

2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗

中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组
中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指记忆力或其他认知功能进行性减退,但不影响日常生活能力,且未达到痴呆的诊断标准^[1]。MCI 诊断标准最早由 Petersen 等于 1999 年提出,该标准得到了广泛认可和应用。但该标准对 MCI 的诊断过于局限,主要是遗忘型 MCI 的诊断。2003 年国际工作组对 MCI 诊断标准进行了修订,这也是目前广泛应用的 MCI 诊断标准。该标准将 MCI 分为 4 个亚型,即单认知域遗忘型 MCI、多认知域遗忘型 MCI、单认知域非遗忘型 MCI 和多认知域非遗忘型 MCI^[2]。除此之外,该标准还对 MCI 病因进行了更全面的阐述,如阿尔茨海默病、脑小血管病、路易体病、额颞叶变性等缓慢起病的痴呆类型在临床症状达到痴呆前,轻度的病理变化均可引起 MCI。而脑外伤、脑炎、营养缺乏等可导致持久的 MCI。虽然美国国立老化研究所(NIA)2011 年标准和阿尔茨海默病协会(ADA)2011 年标准、2013 年精神疾病诊断与统计手册第五版(DSM-5)分别就阿尔茨海默病所致的 MCI 及 MCI 的诊断标准进行了更新,但其基本内容均与 2003 年 MCI 诊断标准一致^[3]。

MCI 诊断标准

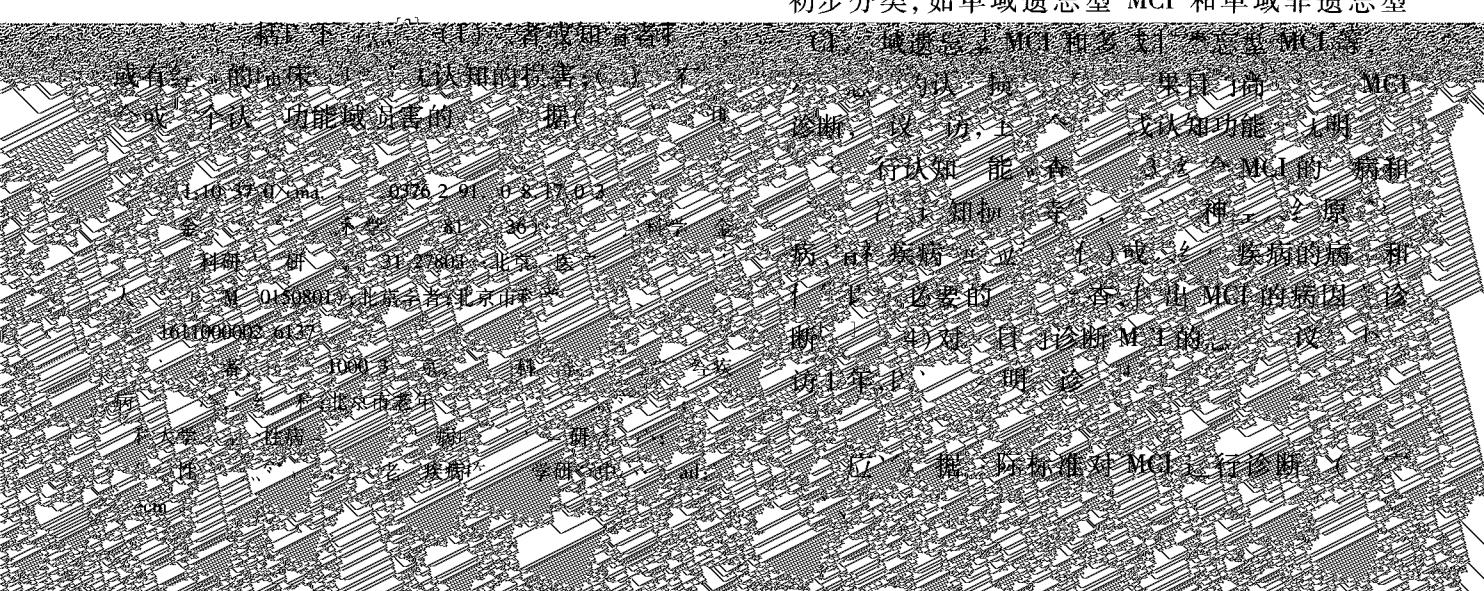
经验);(3)复杂的工具性日常生活能力可以有轻微损害,但保持独立的日常生活能力;(4)尚未达到痴呆的诊断。

