

• 综述 •

阿尔茨海默病病程中不同受累部位的时间空间特点：病理、影像及临床表现相关性

纪东旭 尹建忠

【摘要】 阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的病理改变如淀粉样蛋白沉积、神经纤维缠结及大量神经元的丢失等在各个脑区的出现是有时间和空间顺序的。在累及不同脑区时, 该脑区的功能学及形态学均有每个时期的特征性表现, 同时会表现出相应的临床症状。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知障碍; 内嗅皮层; 海马; 新皮层

The spatio-temporal characteristics of different affected areas in the progression of Alzheimer disease: pathology, imaging and clinical relevance Ji Dong-xu, Yin Jian-zhong. Clinical College of Tianjin Medical University, Department of Radiology of Tianjin First Central Hospital, Tianjin Institute of Medical Imaging, Tianjin 300192, China

Corresponding author: YIN Jian-zhong, Email: Jianzhong.yin@gmail.com

【Abstract】 The pathological changes of Alzheimer disease (Alzheimer disease, AD), such as the amyloid deposition, neurofibrillary tangles and large number of neuronal loss, appearance in the different brain regions in the order of time and space. When involving different brain regions, it may show the characteristic features in the functional and morphological aspects in this period, and would show the corresponding clinical symptoms.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognition disorders; Entorhinal cortex; Hippocampus; Neocortex

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种常见的神经系统退行性疾病, 临床表现为进行性记忆力减退及认知功能障碍, 目前临床诊断的AD患者多几乎都已经处于中晚期, 且病情呈快速进行性加重。轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是指有轻度的记忆和认知的损害, 而未达到痴呆状态, 这些损害又不能以任何已知的医学和精神方面的原因解释, 其被认为是正常衰老和AD之间的过渡状态。MCI向AD的转化率明显高于普通的衰老人群, 每年约为 10%~15%^[1]。因此对MCI的诊断及治疗是AD治疗及预后的关键。

AD 的病理改变主要是细胞外的神经炎性物质沉积、细胞内神经纤维原缠结、弥漫性脑萎缩等, 并伴有神经突出减少, 树突棘突丢失, 甚至神经元细胞也减少^[2]。疾病发展过程中每阶段的受累部位并不相同, 根据神经纤维原缠结累及部位的不同, 可以分为 6 个阶段^[3]: I 和 II 阶段的改变主要在内嗅皮层区, III 和 IV 是边缘系统阶段, V 和 VI 是以广泛的大脑新皮层受累为标志。

根据 AD 患者在不同的病程累及不同的脑区, 而表现出不同的临床症状, 这篇文章就这一方面综述如下。

一、内嗅皮层受累阶段

嗅觉系统是很多中枢神经系统退行性改变过程中最早受累

的部位。嗅觉系统的神经炎性老年斑、神经纤维缠结和细胞丢失等病理改变, 在 AD 病程进展中都是逐渐增加的。

1. 病理改变: 大量研究认为 AD 的病理改变最初发生在内嗅皮层, 在内嗅皮层受累时, 神经纤维原缠结和老年斑等病理改变同时累及嗅觉系统^[4], 在嗅球细胞可发现颗粒空泡变性和神经纤维缠结, 而且随着 AD 疾病的进展, 嗅觉系统 (嗅球、嗅神经) 的 tau-蛋白沉积越来越严重^[5]。嗅觉系统与梨状皮层、杏仁核、海马旁回及内嗅皮层有广泛的联系, 在中度 AD 甚至早期 AD 病人的这些结构中均可见神经纤维缠结、淀粉样蛋白沉积及老年斑沉积^[6], 因其主要是嗅觉编码的特异性区域^[7-9], 因此 AD 病人早期的嗅觉鉴别、识别能力均已经下降。

2. 形态学改变: MRI 形态学测量显示, MCI 患者的嗅球和嗅束体积比正常人明显降低, 特别是后来进展为 AD 患者的 MCI 患者^[10]。内嗅皮层的受累不但早于海马, 且更重于海马, 内嗅皮层的萎缩要比同程度的海马萎缩导致更高程度的认知障碍^[11]。而且内嗅皮层的萎缩程度与疾病的严重程度及 MMSE, ADAS-cog 评分均高度相关, 要比海马和整体脑组织明显很多^[12]。

