

阿尔茨海默病与血管性危险因素关系研究： 中国学者海外报道

李娅 龙慧 楚兰 刘芳 田田 贺电

【摘要】 阿尔茨海默病为痴呆常见病因, 占所有痴呆类型的 60%~80%。遗传因素和非遗传因素可能共同参与阿尔茨海默病的发病, 以遗传因素起决定作用。阿尔茨海默病相关基因包括 β -淀粉样前体蛋白 (APP)、早老素 1 和 2 (PS-1 和 PS-2)、载脂蛋白 E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) 等位基因; 非遗传因素以血管性危险因素为常见病因, 包括高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟、饮酒、肥胖、颅内动脉粥样硬化、心房颤动和脑血管病等。本文选择中国学者近 5 年来发表在外国杂志的关于阿尔茨海默病与血管性危险因素关系的 3 项高质量前瞻性队列研究, 重点介绍其研究方法和结果。

【关键词】 阿尔茨海默病; 危险因素; 综述

Studies on the association between Alzheimer's disease and vascular risk factors: reports from China

LI Ya¹, LONG Hui², CHU Lan¹, LIU Fang¹, TIAN Tian¹, HE Dian¹

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China

²Department of Acupuncture and Moxibustion, Liupanshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liupanshui 553001, Guizhou, China

Corresponding author: HE Dian (Email: ileks@163.com)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, accounting for 60% to 80% of all types of dementia. Both genetic and non-genetic factors may take part in the etiopathogenesis of AD. Among them, genetic factors play a decisive role in the development of AD. Gene mutations associated with AD include amyloid β -protein precursor (APP), presenilin-1 (PS-1), presenilin-2 (PS-2) and apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) allele gene. Vascular risk factors are the most common causes in non-genetic factors, such as hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, drinking, obesity, intracranial arteriosclerosis, atrial fibrillation and cerebrovascular diseases. We selected three high-quality prospective cohort studies regarding the association of AD with vascular risk factors in Chinese population which were published in foreign journals during the past 5 years, and focused on study methods and results.

【Key words】 Alzheimer disease; Risk factors; Review

This study was supported by Innovative Team Building Project Sponsored by the Ministry of Education, China (No. IRT13058).

阿尔茨海默病 (AD) 为痴呆常见病因, 占所有痴呆类型的 60%~80%^[1]。以发病年龄 65 岁为界, 分为早发型和晚发型, 随着人口老龄化的进程, 其患

病率呈急剧上升趋势, 现阶段我国 65 岁以上人群中阿尔茨海默病患病率约为 3.21%^[2]。由 β -淀粉样蛋白 (A β) 在神经元胞外形成的神经炎性斑 [NPs, 亦称老年斑 (SPs)] 和过磷酸化 tau 蛋白在神经元胞内形成的神经原纤维缠结 (NFTs) 是其病理学特征。其病理生理学过程始于临床诊断为痴呆前多年, 疾病过程可以分为无症状的临床前期^[3]、有症状的痴呆前期 [轻度认知损害 (MCI) 期]^[4] 和临床痴呆期 3 个阶段^[5]。

迄今为止, 阿尔茨海默病之病因尚不十分清

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.004

基金项目: 教育部创新团队建设规划项目 (项目编号: IRT13058)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院神经内科 (李娅, 楚兰, 刘芳, 田田, 贺电); 553001 贵州省六盘水市中医院针灸科 (龙慧)

通讯作者: 贺电 (Email: ileks@163.com)

楚。普遍认为,遗传和非遗传因素共同参与其发病机制,其中遗传因素起决定作用。目前公认的早发型阿尔茨海默病相关基因包括 β -淀粉样前体蛋白(*APP*)、早老素 1 和 2(*PS-1* 和 *PS-2*)。上述基因突变可以导致早发型常染色体显性遗传性阿尔茨海默病。载脂蛋白 *E ϵ 4*(*ApoE ϵ 4*)等位基因是晚发型阿尔茨海默病的主要遗传因素。在非遗传因素中,以血管性危险因素(*VRF*)常见,如糖尿病、高血压、高胆固醇血症、吸烟、饮酒、肥胖、颅内动脉粥样硬化、心房颤动和脑血管病等。近年来,大量流行病学调查研究显示,血管性危险因素与阿尔茨海默病病情进展有关^[6-13]。本文重点介绍中国学者近 5 年来公开发表于国外杂志的关于阿尔茨海默病与血管性危险因素关系的 3 项高质量前瞻性队列研究,旨在使国内同道了解我国痴呆研究领域的最新成果,同时亦展现我国痴呆研究在国际同类研究中的水平和贡献。