2011 年美国国立老化研究所(NIA)和阿尔茨海默病协会(ADA)制订的阿尔茨海默病所致的 MCI 的诊断标准,在上述 MCI 诊断标准的基础上增加了生物标志物的内容,包括 Aβ 沉积的生物标志物和神经元损伤的生物标志物。但该内容只用于临床或基础研究,并不是临床诊断所必需。

以上标准只是 MCI 的一般标准,实际操作中如何对认知障碍但是没有达到痴呆程度进行界定,目前没有统一的标准。另外,不同病因导致的 MCI 其具体的诊断标准不同,临床应灵活使用^[4]。

MCI 的诊断流程

与痴呆概念相似,MCI 是一种症状性诊断,是多种原因导致的综合征。MCI 的诊断应遵循以下流程^[4]:(1)依据患者的认知功能和生活能力(最好有神经心理学证实),根据 MCI 的诊断标准(见上述诊断标准)做出是否 MCI 的诊断。(2)如果是 MCI,结合认知评估结果,根据损害的认知域对患者进行初步分类,如单域遗忘型 MCI 和单域非遗忘型



倒等(Ⅲ级证据)。基线步态缓慢的人群认知功能下降明显,提示步态速度可能作为早期识别认知功能下降的一种简便无创的生物标志物(Ⅰ级证据)。除步态以外,嗅觉识别障碍在 MCI 中很常见,并可能预测认知功能正常人群的认知功能下降及预测 aMCI 向 AD 的转化(Ⅰ级和Ⅱ级证据)。在 aMCI 患者中,嗅觉障碍(气味察觉、区别、识别测试)可能预示 aMCI 向 AD 转化,敏感度 92.3%,特异度 75%(Ⅱ级证据)。有证据表明,听力下降与认知功能下降有一定的相关性(Ⅰ级证据和Ⅱ级证据)。基线听力受损人群出现认知功能障碍的风险比为 1.24,且认知功能下降程度和认知功能障碍风险与基线听力受损的严重程度呈线性相关(Ⅰ级证据)。

【推荐】

应当对 MCI 患者进行一般查体和神经系统查体,为 MCI 的病因诊断提供依据,同时明确伴发的疾病。(专家共识)

有些体格检查,如步态、嗅觉、听力等结合神经心理学测试可以用于协助早期识别 MCI 及预测 MCI 进展。(A 级推荐)

三、神经心理评估

神经心理评估是诊断和研究 MCI 的重要手段。神经心理检查可以实现对患者认知功能的评价,有助于 MCI 的确诊及明确认知障碍的特征。对患有 MCI 的老人进行神经心理评估,不仅可以帮助医生了解患者的具体情况,还可以帮助医生发现患者可能存在的其他精神行为问题。

(一) 认知功能评估

目前认知功能普遍采用精神病状态自评量表(Mini-mental state examination, MMSE)来鉴别 MCI 和 AD。正常人的“敏感”分值为 24 分,发现性别差异大和年龄的敏感度相对较低,现为 6.1%~16.1% (女性高)。老年人的认知评估量表(Cognitive assessment scale, CAS)是一个认知功能量表,包括记忆力、注意力、语言、视觉空间、执行功能、日常生活能力、精神状态等,是专门为 MCI 设计的。在识别 MCI 时有一半以上的敏感性 (0.5~0.6) 和特异性 (0.9~0.96)。如果单独用 MMSE 在识别正常老人和 MCI 时较 MMSE 的敏感性和特异性证据均为Ⅱ级,较 MMSE 的执行功能敏感性证据为Ⅲ级,识别早期痴呆与导致的认知损害相关的敏感性的证据为Ⅲ级。MMSE 量表在分