3. 功能学与临床改变: 此阶段内嗅皮层及其周围结构受累, 临床表现不明显, 几乎不能察觉, 但是此阶段患者已出现较明显的嗅觉障碍。一项对正常老年人随访研究^[13]显示, 30% 在 5 年随访过程中达到 MCI 诊断标准, 且嗅觉评分低于平均分者达到 MCI 诊断标准的概率高于均分者的 2 倍。临床嗅觉评分 UPSIT 与神经认知、痴呆程度均呈明显正相关^[14]。除临床检查外, 嗅觉 fMRI^[14]在这个阶段也可以提供帮助, 初级嗅觉皮层、海马和岛叶的嗅觉 fMRI 的 BOLD 信号强度也与 UPSIT 明显相关, AD 患者的初级嗅觉皮层、海马和岛叶的 BOLD 信号强度

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.127

基金项目: 国家自然科学基金 (30870713); 天津市卫生局攻关课题 (11KG108); 天津市卫生局重点课题 (2011KR03)

作者单位: 300192 天津医科大学一中心临床学院 天津市第一中心医院放射科 天津市影像医学研究所

通讯作者: 尹建忠, Email: Jianzhong.yin@gmail.com

均明显降低。嗅觉功能减退可预测 MCI 向 AD 的转化, 联合嗅觉测试和海马体积测量随访遗忘型 MCI 患者 (aMCI), 虽然两者对于预测 MCI 的敏感性相同, 但是前者的特异性更高^[15]。病例随访^[16]发现, 嗅觉功能障碍的 MCI 患者要比嗅觉正常者更容易进展为痴呆患者, 再次证实了嗅觉鉴别试验对预测高危人群能进展为痴呆患者具有重要意义。

嗅觉功能包括嗅觉识别、嗅觉鉴别以及嗅觉再记忆。AD 患者有明显的嗅觉障碍, 且三方面均受损。嗅觉功能对于识别高危人群进展到痴呆具有很大帮助。

二、边缘系统受累阶段

边缘系统主要由边缘叶和相关的皮质及皮质下结构组成, 边缘叶主要为胼胝体、海马、海马旁回、钩及距状回; 皮质下结构包括杏仁体、隔核、下丘脑、背侧丘脑的前核及中脑被盖的一些结构。

1. 病理改变: 海马包括固有海马 (CA1、CA2、CA3)、齿状回 (CA4/DG) 和脑下脚^[17]。AD 病理改变的标志物神经纤维缠结最早出现在前嗅核和内嗅皮层, 然后再向脑下脚和海马的 CA1, 其次到 CA2、CA3, 首先累及的是海马 CA1 的锥体神经元的尖端树突^[18]。而且海马亚区的神经元密度均减低, 其中以 CA1 和 CA3 区的神经元密度减低的较明显, 但减低最显著的是 CA1 区^[19]。海马的 CA1, 对于预测早期 AD 患者的转归, 要比整体海马体积甚至其他亚区的敏感性高^[17]。

研究发现, cMCI (转化成 AD 的 MCI) 的脑组织比 sMCI (维持 MCI 状态) 者嗅觉系统和多突触的海马网络会丢失更多的灰质, 而且没有痴呆患者的神经纤维缠结主要在内侧颞叶^[20]。不同疾病导致的痴呆, 患者的海马萎缩程度不同, AD 患者的海马萎缩程度比血管性痴呆及抑郁导致的假性痴呆高很多, 而且随着痴呆程度加重, 海马体积随之减小^[21]。