一、血管性危险因素促进轻度认知损害进展为阿尔茨海默痴呆

2009 年,由第三军医大学大坪医院多位学者牵头组织成立的重庆市老龄化研究小组,在重庆市科学技术委员会资助下完成一项前瞻性队列研究^[11],针对血管性危险因素对轻度认知损害转化为阿尔茨海默痴呆的影响进行深入研究。该项研究自 2004 年 1 月开始进行人群筛查,至 2004 年 12 月筛查结束,共随机选择重庆市 10 个社区。研究对象为年龄 ≥ 55 岁的长住居民,排除痴呆、合并潜在影响认知功能的神经系统疾病(如严重帕金森病)、不能配合研究、长期精神疾病、药物滥用、搬迁或拒绝参与研究者。共计 26 481 名年龄 ≥ 55 岁的长住居民,其中 3 496 名筛查时未在,4 302 名拒绝参与研究,最终有 18 683 名接受基线筛查。以问卷调查形式采集社会人口学资料[性别、年龄、受教育程度(低受教育程度:文盲或小学;高受教育程度:中学及以上)、职业(蓝领或白领)],以及吸烟(既往吸烟但戒烟 ≥ 6 个月、吸烟、不吸烟)和饮酒(每日饮酒、每周饮酒、每月饮酒、偶尔饮酒、不饮酒)。根据病历记录和目前药物应用情况采集病史信息,包括颅脑创伤、手术和一氧化碳中毒史,精神分裂症、甲状腺功能减退症、冠心病、心房颤动、脑血管病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肝炎、慢性肾功能衰竭、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、帕金森病病史,以及是否定期服用非甾体抗炎药(*NSAID*);现场测量血压、体重指数

(*BMI*),并进行心电图检查,抽取外周血进行血红蛋白、空腹血糖、甲状腺功能试验、肝功能试验、血清脂质和 *ApoE* 基因型检测。对结果异常但既往未诊断的患者安排至医院作进一步诊断。根据国际疾病分类法-9(*ICD-9*)对贫血、甲状腺功能减退症、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、肥胖、冠心病、心房颤动、脑血管病、慢性肾功能衰竭和慢性肝炎进行诊断。如果基线筛查期受试者已经或正在服用以下药物,则视为对血管性危险因素进行治疗:应用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(*ACEI*)、血管紧张素 II 受体阻断剂(*ARB*)、 β 受体阻断剂、钙拮抗剂(*CCB*)或其他抗高血压药物治疗高血压;应用降血糖药或胰岛素治疗糖尿病;应用他汀类药物或饮食控制治疗高胆固醇血症;基线筛查期内戒烟或戒酒者视为对吸烟和饮酒进行干预。根据上述资料,将研究对象分为三类,即对血管性危险因素未进行治疗、进行部分治疗和进行全面治疗。

采用简易智能状态检查量表(*MMSE*)和工具性日常生活活动力量表(*IADL*)分别对受试者认知功能和日常能力进行评价。*MMSE* 评分异常者进一步行临床痴呆评价量表(*CDR*)^[14]、Fuld 物体记忆测验(*FOM*)^[15]、词语流畅性测验(*VFT*)^[16]、韦氏成人智力量表(*WAIS*)之数字广度测验(*DS*)和积木测验(*BD*)^[17]、*Pfeiffer* 功能活动量表^[18]、汉密尔顿抑郁量表(*HAMD*)^[19]和 *Hachinski* 缺血评分(*HIS*)^[20]。采用 *Petersen* 标准^[21]对轻度认知损害进行临床诊断,包括主观主诉记忆力减退、记忆力与年龄不符、未达到痴呆程度(*CDR* 评分 < 0.50 分)且 *ADL* 评分正常,同时排除抑郁障碍患者^[22]。根据是否存在血管性危险因素,将轻度认知损害患者分为伴血管性危险因素和不伴血管性危险因素两组。

