

· 综述 ·

阿尔茨海默病临床前阶段主观认知功能下降的现状和研究进展

姚敏怡, 刘勇林

(南方医科大学附属东莞医院(东莞市人民医院)神经内科,广东 东莞 523059)

关键词:主观认知功能下降; 阿尔茨海默病; 影像学; 血液; 脑脊液; 治疗

中图分类号:R749.16 文献标志码:C 文章编号:1673-6087(2023)06-0447-04

DOI:10.16138/j.1673-6087.2023.06.013

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆常见类型之一,是一种以 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积、病理性 tau 蛋白形成及神经变性为特征的神经退行性疾病,以上病理性改变可能与载脂蛋白 E 基因、AD 家族遗传病史、饮食习惯、睡眠质量等因素有关^[1]。AD 患者出现不可逆的认知功能下降,严重影响日常生活^[2]。近年来,研究发现 AD 的发病率显著上升,预计到 2050 年,患病人数将达到 1.15 亿^[3]。因此,研究者正深入探究 AD 的临床前阶段,以寻找预防认知功能下降的方法。

主观认知功能下降(subjective cognition decline, SCD)2014 年被正式定义为与以往正常认知水平相比,患者主观上自我感觉认知水平降低,但无法通过客观神经心理测试得以证明^[4]。大多数研究者认为 SCD 是 AD 最早期阶段的表现。按临床表现可将 AD 分成 6 个阶段:①认知功能和行为无异常;②认知功能下降或轻微的精神行为异常但达不到诊断认知障碍的标准,即 SCD;③轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI);④轻度痴呆;⑤中度痴呆;⑥重度痴呆^[5]。多项研究表明,SCD 与 AD 的发病强相关。一项随访超过 4 年的荟萃分析提示,患有 SCD 的老年人每年约 6.6%进展到 MCI 阶段^[6]。另一项多中心研究提示,约 7%的 SCD 患者进展到痴呆,其中 65%的病因归于 AD^[7]。因此,SCD 是 AD 的重要前驱阶段,对于早期发现和预防 AD 具有重要意义。

SCD 作为介于正常认知和 MCI 之间的中间状态,可以客观预测认知功能减退的发展^[8-10]。AD 是一种进展性疾病,脑组织的 A β 和 tau 蛋白异常沉积可在 AD 临床诊断前 15~20 年观察到,而 MCI 常发生在确诊 AD 的前 2~3 年^[2]。因此,SCD 概念的提出填补了 AD 最初认知功能下降与 MCI 之间的空白,更了解 AD 的病程发展。本综述将围绕 AD 临床前阶段 SCD 的影像学表现、血清标志物研究及治疗措施,为 AD 的诊断和干预提供重要理论基础。

SCD 的磁共振成像特征

一、SCD 的结构磁共振成像特征

通过结构磁共振成像观察海马、胆碱能基底前脑的体

积,可以帮助尽早筛查出 SCD 患者。与正常人相比,SCD 患者在 3D-T1 加权磁共振图像上发现胆碱能基底前脑的总体积明显下降^[11],而通过结构磁共振成像脑部扫描发现海马区 CA1 区域也呈明显减少的趋势^[12]。这些发现表明,海马和胆碱能基底前脑萎缩可能是 SCD 的早期迹象,因此通过观察这些区域的体积变化可更早地发现 SCD 患者,从而尽早采取预防措施。

二、SCD 的弥散磁共振成像特征

磁共振弥散张量成像(diffusion tensor image, DTI)是一种反映白质变性病理改变的成像技术,可应用于研究神经退行性疾病患者的白质微观结构改变^[13]。通过 DTI,可在 AD 临床阶段 MCI 和痴呆患者的白质中,尤其是扣带回和胼状体,观察到各向异性分数(fractional anisotropy, FA)降低和平均扩散系数(mean diffusivity, MD)增加^[14],提示白质广泛破坏,另外也可见脑结构连接体有显著的拓扑改变^[15]。同样,也观察到 SCD 患者的一些脑结构,如前放射冠、上下纵束、扣带回、胼状体压部的 FA 显著降低,而上下纵束、扣带回和放射冠前部的 MD 显著升高^[15-16]。然而, Selnes 等^[17]通过全脑体素分析发现 SCD 患者的白质束广泛存在增高的径向扩散系数和 MD,但是 FA 无明显改变,这表明 FA 和 MD 在揭示 AD 早期病理过程中均具有作用,但 MD 可能比 FA 更敏感。