五期间由贾建平教授领导的团队进行了社区老年人常模的研究,制定了划界分:文盲组≤13 分、小学组≤19 分、初中及以上组≤24 分^[5]。

2. 记忆力评估:记忆障碍是遗忘型 MCI 的核心症状,词语学习测验对识别正常老人和遗忘型 MCI 的敏感度和特异度为 73% 和 71% (Ⅱ级证据);而在血管性 MCI 和其他皮质下 MCI 中损害相对较轻,词语学习测验长时延迟回忆能正确区别 87.5% 的小血管性 MCI 患者和 90% 的 AD 源性 MCI 患者(Ⅲ级证据)。词语学习记忆包括 Rey 听觉词语学习测验、California 词语学习测验等。California 词语学习测验在鉴别向痴呆转化的 MCI 优于其他词语学习测验(Ⅱ级证据);汉化版的 Hopkins 词语学习测验(Hopkins verbal learning test, HVLT)在鉴别 MCI 与正常人时也具有较好的敏感度及特异度(69.1% 和 70.7%)(Ⅱ级证据)。近来,延迟自由线索回忆(free and cued selective reminding test, FCSRT)被认为在鉴别 MCI 时较有更好的敏感度(76%)和特异度(81%)(Ⅱ级证据),对 MCI 转化为 AD 也有较好的预测价值(Ⅱ级证据)。应该注意,对 MCI 的诊断,尤其对高智商的个体,纵向比较非常重要,即使检查结果在正常范围,但如果较以前有明显下降,也应视为异常。目前国内常用的记忆检查量表有

Warrington 成人记忆量表、中国科学院心理研究所成人记忆量表、Heca 成人记忆量表、中国科学院儿童记忆量表、中国科学院记忆量表等。可以认为精神科医生对于精神活性物质所致的认知障碍等是 MCI 患者常见的鉴别诊断。对于可能患有 MCI 的老人,建议定期随访观察(Ⅲ级证据)。发现阳性则进一步综合应用的量表,如分化的量表更好,对于可能诊断阿尔茨海默病或轻度认知障碍的老人敏感度分别为 8% 和 6% (Ⅲ级证据)。良好的监测量表识别 MCI 的阳性率约有 90% (敏感度 0.9~0.95)。以正规的、内省性的量表识别 MCI 为佳,如 Mattis 认知评估量表(MMA)、Folstein 认知量表(FOL)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)等,识别出良好的敏感性(Ⅲ级证据)。通过定期的数字字迹辨认测验、常用的检测执行功能的量表(识别正常老人和痴呆性 MCI 的敏感度)和精神状态量表(识别痴呆性 MCI 的敏感度)分别为 77% 和 90.4% (Ⅲ级证据)。常用的执行功能量表有:数字字迹辨认测验、数字符号测验、图形分类测验、Stroop 测验、执行功能量表等。

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

因进行针对性治疗(专家共识)。

根据现有循证医学证据,治疗 MCI 的药物疗效有待进一步证实。(A 级推荐)

主观认知减退

一、概念

主观认知减退(subjective cognitive decline, SCD), 主观认知障碍(subjective cognitive impairment, SCI), 或主观记忆障碍(subjective memory impairment, SMI), 也有人称为轻度认知障碍前期(Pre-MCI)等均是指同一概念, 我们此文统一称为 SCD。SCD 顾名思义, 即是个体主观上, 自己感觉记忆或认知功能下降或减退, 而客观检查没有明显的认知功能障碍的状态, 即中老年人自觉记忆减退或记忆障碍而没有明确的原因。而 MCI 是指有或无主观认知功能减退的主诉同时客观上的检查伴有认知功能下降或减退。