共 837 例轻度认知损害患者进入该项研究,随访时间 2005 年 1 月-2009 年 12 月,每年 1 次。每次随访时以盲法对患者进行神经心理学测验,根据病历记录或由医师判断是否伴血管性危险因素,采用美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(*DSM-IV*)^[23]进行痴呆诊断,美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(*NINCDS-ADRDA*)标准^[24]进行阿尔茨海默病诊断,美国国立神经病学与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会(*NINDS-AIREN*)标准^[25]和 *HIS* 评分鉴别阿尔茨海默病与血管性痴呆(*VaD*),其中 *HIS* 评分 ≤ 4 分为阿尔茨海默病、 $> 4 \sim 7$ 分为混合性痴呆、 ≥ 7 分为血

管性痴呆^[20,24,26]。

采用混合随机效应回归模型分析随访期间认知功能(MMSE评分)和日常能力(ADL评分)变化,以确定时间与血管性危险因素的相互作用;Cox比例风险回归模型分析血管性危险因素与阿尔茨海默痴呆之间、血管性危险因素治疗与阿尔茨海默痴呆之间的相关性。为了减少随访期间因血管性危险因素治疗而产生的偏倚,采用意向治疗(ITT)进行统计分析。其中,638例患者(76.22%)完成随访、140例(16.73%)退出、59例(7.05%)进展为血管性痴呆(47例)和混合性痴呆(12例),血管性痴呆和混合性痴呆患者均未纳入统计分析。退出的140例患者中16例死亡、21例移居、103例拒绝参与研究,其中有12例在最后一次随访前转化为阿尔茨海默痴呆、3例转化为血管性痴呆。随访结束时,298例(35.60%)进展为阿尔茨海默痴呆、352例(42.05%)仍处于轻度认知损害阶段,未出现其他类型痴呆。轻度认知损害进展为阿尔茨海默痴呆的年转化率约为7.10%。随访期间,199例(23.78%)出现血管性危险因素,主要包括高血压(42例)、糖尿病(36例)、高胆固醇血症(22例)、心肌梗死(18例)、心房颤动(10例)和脑血管病[71例,53例缺血性卒中、18例出血性卒中,其中49例发生短暂性脑缺血发作(TIA)]。基线筛查期不伴血管性危险因素的423例患者中46例于随访过程中出现血管性危险因素。

对进展为阿尔茨海默痴呆与仍处于轻度认知损害阶段患者的基线资料进行比较,发现前者年龄较大、女性居多、受教育程度较低、蓝领居多、血管性危险因素更多见。进一步分析显示,血管性危险因素与认知功能和日常能力下降有关,包括高血压(均 $P=0.000$)、糖尿病(均 $P=0.000$)、高胆固醇血症($P=0.000, 0.020$)和脑血管病($P=0.007, 0.018$)。与不伴血管性危险因素组相比,伴血管性危险因素组患者进展为阿尔茨海默痴呆的风险增加(校正 $HR=2.036, 95\%CI: 1.331 \sim 3.114; P=0.001$),其相关血管性危险因素为高血压(校正 $HR=1.835, 95\%CI: 1.186 \sim 2.840; P=0.006$)、糖尿病(校正 $HR=1.620, 95\%CI: 1.003 \sim 2.616; P=0.049$)、高胆固醇血症(校正 $HR=1.109, 95\%CI: 1.040 \sim 1.182; P=0.001$)和脑血管病(校正 $HR=1.602, 95\%CI: 1.032 \sim 2.487; P=0.036$)。