Sluimer 等^[22]发现 MCI 阶段内侧颞叶及额颞叶均有萎缩, 但是内侧颞叶的萎缩率是最高的, 且内侧颞叶的萎缩在临床诊断 AD 的以前阶段就已达到最大, 当进展到临床诊断 AD 阶段时, 内侧颞叶的萎缩并没有进一步增加, 所以内侧颞叶对于预测 MCI 的转归要比其他区域更有意义。任务相关性 fMRI^[23]研究证实, 从 MCI 进展到 AD 的过程中, 显示脑组织活动的 BOLD 信号强度, 在内侧颞叶包括海马、海马旁回和梭状回的均是逐渐减低的, 且主要是在内侧颞叶包括海马和海马旁回结构。

2. 形态学改变: 海马亚结构的形态学测量预测 MCI 转归已在 AD 早期诊断的研究中广泛开展。对 15 名 cMCI 和 15 名正常对照组的情景记忆和海马亚结构的研究^[24]显示, aMCI 患者的海马下脚和 CA2~3 区明显萎缩, 而海马整体体积并没有明显萎缩。此外, 轻度 AD 患者的杏仁核萎缩与 MMSE 和 CDR-SB 得分有明显的相关性^[25]。

不仅海马和亚结构的萎缩能预测 AD 危险性。研究发现, AD 早期部分脑组织是有肥大性改变的, 在无症状 AD 患者的海马 CA1 区和前后扣带回和初级视觉皮层的神经元, 包括细胞核及核仁都有肥大性改变^[26], 而且 AD 患者的这种肥大性病理改变要比 MCI 患者明显很多^[27]。神经元肥大是遵循特定的模式, 从无症状 AD 患者的更前部区域 (CA1 和前扣带回) 到 MCI

患者的后扣带回, 再到 AD 患者的初级视觉皮层^[27]。而且这种神经元肥大过程 (海马 CA1-扣带回-枕叶皮层区) 与 AD 病理过程 (内嗅皮层-边缘系统-新皮层) 是相匹配的, 肥大性病理改变可能是 AD 早期病理特征之一。

3. 功能学与临床改变: 记忆障碍是此期 AD 患者的最主要症状, 也占临床 AD 就诊患者的大部分。相关研究^[22]发现, 中度 AD 患者的短时记忆与海马 CA1 的锥体神经元的大小明显相关。此期患者除记忆障碍较明显外, 也表现出明显的异常行为, 情绪上更容易焦虑和易怒, 这些症状与此阶段的 AD 病理改变累及杏仁核有关, 与杏仁核受累严重程度呈正比。

三、新皮层受累阶段

AD 的晚期阶段大脑新皮层受累, 此期患者将表现出严重的痴呆, 以致生活不能自理。临床诊断的中晚期 AD 病情常呈进行性加重, 治疗和预后均不佳。

1. 病理改变: AD 晚期阶段大脑新皮层广泛受累。与早期 AD 相比, 所有的 pAD (Preclinical AD) 新皮层都没有神经纤维缠结^[28]。大部分认知完整 AD 患者的 Braak 分级是 III 或 IV 级, 而且 pAD 患者临死前的所有测试均没有达到痴呆的诊断。而且研究发现 MCI 患者新皮层内也没有找到严重的神经纤维缠结^[29]。随着疾病的进展, 新皮层内神经纤维缠结是逐渐增加的^[30]。

但是 PIB-PET^[31]显示, 在早期发病的部分 AD 患者皮层中可找到淀粉样蛋白的沉积, 但是这种改变并不是特异性的, 在部分后部皮层萎缩 (Posterior cortical atrophy, PCA) 和 logopenic 进行性失语综合征 (logopenic progressive aphasia, LPA) 患者的新皮层中亦存在。

2. 形态学改变: Prestia 等^[20]随访发现 AD 患者的 MCI 阶段, 内嗅皮层、颞顶皮层、后扣带回和眶额皮层等区域已存在 AD 病理改变, 且 cMCI 患者大脑皮层的灰质体积减小 10%~30%, 到临床诊断 AD 阶段, 顶叶、额叶、岛叶及枕叶的萎缩率更加迅速。在 AD 疾病早期, 虽然内侧颞叶皮层的萎缩速率最为明显, 最能预测 AD 的进展^[22], 但是到晚期, 前额叶、顶叶、颞叶后部扣带回的萎缩速率明显增加^[32]。

