氏症协会医疗保健专业服务总监; **Dolores Gallagher Thompson, PhD, ABPP**, 加州斯坦福斯坦福大学医学院精神病学与行为科学系研究教授; **James Galvin, MD, MPH**, 佛罗里达州博卡拉顿市佛罗里达大西洋大学临床生物医学科学教授兼临床研究副院长; **Mary Guerriero Austrom, PhD**, 印第安纳大学-普渡大学印第安纳波利斯分校Wesley P Martin精神病学系阿尔茨海默氏病教育教授, 多样性事务副院长, **Robert Kane, MD**, 明尼苏达大学公共卫生学院卫生政策与管理长期护理和老龄化教授兼主席; **Jason Karlawish, MD**, 宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院医学教授, **Helen M. Matheny, MS, APR**, 西弗吉尼亚州摩根敦Blanchette Rockefeller神经科学研究所老年痴呆症外展计划主任; **Darby Morhardt, PhD, LCSW**, 伊利诺伊州芝加哥西北大学西北大学芬伯格医学院认知神经病学和阿尔茨海默氏病中心及预防医学系副教授; **Cecilia Rokusek, EdD, MSc, RDN**, 佛罗里达州劳德代尔堡诺瓦东南大学整骨医学学院研究与创新助理院长, 家庭医学, 公共卫生, 营养, 灾难与应急准备专业教授。美国退伍军人事务部的**Meg Kabat, LCSW-C, CCM**; **Eleanor S. McConnell, PhD, MSN, RN, GCNS, BC**; **Linda O. Nichols, PhD, MA, BA**; **Todd Semla, MS, PharmD., BCPS, FCCP, AGSF**; **Kenneth Shay, DDS, MS**提供了模块开发方面的其他专业知识