与血管性危险因素未治疗患者相比,部分或全面治疗患者进展为阿尔茨海默痴呆的风险降低(校

正 $HR=0.735, 95\%CI: 0.579 \sim 0.933, P=0.017$;校正 $HR=0.614, 95\%CI: 0.386 \sim 0.976, P=0.039$);与部分治疗患者相比,全面治疗患者进展为阿尔茨海默痴呆的风险更低。其相关血管性危险因素包括高血压(校正 $HR=0.847, 95\%CI: 0.798 \sim 0.900; P=0.000$)、糖尿病(校正 $HR=0.865, 95\%CI: 0.825 \sim 0.907; P=0.000$)和高胆固醇血症(校正 $HR=0.881, 95\%CI: 0.833 \sim 0.932; P=0.000$)。

该项研究表明,血管性危险因素可以增加阿尔茨海默痴呆的风险;针对血管性危险因素的治疗与阿尔茨海默痴呆风险下降有关。积极干预血管性危险因素可能有助于减少轻度认知损害进展为阿尔茨海默痴呆。

二、颅内动脉狭窄促进轻度认知损害进展为阿尔茨海默痴呆

重庆市老龄化研究小组采用相似研究方法完成另一项前瞻性队列研究,探讨颅内动脉狭窄对轻度认知损害进展为阿尔茨海默痴呆的影响^[12]。受试者为2006年12月-2007年11月在第三军医大学大坪医院神经内科连续登记、年龄 ≥ 55 岁、长期居住于重庆市,同时排除痴呆、合并潜在影响认知功能的神经系统疾病(如严重帕金森病)、脑卒中、颈内动脉颅外段或椎动脉狭窄 $\geq 20\%$ 、不能配合研究、长期精神疾病、药物滥用、搬迁或拒绝参与研究者。共纳入423例轻度认知损害患者,入组时均接受CTA检查,由两位对患者临床资料完全不知情的医师独立阅片,分别评价颈内动脉颅内段、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉和椎-基底动脉狭窄程度[计算公式:狭窄率($\%$)=(1-狭窄部位管径/正常管径) $\times 100\%$]^[27]。如果单支血管存在多处狭窄,选择狭窄程度最严重部位。根据Dolan等^[28]的方法将血管狭窄程度分为以下级别:1级(133例),血管狭窄程度 $< 20\%$;2级(204例),单支血管病变或多部位低程度病变(狭窄程度 $20\% \sim 40\%$);3级(86例),2支及以上血管狭窄程度 $\geq 40\%$ 。重测信度和不同测量者之间信度分别为0.910和0.860。

轻度认知损害和阿尔茨海默痴呆的诊断与前述研究相同,采用MMSE和ADL量表对认知功能和日常能力进行评价,时间事件分析终点为痴呆。分别收集患者性别、年龄和受教育程度(低受教育程度: ≤ 6 年;高受教育程度: > 6 年)等社会人口学特征,实验室检查血糖、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白A、同型半胱氨酸(Hcy)和

ApoE 基因型。通过结构式临床访谈(包括照料者),以及体格检查和实验室检查确定血管性危险因素,纳入统计分析者包括高血压、糖尿病、高胆固醇血症、短暂性脑缺血发作、心房颤动、心肌梗死、吸烟和饮酒。所有患者入组时均行头部 MRI 检查,由两位对患者临床资料完全不知情的医师独立阅片。采用 Fazekas 等^[29]视觉评分方法将脑白质高信号病灶分为:0 级,无高信号病灶;1 级,单个病灶直径 < 10 mm 或成组病灶区域直径 < 20 mm;2 级,单个病灶直径 10 ~ 20 mm、成组病灶区域直径 > 20 mm 或病灶之间仅有连接桥;3 级,单个病灶或高信号融合区域直径 > 20 mm。区别腔隙性梗死、血管周围间隙和微出血灶^[30],并记录腔隙性梗死灶数目。

共 423 例轻度认知损害患者进入该项研究,随访时间为 2007 年 12 月-2011 年 12 月,每年 1 次,每次随访时采用盲法对患者进行神经心理学测验,并于基线筛查期和随访结束时行 CTA 和 MRI 检查。采用混合效应回归模型分析时间和颅内动脉狭窄程度对认知功能(MMSE 评分)和日常能力(ADL 评分)的影响;Cox 比例风险回归模型分析颅内动脉狭窄与阿尔茨海默病之间的相关性。