3. 功能学与临床改变: 晚期 AD 患者主要表现为完全痴呆状态, 生活自理能力急剧下降, 严重影响自己及家人生活质量。

SPECT 和任务 fMRI 研究发现, 不只是 AD 后期患者的新皮层结构才受累, 在 AD 早期就已经有新皮层受累的证据。临床诊断的 AD 患者通常都已达到 MCI 的诊断标准或 AD 的晚期阶段, 但是近来研究发现, AD 早期也可能存在未察觉到的功能缺失。患者在右侧大脑半球的前扣带回 (Brodmann area 24)、前额叶皮层 (Brodmann area 10) 及颞顶枕叶联合区表现为对任务的敏感性活动显著降低。在极早期 AD 患者, 这种未察觉的功能缺失与扣带回、颞顶叶的功能减低有关^[33]。研究发现, 冷漠是 AD 早期阶段的一个主要行为改变特征^[34], 而且痴呆和冷漠的严重程度均与 AD 患者的功能缺失有重要关系。但是这些症状在 AD 发病的早期很难被识别。

多数 AD 患者早期表现的重复提问行为也是最常见的异常行为, SPECT 研究^[35]AD 患者重复提问行为与其局部脑血流量的关系显示, 重复提问行为的得分与左侧胼胝体周围区域 (上

部楔前叶、扣带回)的局部血流量明显正相关。AD患者的重复提问行为可能是AD患者早期病理改变的一个补偿机制。其实在MCI患者中,除了记忆功能受损外,其他的认知领域也受损,这些领域包括,执行功能、语言能力、视空间能力和注意力。研究显示,情景记忆损害常见于那些逐渐向AD痴呆状态进展的MCI患者,而且多种情景记忆检查对于识别MCI患者在将来几年内向AD痴呆进展的可能性有意义^[36]。情景记忆的减低可能是AD最早的临床表现之一,通常会比临床诊断AD要明显提前。除此之外,AD的早期阶段即表现出执行功能障碍。很可能AD阶段的患者临床功能受损,是多种多样的,洞察力缺失,疾病失认症和意识功能缺失能力减低^[37]。

AD的发病过程有特殊的时空顺序,并不是所有脑区都同时受累,在早期主要是嗅觉系统,内嗅皮层及梨状皮层等与嗅觉功能密切相关的脑区,此期患者主要变现为嗅觉功能障碍;然后AD病理改变逐渐累及海马、内侧颞叶等结构,此期临床症状主要是短期记忆障碍,或是表现出抑郁等非特异性症状;晚期,AD病理改变已经累及新皮层,这时患者出现痴呆症状,生活不能自理。因此要想早期诊断AD,必须从嗅觉功能改变着手,虽然临床嗅觉功能评价获得了比较广泛的应用,但是临床评价存在患者及医师等诸多因素影响,准确性较低。然而嗅觉功能的fMRI检查可能会更早地、更客观地间接反映AD所致的病理改变,从而能够提供给临床早期诊断AD的客观依据。