三、SCD 的功能磁共振成像特征

静息态功能磁共振成像是一种非侵入性技术,通过测量脑内血氧水平依赖性低频信号波动来检测自发脑活动和脑区域间功能连接(functional connectivity, FC)的改变^[18-19]。越来越多的证据发现,处于 MCI 和痴呆阶段的 AD 患者默认模式网络(default mode network, DMN)的 FC 被选择性破坏。DMN 可在静息状态下被检测到,并在情景记忆处理、自我参照、社会认知和大脑整体功能等方面发挥重要作用^[20-21]。DMN 由一组高度相互关联的大脑区域构成,包括后扣带回皮质、内侧前额叶皮质、外侧前额叶皮层和海马^[22]。这些区域是 AD 病理起始阶段最早出现灰质萎缩、低代谢和淀粉样蛋白沉积的部位之一。因此,通过静息态功能磁共振成像技术检测 DMN 的 FC,可为早期发现和诊断 SCD 提供重要信息。

在脑自发活动方面,与正常人相比,SCD 患者在顶下小叶和右侧枕中回的自发脑活动低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)更高,而在楔前叶和小脑则更

基金项目:东莞市科技特派员项目(项目编号:20211800500312)

通信作者:刘勇林 E-mail: ly_twins@126.com

低^[23-24]。同时,ALFF的改变与SCD患者的言语情景记忆得分有关^[23],因此ALFF的改变反映认知障碍主要方面,有助于了解SCD的病理过程。此外,Yang等^[24]发现,将ALFF和分数低频振幅结合起来可更准确地区分健康人和SCD患者,有利于早期诊断SCD。这些研究结果表明,脑自发活动可能有助于了解SCD患者出现认知障碍的区域,并通过训练等方法延缓SCD进展成AD。然而,目前对于脑自发活动的具体机制和作用仍存在许多未知和争议,需要进行更深入的研究和探索。未来的研究可进一步探讨脑自发活动在SCD诊断和预后评估中的应用,以及如何通过干预脑自发活动来延缓SCD的进展。

研究发现,与正常人相比,SCD患者在压后皮质和楔前叶的FC更高,而额顶叶皮层和推定的后记忆系统的FC更低^[25-27],说明SCD和AD一样均存在FC的改变^[28]。Parker等^[29]通过静息态功能磁共振成像发现,与健康人相比,SCD患者的FC发生改变,但大脑结构无变化,说明探究FC改变有助于早期诊断SCD,并及早进行干预,有利于延缓AD的进展。SCD个体比健康个体有更高的与A β 水平和记忆功能相关的节点拓扑特性^[30],且均发生在DMN区域;Bao等^[31]也发现非常早期的淀粉样蛋白沉积主要影响DMN的神经活动;以上均提示DMN是SCD患者重要的潜在生物标志物之一。Sharma等^[32]发现后DMN-海马旁连接破坏会增加SCD进展成AD的风险,遗忘频率与DMN-海马旁连接性密切相关,可能是SCD的潜在生物标志物;用静息态功能磁共振成像在DMN和突显网络(salience network, SAL)节点进行分析,研究发现SCD患者的负面情感与DMN和SAL节点的网络间功能连接性较低相关,而更高的负面情感与AD的患病率呈正相关,提示减少SCD患者的负面情感可防止其进展成痴呆^[33]。因此DMN的研究可用于探究SCD进展成AD的危险因素和诊断SCD的潜在标志物,从而及早干预AD的进展和寻找AD早期阶段的靶向目标,需进一步探究DMN与SCD的关系。