共 339 例(80.14%)完成随访、19 例(4.49%)退出、65 例(15.37%)进展为血管性痴呆(44 例)和混合性痴呆(21 例),血管性痴呆和混合性痴呆患者未纳入统计分析。随访结束时,116 例(27.42%)进展为阿尔茨海默病、223 例(52.72%)仍处于轻度认知损害阶段,未出现其他类型痴呆。轻度认知损害进展为阿尔茨海默病的年转化率约为 6.90%。

对进展为阿尔茨海默病与仍处于轻度认知损害阶段患者的基线资料进行比较,前者年龄较大、女性居多、受教育程度较低,并以高血压、糖尿病、短暂性脑缺血发作、吸烟、ApoE ϵ 4 基因型多见,且脑白质高信号病灶和颅内动脉狭窄程度更严重。调查结果显示,与颅内动脉狭窄程度为 1 级的患者相比(每年 MMSE 评分下降 0.22 分、ADL 评分下降 0.18 分),狭窄程度为 2 级(每年 MMSE 评分下降 0.40 分、ADL 评分下降 0.39 分)和 3 级(每年 MMSE 评分下降 1.21 分、ADL 评分下降 1.11 分)的患者认知功能下降速度更为迅速(均 $P = 0.000$),且日常能力减退亦更迅速(均 $P = 0.000$);而狭窄程度为 2 级与 3 级患者之间 MMSE 评分和 ADL 评分减少差异无统计学意义。与颅内动脉狭窄程度为 1 级的患者相比,狭窄程度为 2 级与 3 级的患者进展为阿尔茨海

默痴呆的 HR 值分别为 2.600(95%CI: 1.500 ~ 4.400, $P = 0.000$)和 2.900(95%CI: 1.600 ~ 5.200, $P = 0.000$);校正性别、年龄和受教育程度后,二者 HR 值为 2.400(95%CI: 1.400 ~ 4.000, $P = 0.001$)和 2.700(95%CI: 1.500 ~ 4.800, $P = 0.001$);继续校正血管性危险因素后,二者 HR 值为 1.900(95%CI: 1.100 ~ 3.300, $P = 0.026$)和 2.000(95%CI: 1.000 ~ 3.900, $P = 0.039$);最终校正脑白质高信号和腔隙性梗死后差异仍有统计学意义($HR = 1.900$, 95%CI: 1.100 ~ 3.300, $P = 0.028$; $HR = 2.000$, 95%CI: 1.000 ~ 3.800, $P = 0.043$)。但狭窄程度为 2 级与 3 级患者之间比较,进展为阿尔茨海默病痴呆的风险差异无统计学意义($HR = 1.000$, 95%CI: 0.600 ~ 1.500; $P = 0.873$)。

该项研究表明,颅内动脉狭窄增加轻度认知损害进展为阿尔茨海默病痴呆的风险。

三、血管性危险因素促进阿尔茨海默病痴呆进展

重庆市老龄化研究小组采用相似研究方法,共纳入 415 例阿尔茨海默病痴呆患者进行为期 5 年随访,以探讨血管性危险因素对阿尔茨海默病病情进展的影响^[12]。该项研究自 2004 年 1 月开始进行人群筛查,至 2004 年 6 月筛查结束,随机选择重庆市 7 个社区,研究对象为年龄 ≥ 65 岁的长住居民,排除脑血管病[脑卒中病史或经影像学证实(关键部位病灶、多发性病灶或弥漫性脑白质病灶)^[18]、HIS 评分 > 4 分]患者,或合并潜在影响认知功能的神经系统疾病(如严重帕金森病)、其他类型痴呆、不能配合研究、长期精神疾病、酒精或药物滥用、搬迁或拒绝参与研究者。共 8735 名年龄 ≥ 65 岁的长住居民,613 名筛查时未在、291 名拒绝参与研究,最终 7831 名接受基线筛查,包括社会人口学资料、吸烟和饮酒、既往史,并进行认知功能(MMSE 评分)和日常能力(ADL 评分)评价。根据 DSM-IV 标准^[16]进行痴呆诊断、NINCDS-ADRDA 标准^[17]进行阿尔茨海默病诊断和 NINDS-AIREN 标准^[18]进行血管性痴呆诊断;同时采用 HIS 评分对血管性危险因素进行总体评价,并根据 HIS 评分分为无血管性风险组(HIS 评分为 0 分)和血管性风险组(HIS 评分 1 ~ 4 分)。