参 考 文 献

- [1] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 2001, 58: 1985.
- [2] Zhang Y, Thompson R, Zhang H, et al. APP processing in Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, 2011, 4: 3.
- [3] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 1991, 82: 239-259.
- [4] Howard JD, Plailly J, Grueschow M, et al. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nature Neuroscience*, 2009, 12: 932-938.
- [5] Attems J, Jellinger KA. Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neuropathology*, 2005, 25: 265-271.
- [6] Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pilleveit O, et al. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2003, 30: 20-25.
- [7] Gottfried JA, Winston JS, Dolan RJ. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron*, 2006, 49: 467-479.
- [8] Li W, Howard JD, Parrish TB, et al. Aversive learning enhances perceptual and cortical discrimination of indiscriminable odor cues. *Science*, 2008, 319: 1842-1845.
- [9] Li W, Luxenberg E, Parrish T, et al. Learning to smell the roses: experience-dependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron*, 2006, 52: 1097-1108.
- [10] Thomann PA, Dos Santos V, Seidl U, et al. MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2009, 17: 213-221.
- [11] Varon D, Loewenstein DA, Potter E, et al. Minimal atrophy of the entorhinal cortex and hippocampus: progression of cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2011, 31: 276-283.
- [12] Velayudhan L, Proitsi P, Westman E, et al. Entorhinal Cortex Thickness Predicts Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 33: 755-766.
- [13] Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Archives of General Psychiatry*, 2007, 64: 802-808.
- [14] Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Research*, 2010, 1357: 184-194.
- [15] Marigliano V, Gualdi G, Servello A, et al. Olfactory Deficit and Hippocampal Volume Loss for Early Diagnosis of Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2013.
- [16] Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, et al. Odor Identification Deficit Predicts Clinical Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia Due to Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2013.
- [17] Pluta J, Yushkevich P, Das S, et al. *In vivo* analysis of hippocampal subfield atrophy in mild cognitive impairment via semi-automatic segmentation of T2-weighted MRI. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2012, 31: 85-99.
- [18] Kerchner GA, Deutsch GK, Zeineh M, et al. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and memory performance in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2012, 63: 194-202.
- [19] Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, et al. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub*, 2012, 24: 152-158.
- [20] Prestia A, Drago V, Rasser PE, et al. Cortical changes in incipient Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 22: 1339-1349.
- [21] Dolek N, Saylisoy S, Ozbabalik D, et al. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *Journal of International Medical Research*, 2012, 40: 717-725.
- [22] Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, et al. Accelerating regional atrophy rates in the progression from normal aging to Alzheimer's disease. *European Radiology*, 2009, 19: 2826-2833.
- [23] Petrella JR, Wang L, Krishnan S, et al. Cortical Deactivation in Mild Cognitive Impairment: High-Field-Strength Functional MR Imaging. *Radiology*, 2007, 245: 224-235.
- [24] Hanseeuw BJ, Van Leemput K, Kavcic M, et al. Mild cognitive impairment: differential atrophy in the hippocampal subfields. *American Journal of Neuroradiology*, 2011, 32: 1658-1661.
- [25] Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, et al. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2011, 194: 7-13.
- [26] Iacono D, O'Brien R, Resnick SM, et al. Neuronal hypertrophy in asymptomatic Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2008, 67: 578.
- [27] Iacono D, Markesbery WR, Gross M, et al. The Nun Study Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*, 2009, 73: 665-673.
- [28] Jicha GA, Abner EL, Schmitt FA, et al. Preclinical AD Workgroup staging: pathological correlates and potential challenges. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33: 622. e1-622. e16.
- [29] Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *Journal of the Neurological Sciences*, 2004, 226: 13-17.
- [30] Nelson PT, Abner EL, Scheff SW, et al. Alzheimer's-type neuropathology in the precuneus is not increased relative to other areas of neocortex across a range of cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, 2009, 450: 336-339.
- [31] Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy early age at onset AD spectrum.

Neurology, 2009, 73: 1571-1578.

[32] McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. Neurology, 2009, 73: 457-465.

[33] Amanzio M, Torta DME, Sacco K, et al. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: role of the cingulate cortex. Brain, 2011, 134: 1061-1076.

[34] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, et al. Insight and danger in Alzheimer's disease. European Journal of Neurology, 2007, 14: 455-460.

[35] Kishimoto Y, Terada S, Sato S, et al. Repetitive questioning behavior in Alzheimer's disease: Relationship to regional cerebral blood flow. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2010, 184: 151-156.

[36] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. 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. Alzheimer's & Dementia, 2011, 7: 270-279.

[37] Sebastian MV, Menor J, Elosua MR. Attentional dysfunction of the central executive in AD: evidence from dual task and perseveration errors. Cortex, 2006, 42: 1015-1020.

(收稿日期: 2013-11-13)
(本文编辑: 戚红丹)

纪东旭, 尹建忠. 阿尔茨海默病病程中不同受累部位的时间空间特点: 病理、影像及临床表现相关性 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11635-11638.