SCD的血清和脑脊液标志物

目前脑脊液中低A β 42、高总tau蛋白和高磷酸化tau蛋白的组合是诊断AD的病理性脑脊液生物标志物特征^[34]。这些病理性脑脊液生物标志物在SCD阶段已有一定变化,并可预测SCD患者进展成MCI甚至AD痴呆的风险。Wen等^[35]发现SCD个体的脑脊液A β 42水平低于认知正常个体,但高于客观认知能力下降的个体,提示痴呆前期患者异常的AD病理性脑脊液生物标志物是中期认知功能下降的有力预测因子,另外也发现了其他脑脊液因子有助于区分SCD和AD患者。Cicognola等^[36]发现AD患者的N-224 tau蛋白水平明显高于SCD患者,但这类研究目前尚少,需要更多地发掘可协助诊断SCD的脑脊液因子。

脑脊液中A β 和tau蛋白的改变是AD的特征,但腰椎穿刺是侵入性检查,很多患者及家属拒绝采集脑脊液用于AD的早期诊断和筛查^[37-38]。因此,脑脊液tau蛋白和A β 蛋

白的检测较少见,这使得无创性AD诊断生物标志物成为新兴研究热点。越来越多研究者发现,血浆A β 浓度与淀粉样变性高度相关。有研究表明,血浆A β 42/A β 40比例在识别淀粉样蛋白阳性方面准确度超过90%^[39],提示可作为识别淀粉样蛋白阳性的一种有效方法。在一项研究中,Wang等^[40]对142例SCD患者的血浆A β 水平和白质完整性进行研究,结果表明具有高和低水平的A β 40患者存在不同的白质微观结构,这表明血浆A β 水平不仅可作为识别淀粉样蛋白阳性的指标,还可用于评估SCD患者的白质微观结构,预测其进展情况。Müller等^[41]在先前研究中发现,处于MCI阶段的AD患者中血浆tau蛋白水平升高,但对111例SCD患者和134名认知功能正常的健康人进行血浆tau蛋白水平的检测,结果发现这2组人群的血浆tau蛋白水平并无明显差异,表明血浆中tau蛋白水平对于诊断SCD无明显价值。另外,在Verbert等^[42]的研究中纳入70例SCD、50例MCI以及132例AD痴呆患者,发现血浆中神经丝轻链蛋白和胶质纤维酸性蛋白水平与AD病程进展呈正相关。神经丝轻链蛋白是脑组织损伤的标志之一;而胶质纤维酸性蛋白不仅与脑组织有关,还与淀粉样蛋白和tau蛋白的沉积有关;因此血浆中神经丝轻链蛋白和胶质纤维酸性蛋白的水平是监测AD严重程度的潜在生物标志物。血浆标志物的检测因为无创能让SCD患者更容易接受,有利于AD的早期预防,因此发现可靠的SCD特征性血浆标志物至关重要。

SCD的治疗

AD进展不可逆,目前治疗以减缓其进展为主。SCD是AD前临床阶段,对SCD患者进行早期干预有利于逆转其向AD发展。在饮食方面,研究发现生酮饮食为葡萄糖提供了一种替代性的代谢燃料,对神经有保护作用,有利于减轻A β 对线粒体的影响,从而提高三磷酸腺苷产生效率、减少氧化应激和谷氨酸毒性^[43-45]。Neth等^[46]让11例SCD和9例MCI患者进行生酮饮食,发现生酮饮食与脑脊液A β 42增加和tau蛋白减少有关,且能改善记忆力,提示针对有AD风险的成年人给予生酮饮食,可预防认知功能下降。此外,体育运动对大脑和身体健康十分有益,有项研究提供了几条对MCI或SCD患者有帮助的意见:①每周至少进行150min的有氧运动,如快速游泳、跑步或室内有氧运动,对MCI或SCD老年患者的大脑很有益处。②MCI或SCD老年患者进行1周2次抗阻训练活动有利于大脑和身体健康。③MCI或SCD老年患者由于平衡能力差容易跌倒;增加平衡训练活动能减少跌倒风险^[47]。以上研究提示饮食和体育运动对SCD患者起一定的预防和改善症状作用;但目前尚未找到相关证据支持某种药物可治疗SCD,这将是未来研究的重点之一。