尽管 SCD 还有些争议, 但已逐渐被接受。一些学者认为 SCD, MCI 和 AD 是一个疾病谱的系列进展过程。SCD 的临床意义并不是很明确, 有学者曾定义为非常轻度认知功能减退(very mild cognitive decline)等类似的概念, 即主诉有记忆障碍但没有临床、神经心理评估和功能障碍的证据等^[18]。

SCD 在老年人和老年社区比较常见, 可以发生在没有认知障碍客观证据的健康人群中, 因其与情绪和性格相关, 所以流行病学调查很难得到准确的数字。有限的一些调查显示 SCD 在老年人中的发生率为 25% ~ 56%^[19], 而且随着年龄的增加而增加, 与低教育程度呈反比。曾有研究认为 SCD 与抑郁症、焦虑、某些人格特质或压力有关。但最近更多的研究证实 SCD 并不与年龄相关, 可以预示认知功能减退, 是痴呆的危险因素。

二、SCD、MCI 与痴呆区别

老年人的认知功能下降常常是逐渐发生的。阿尔茨海默病(AD)的神经病理改变多发生在痴呆出现前 10~20 年。想要早期预防和治疗 AD, 早期发现敏感度的预示指标是非常重要的。如果能在“患者已知而医生未知阶段”得到诊断与治疗, 将会极大地缓解患者的痛苦, 甚至可能得到治愈。

SCD 是诊断 MCI 的主要依据之一, 而 MCI 患者有更多的可能发展成为痴呆。MCI 患者的日常生活功能没有明显受损且保持较完整的认知能力, 但有证据表明在一些特定认知领域的下降超过预期, 基于长期纵向的跟踪研究, MCI 每年转变为可能的 AD

率为 10% ~ 15%^[20]。而 SCD 最近已被视为一个潜在的 MCI 前期。

SCD 患者的影像研究显示海马较小, 内嗅皮质萎缩, 内侧颞叶、额顶叶和海马旁灰质密度减低, 且与 APOE ε 4 相关联。SCD 群体的脑 PIB 滞留明显高于非 SCD 人群, 即使是在纠正抑郁因素后, 结果仍然一样, 所以作者认为 SCD 可能是 AD 早期的客观指标。

影像学研究显示 SCD 人群存在海马旁的代谢减低和明显增多的老年斑沉积, 所以 SCD 认知功能减退反映了脑的早期结构和分子改变。生物标志物的研究发现:AD 的生物标志物在 SCD 中较健康对照更常见。这些研究预示 SCD 是 AD 的最早阶段, 或至少为 AD 的更早期诊断提供可能, 同时使 AD 的早期治疗和干预的时间窗提前。

美国哈佛大学的研究小组应用 PET-PIB 和功能磁共振检查了主诉认知功能减退的人群, 有老年斑沉积和神经变性人群的 SCD 比率明显高。所以老年斑和神经变性与 SCD 正相关。

三、SCD 预后

最近一项在 55 岁及以上人群的 9 年跟踪研究结果显示:高学历的人群组, SCD 人群发生 AD 的风险是非 SCD 人群的 3 倍;但在低教育人群(初级教育或以下), SCD 人群发生 AD 的风险只是非 SCD 人群的 1.5 倍。目前纵向的 SCD 与认知功能下降的关系研究正逐渐增多。一项基于社区老年人的研究提示, 2 年内 SCD 组发展成痴呆的危险为健康对照组的 4 倍^[21]。一项长期随访的研究结果提示, 随访 7 年后, 认知功能障碍的发生率 SCD 组较非 SCD 组高 4.5 倍, 而且 54% 的 SCD 发展成 MCI 或痴呆, 非 SCD 组只有 15%^[22]。SCD 是诊断 MCI 的主要依据之一, 发展为痴呆的风险也明显高于非 SCD 人群, 所以应该引起足够的重视。