共 432 例患者明确诊断为阿尔茨海默病痴呆,均未合并脑血管病,其中 7 例未按要求完成评价,10 例拒绝参与研究,最终共纳入 415 例患者。随访时间为 2004 年 7 月-2009 年 6 月,每年 1 次,每次随访时对患者认知功能和日常能力进行评价。当临床症状与体征提示脑部新发病变时,复查头部 CT 或

MRI, 根据病历记录或由医师评价是否伴血管性危险因素。采用两种混合随机效应回归模型分析认知功能和日常能力变化, 以确定时间与血管性风险或某一项血管性危险因素的相互作用。模型一用于分析血管性风险或某一项血管性危险因素与认知功能和日常能力降低之间的相关性, 模型二用于分析血管性风险或某一项血管性危险因素是否为认知功能和日常能力降低的独立危险因素。

共 324 例 (78.07%) 患者完成随访、43 例 (10.36%) 死亡、39 (9.40%) 例拒绝参与研究、9 例 (2.17%) 移居。单因素分析显示, 与无血管性危险因素的患者相比, 有血管性危险因素的患者认知功能 [MMSE 评分 (-9.73 ± 2.09) 分对 (-5.59 ± 1.08) 分, $P = 0.000$] 和日常能力 [ADL 评分 (16.09 ± 2.11) 分对 (10.18 ± 1.21) 分, $P = 0.000$] 下降程度更为严重, 影响因素包括高血压 (均 $P = 0.000$)、糖尿病 (均 $P = 0.000$)、短暂性脑缺血发作 (均 $P = 0.000$) 和脑血管病 (均 $P = 0.000$)。回归分析显示, 血管性危险因素与认知功能和日常能力的迅速下降有关: 包括血管性风险 (均 $P = 0.000$)、高血压 (均 $P = 0.000$)、糖尿病 (均 $P = 0.000$)、短暂性脑缺血发作 (均 $P = 0.000$) 和脑血管病 (均 $P = 0.000$)。进一步回归分析提示, 上述因素均是影响阿尔茨海默病痴呆患者认知功能和日常能力的独立危险因素: 血管性风险 (均 $P = 0.000$)、高血压 ($P = 0.011, 0.042$)、糖尿病 (均 $P = 0.000$)、短暂性脑缺血发作 ($P = 0.000, 0.024$) 和脑血管病 (均 $P = 0.000$)。