SCD是AD疾病发展的重要阶段,将AD的无效治疗转变成更具预防性的疾病。本文综述了目前SCD在影像学、脑脊液标志物、血液标志物和治疗方面的进展,有利于更好地探索AD前临床领域。

为预防 SCD 进展成 AD, 早期诊断和治疗 SCD 很关键。但是 SCD 的影像学、血液和脑脊液标志物尚未得到统一, 需要更多大样本、多中心和纵向临床研究来归纳和总结。目前, 针对 SCD 的治疗主要停留在非药物干预手段, 药物手段的研究和临床应用值得未来进一步探索和发展。

[参考文献]

- [1] Wang J, Wang K, Liu T, et al. Abnormal dynamic functional networks in subjective cognitive decline and Alzheimer's disease [J]. *Front Comput Neurosci*, 2022, 16: 885126.
- [2] Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 263-293.
- [3] Wang X, Huang W, Su L, et al. Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 55.
- [4] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 271-278.
- [5] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.
- [6] Mitchell A J, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 130(6): 439-451.
- [7] Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3): 465-476.
- [8] Jia F, Li Y, Li M, et al. Subjective cognitive decline, cognitive reserve indicators, and the incidence of dementia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, 22(7): 1449-1455.
- [9] Oliver MD, Morrison C, Kamal F, et al. Subjective cognitive decline is a better marker for future cognitive decline in females than in males [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 197.
- [10] Ribaldi F, Rolandi E, Vaccaro R, et al. The clinical heterogeneity of subjective cognitive decline: a data-driven approach on a population-based sample [J]. *Age Ageing*, 2022, 51(10): afac209.
- [11] Scheef L, Grothe MJ, Koppara A, et al. Subregional volume reduction of the cholinergic forebrain in subjective cognitive decline (SCD) [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21: 101612.
- [12] Zhao W, Wang X, Yin C, et al. Trajectories of the hippocampal subfields atrophy in the Alzheimer's disease [J]. *Front Neuroinform*, 2019, 13: 13.
- [13] Chen Y, Wang Y, Song Z, et al. Abnormal white matter changes in Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101911.
- [14] Wen Q, Mustafi SM, Li J, et al. White matter alterations in early-stage Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11:576-587.
- [15] Ryu SY, Lim EY, Na S, et al. Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment [J]. *Int Psychogeriatr*, 2017, 29(5): 785-792.
- [16] Brueggen K, Dyrba M, Cardenas-Blanco A, et al. Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging [J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2465-2474.
- [17] Selnes P, Fjell AM, Gjerstad L, et al. White matter imaging changes in subjective and mild cognitive impairment [J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(5 Suppl): S112-S121.
- [18] Mohammadian F, Zare Sadeghi A, Noroozian M, et al. Quantitative assessment of resting-state functional connectivity MRI to differentiate amnesic mild cognitive impairment, late-onset Alzheimer's disease from normal subjects [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 57(6): 1702-1712.
- [19] Kucikova L, Goerdten J, Dounavi ME, et al. Resting-state brain connectivity in healthy young and middle-aged adults at risk of progressive Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 129: 142-153.
- [20] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-258.
- [21] Jobson DD, Hase Y, Clarkson AN, et al. The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia [J]. *Brain Commun*, 2021, 3(3): fcab125.
- [22] Spreng RN, Turner GR. The shifting architecture of cognition and brain function in older adulthood [J]. *Perspect Psychol Sci*, 2019, 14(4): 523-542.
- [23] Sun Y, Dai Z, Li Y, et al. Subjective cognitive decline: mapping functional and structural brain changes-A combined resting-state functional and structural MR imaging study [J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 185-192.
- [24] Yang L, Yan Y, Wang Y, et al. Gradual disturbances of the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) and fractional ALFF in Alzheimer spectrum [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:975.
- [25] Viviano RP, Hayes JM, Pruitt PJ, et al. Aberrant memory system connectivity and working memory performance in