【推荐】

长期随访研究提示 SCD 发展为 AD 的风险高于非 SCD 人群。(专家共识)

对 SCD 人群应给予充分重视, 密切跟踪随访。(专家共识)

执笔(按照编写内容篇幅排序):杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);纪勇(天津市环湖医院神经内科)

统稿:武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科);师璐(首都医科大学宣武医院神经内科)

专家委员会成员(按照姓氏笔画为序):于恩彦(浙江省

人民医院精神卫生科);王延江(第三军医大学大坪医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);纪勇(天津市环湖医院神经内科);杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);张杰文(郑州大学人民医院神经内科);陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科);武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科);屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心;神经内科);贾建军(解放军总医院神经内科);高晶(北京协和医院神经科);郭起浩(复旦大学附属华山医院神经内科);唐牛尼(广州市脑科医院神经内科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);谭兰(青岛市市立医院神经内科);魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med, 2011, 364 (23): 2227-2234. DOI: 10.1056/NEJMcp0910237.
- [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]. J Intern Med, 2004, 256 (3): 240-246. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.
- [3] Sachs-Ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment[J]. Aging Ment Health, 2015, 19 (1): 2-12. DOI: 10.1080/13607863.2014.920303.
- [4] Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89 (10): 1452-1459. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.06.019.
- [5] Lu J, Li D, Li F, et al. Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2011, 24 (4): 184-190. DOI: 10.1177/08988711422528.
- [6] Tierney MC, Naglie G, Upshur R, et al. Feasibility and validity of the self-administered computerized assessment of mild cognitive impairment with older primary care patients[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28 (4): 311-319. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000036.
- [7] Hsiao JJ, Lu PH, Grill JD, et al. Longitudinal declines in instrumental activities of daily living in stable and progressive mild cognitive impairment[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 39 (1-2): 12-24. DOI: 10.1159/000365587.
- [8] Luck T, Lippa M, Wiese B, et al. Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment-results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2012, 20 (11): 943-954. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31825c09bc.
- [9] Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline [J]. Neurology, 2008, 70 (19 Pt 2): 1809-1817. DOI: 10.1212/01.wnl.0000303814.13509.db.
- [10] Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial [J]. Neurology, 2004, 63 (4): 651-657.
- [11] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med, 2005, 352 (23): 2379-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa050151.
- [12] Koontz J, Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2005, 20 (5): 295-302. DOI: 10.1177/153331750502000502.
- [13] Litvan J, Bhatia KP, Burn DJ, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders[J]. Mov Disord, 2003, 18 (5): 467-486. DOI: 10.1002/mds.10459.
- [14] Jacobs DH, Adair JC, Macauley B, et al. Apraxia in corticobasal degeneration[J]. Brain Cogn, 1999, 40 (2): 336-354. DOI: 10.1006/brcg.1999.1085.
- [15] Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study[J]. Lancet Neurol, 2007, 6 (6): 501-512. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70109-6.
- [16] Ferris S, Lane R, Sifakis N, et al. Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: A post hoc statistical modeling approach[J]. Gend Med, 2009, 6 (2): 345-355. DOI: 10.1016/j.genm.2009.06.004.
- [17] Ferris S, Nordberg A, Soininen H, et al. Progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: effects of sex, butyrylcholinesterase genotype, and rivastigmine treatment[J]. Pharmacogenet Genomics, 2009, 19 (8): 635-646. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832f8c17.
- [18] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment[J]. Lancet, 2006, 367 (9518): 1262-1270. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5.
- [19] Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2000, 15 (11): 983-991.
- [20] Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease[J]. Neurologia, 2000, 15 (3): 93-101.
- [21] Tobiansky R, Blizzard R, Livingston G, et al. The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people[J]. Psychol Med, 1995, 25 (4): 779-786.
- [22] Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2010, 6 (1): 11-24. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.

(收稿日期:2018-01-24)

(本文编辑:朱瑶)