该项研究表明, 血管性危险因素促进阿尔茨海默病病情进展, 可能参与阿尔茨海默病致病过程。

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2014, 10:E47-92.
- [2] Jia J, Wang F, Wei C, Zhou A, Jia X, Li F, Tang M, Chu L, Zhou Y, Zhou C, Cui Y, Wang Q, Wang W, Yin P, Hu N, Zuo X, Song H, Qin W, Wu L, Li D, Jia L, Song J, Han Y, Xing Y, Yang P, Li Y, Qiao Y, Tang Y, Lv J, Dong X. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimers Dement*, 2014, 10:1-9.
- [3] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison - Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:280-292.
- [4] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:270-279.
- [5] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:263-269.
- [6] Inzelberg R, Massarwa M, Schechtman E, Strugatsky R, Farrer LA, Friedland RP. Estimating the risk for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in an elderly Arab community. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45:865-871.
- [7] Qiao J, Lu WH, Wang J, Guo XJ, Qu QM. Vascular risk factors aggravate the progression of Alzheimer's disease: a 3-year follow-up study of Chinese population. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2014, 29:521-525.
- [8] Fei M, Yan Ping Z, Ru Juan M, Ning Ning L, Lin G. Risk factors for dementia with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China. *Age Ageing*, 2013, 42:398-400.
- [9] Clerici F, Caracciolo B, Cova I, Fusari Imperatori S, Maggiore L, Galimberti D, Scarpini E, Mariani C, Fratiglioni L. Does vascular burden contribute to the progression of mild cognitive impairment to dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34 (3/4):235-243.
- [10] Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, Balucani C, Vernieri F, Cerqua R, Luzzi S, Bartolini M, Provinciali L. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25:719-726.
- [11] Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, Yan JC, Zhou HD; Chongqing Ageing Study Group. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 2011, 76:1485-1491.
- [12] Zhu J, Wang Y, Li J, Deng J, Zhou H. Intracranial artery stenosis and progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 2014, 82:842-849.
- [13] Li J, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, Deng J, Yan JC, Wang YJ, Zhou HD. Vascular risk aggravates the progression of Alzheimer's disease in a Chinese cohort. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20:491-500.
- [14] O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J, Waring SC, Chan W, Khodr ZG, Massman PJ, Hobson V, Cullum CM. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol*, 2010, 67:746-749.
- [15] Fuld PA. The Fuld object memory evaluation. Chicago: Stoelting Instrument Company, 1981: 1-99.
- [16] Zhang M. Prevalence study on dementia and Alzheimer disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 1990, 70:424-428.
- [17] Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease: use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*, 1992, 49:448-452.
- [18] Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 1975, 23:433-441.

- [19] Kørner A, Lauritzen L, Abelskov K, Gulmann N, Marie Brodersen A, Wedervang-Jensen T, Marie Kjeldgaard K. The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for depression in dementia: a validity study. *Nord J Psychiatry*, 2006, 60:360-364.
- [20] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006, 37: 2220-2241.
- [21] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56:303-308.
- [22] Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, Spalletta G. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic - mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20:175-183.
- [23] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM - IV. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- [24] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34:939-944.
- [25] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS - AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993, 43:250-260.
- [26] Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20:162-177.
- [27] Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21:643-646.
- [28] Dolan H, Crain B, Troncoso J, Resnick SM, Zonderman AB, O'Brien RJ. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol*, 2010, 68:231-240.
- [29] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149:351-356.
- [30] Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F; LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3 - year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke*, 2008, 39:1414-1420.

(收稿日期:2015-06-19)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

超声吸引手术刀

cavitron ultrasonic surgical aspirator(CUSA)

词语流畅性测验 Verbal Fluency Test(VFT)

磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)

促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)

带电荷的多囊泡体蛋白 2B

charged multivesicular body protein 2B(CHMP2B)

单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)

单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)

单词列表学习 Word List Learning(WLL)

单次激发平面回波成像

spin-echo echo-planar imaging(SE-EPI)

单光子发射计算机断层摄影术

single photon emission computed tomography(SPECT)

单认知域非遗忘型轻度认知损害

non-amnesic mild cognitive impairment-single domain (naMCI-s)

单认知域遗忘型轻度认知损害

amnesic mild cognitive impairment-single domain(aMCI-s)

胆碱酯酶抑制剂 cholinesterase inhibitors(ChEIs)

S-100 蛋白 S-100 protein(S-100)

电压门控性钾离子通道

voltage-gated potassium channel(VGKC)

 β -淀粉样蛋白 amyloid- β protein(A β)

淀粉样脑血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)

 β -淀粉样前体蛋白 amyloid β -protein precursor(APP)

动力蛋白激活蛋白 1 dynactin 1(DCTN1)

动物范畴词语流畅性测验

Animal Category Verbal Fluency Test(AFT)

动物命名测验 Animal Naming Test(ANT)

短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)

多认知域非遗忘型轻度认知损害

non-amnesic mild cognitive impairment-multiple domain (naMCI-m)

多认知域遗忘型轻度认知损害

amnesic mild cognitive impairment-multiple domain (aMCI-m)

多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)

额颞叶变性 frontotemporal lobar degeneration(FTLD)

额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)

额叶系统行为评分 Frontal Systems Behavior Scale(FrSBe)

额叶行为量表 Frontal Behavioral Inventory(FBI)

泛素-蛋白酶体系统 ubiquitin-proteasome system(UPS)