- subjective cognitive decline[J]. *Neuroimage*, 2019, 185: 556-564.
- [26] Dillen KNH, Jacobs HIL, Kukolja J, et al. Aberrant functional connectivity differentiates retrosplenial cortex from posterior cingulate cortex in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 44:114-126.
- [27] Mak E, Bethlehem RAI, Romero-Garcia R, et al. *In vivo* coupling of tau pathology and cortical thinning in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2018, 10: 678-687.
- [28] Ersoezlue E, Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, et al. Lifelong experiences as a proxy of cognitive reserve moderate the association between connectivity and cognition in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2023, 122: 33-44.
- [29] Parker AF, Smart CM, Scarapicchia V, et al. Identification of earlier biomarkers for Alzheimer's disease: a multimodal neuroimaging study of individuals with subjective cognitive decline[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(3): 1067-1076.
- [30] Chen H, Sheng X, Luo C, et al. The compensatory phenomenon of the functional connectome related to pathological biomarkers in individuals with subjective cognitive decline[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 21.
- [31] Bao YW, Shea YF, Chiu PK, et al. The fractional amplitude of low-frequency fluctuations signals related to amyloid uptake in high-risk populations[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 956222.
- [32] Sharma N, Murari G, Vandermorris S, et al. Functional connectivity between the posterior default mode network and parahippocampal gyrus is disrupted in older adults with subjective cognitive decline and correlates with subjective memory ability[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(1): 435-445.
- [33] Schwarz C, Benson GS, Antonenko D, et al. Negative affective burden is associated with higher resting-state functional connectivity in subjective cognitive decline[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6212.
- [34] Dhiman K, Blennow K, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for understanding multiple aspects of Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(10):1833-1863.
- [35] Wen C, Bi YL, Hu H, et al. Association of subjective cognitive decline with cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology in cognitively intact older adults[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 85(3): 1143-1151.
- [36] Cicognola C, Hansson O, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid N-224 tau helps discriminate Alzheimer's disease from subjective cognitive decline and other dementias[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 38.
- [37] Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(11): 1149-1154.
- [38] Zetterberg H, Blennow K. Moving fluid biomarkers for Alzheimer's disease from research tools to routine clinical diagnostics[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 10.
- [39] Prins S, Zhuparris A, Groeneveld GJ. Usefulness of plasma amyloid as a prescriber for the earliest Alzheimer pathological changes depends on the study population[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(1): 154-155.
- [40] Wang X, Zhao M, Lin L, et al. Plasma β -amyloid levels associated with structural integrity based on diffusion tensor imaging in subjective cognitive decline[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12: 592024.
- [41] Müller S, Preische O, Göpfert JC, et al. Tau plasma levels in subjective cognitive decline: results from the DELCODE study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9529.
- [42] Verberk IMW, Thijssen E, Koelewijn J, et al. Combination of plasma amyloid beta(1-42/1-40) and glial fibrillary acidic protein strongly associates with cerebral amyloid pathology[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 118.
- [43] Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, et al. Ketogenic diet in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3892.
- [44] Tao Y, Leng SX, Zhang H. Ketogenic diet: an effective treatment approach for neurodegenerative diseases [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(12): 2303-2319.
- [45] Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, et al. How does the ketogenic diet work?[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(8): 1027-1033.
- [46] Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, et al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86: 54-63.
- [47] Chong TWH, Curran E, Ellis KA, et al. Physical activity for older Australians with mild cognitive impairment or subjective cognitive decline[J]. *J Sci Med Sport*, 2020, 23(10): 913-920.

(收稿日期:2023-04-21)

(本文编辑:田 甜)