

综述

痴呆前心理行为障碍的临床表现及机制研究进展

刘翔, 房圆, 李霞

上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年精神科, 上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心, 上海 200030

[摘要] 轻度心理行为障碍 (mild behavioral impairment, MBI) 是一种痴呆前综合征, 主要在知觉、思维、情感、行为、人格等方面表现异常, 可增加个体发生痴呆的风险。痴呆的精神行为症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) 指痴呆病程中出现的精神和行为问题, 该症状的发生可增加照料负担与患者的死亡率。MBI 和 BPSD 组成痴呆相关的神经精神症状 (neuropsychiatric symptoms, NPS)。MBI 作为新的概念, 为轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 和痴呆的临床治疗与研究提供了新的视角, 并引起了广泛的关注。该文回顾了 MBI 与 NPS 相关文献, 综述 MBI 的临床表现以及与认知障碍的神经生物学联系, 并提出了 MBI 更合理的翻译应为痴呆前心理行为障碍。

[关键词] 神经精神症状; 痴呆; 轻度心理行为障碍

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.02.020 **[中图分类号]** R749.1 **[文献标志码]** A

Clinical symptoms and mechanism of psychological and behavioral impairment pre-dementia

LIU Xiang, FANG Yuan, LI Xia

Alzheimer's Disease and Related Disorders Center of Shanghai Jiao Tong University, Department of Geriatric Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Mild behavioral impairment (MBI) is a kind of pre-dementia syndrome, which presents abnormalities in perception, thinking, emotion, behavior, personality and other aspects. At the same time, the occurrence of MBI increases the risk of dementia. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) refers to the mental and behavioral problems of patients during the course of dementia. Meanwhile, suffering from this disease will increase the care burden of caregivers and the death rate of patients. MBI and BPSD constitute the neuropsychiatric symptoms (NPS) associated with dementia. As a new term and new concept, MBI can offer a new perspective to the clinical treatment and research of mild cognitive impairment (MCI) and dementia, which has aroused wide attention. This paper reviews the literature related to MBI and NPS, comprehensively analyzes the clinical manifestations of MBI and its relationship with the neurobiology of cognitive impairment, and proposes that MBI should be translated as pre-dementia psychosocial behavior impairment.

[Key words] neuropsychiatric symptoms (NPS); dementia; mild behavioral impairment (MBI)

老年人认知能力下降引起日常生活能力的明显减退或丧失, 即表现为痴呆^[1]。神经精神症状 (neuropsychiatric symptoms, NPS) 作为痴呆的核心表现, 可以发生在认知障碍病程的任何阶段且发生率高达 97%, 抑郁、焦虑和易激惹是其最常见的症状^[2]。随着对痴呆前期临床表现更深入的研究, 国际阿尔茨海默病研究与治疗促进会 (Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment, ISTAART) 于 2016 年正式提出轻度心理行为障碍 (mild behavioral impairment, MBI) 的概念。MBI 是用来描述非痴呆的中老年人出现的

心理行为异常, 表现为人格变化、幻觉幻想、情感或行为症状, 其他正规医学和精神疾病分类学均无法对其严重程度做出更好的解释。总体来说, MBI 是神经退行性变等脑器质性损害的表现, 在发生痴呆之前就可以观察到^[3]。本文阐述了常见的痴呆前精神心理障碍即 MBI 的临床症状、流行病学特征及其相关机制的研究进展。

1 MBI 概述

MBI 的诊断需要符合以下方面^[4]: ①症状方面主要表

[基金项目] 国家重点研发计划 (2017YFC1310501)。

[作者简介] 刘翔 (1992—), 男, 硕士生; 电子信箱: Myinternet123@163.com。

[通信作者] 李霞, 电子信箱: ja_1023@hotmail.com。

[Funding Information] National Key R&D Program of China (2017YFC1310501)。

[Corresponding Author] LI Xia, E-mail: ja_1023@hotmail.com。

现为动机缺乏、情绪不稳定、冲动控制障碍、社交不适当、感知觉障碍或异常的信念和理念。②这些症状是获得性的,持续时间 ≥ 6 个月,患者年龄 ≥ 50 岁。③患者精神心理障碍已影响到其人际交往、工作能力、社会功能,但日常生活能力不受影响。④这些心理行为变化不能由其他疾病解释,也不满足痴呆的诊断标准,但可以与轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)并行诊断。

临床研究人员为了评估患者 MBI 症状的临床变化,制定了 MBI 检查表(Mild Behavioral Impairment Checklist, MBI-C),包含兴趣与动机、情绪、冲动性、社交礼仪、异常信念 5 个领域的 34 个项目。根据临床症状的严重程度并参考神经精神问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)评分,制定 MBI-C 评分系统:1 为轻度,症状可以被觉察但不明显;2 为中度,症状明显但不十分突出;3 为重度,症状非常突出^[4-5]。

需要注意的是,MBI 的精神行为症状并不轻微,影响到患者的人际关系、生活社交、学习工作才会被诊断为 MBI。在 MBI-C 评估基础上,MBI 每个临床症状的严重程度可进一步分为轻度、中度和重度,主要为了判别对照护者的影响与负担。可以看出,MBI 名称中的“mild”(轻度)的含义,是指脑功能衰退的程度尚轻,与 MCI 中的“mild”对应。如若直译 MBI 为“轻度心理行为障碍”,在中文上容易引起歧义,因此我们建议将 MBI 翻译为“痴呆前心理行为障碍”。

新发的精神心理症状是 MBI 症状组成的核心。MBI 作为一个新的概念,与以往 NPS 的症状和严重程度有一致之处。但如前所述,MBI 诊断标准包括年龄 ≥ 50 岁、症状至少持续 6 个月、发生在痴呆前期等,专门强调了发生精神心理问题与认知障碍的关联性。

2 MBI 临床症状与流行病学研究

2.1 焦虑症状

焦虑反映了失控的忧虑感和持续的担忧,它是多种神经退行性疾病的常见症状^[6],在认知功能障碍和痴呆患者中很常见^[7]。越来越多的研究^[8]支持焦虑与老年人的神经退行性疾病有关。在老年痴呆患者的焦虑障碍中,广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)的患病率为 5%~21%,伴有焦虑症状的患病率为 8%~71%。焦虑症与 MCI 共病可增加发展为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的风险。有研究^[9]采用神经精神科问卷知情者版(Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q)

和临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating Scale, CDR)进行评估,对 2 416 例年龄在 50 岁以上、认知功能正常的参与者进行 8 年的随访研究;结果显示,与无焦虑者相比,焦虑者发展为痴呆的风险更高。目前 AD 尚无法治愈,因此,临床医师与研究者优先致力于探讨 AD 早期或临床前期症状的识别与干预,以延缓痴呆的进程^[10]。

2.2 抑郁症状

有证据显示,抑郁是痴呆的危险因素,而老年抑郁症(late-life depression, LLD)不仅能够增加患者自杀和痴呆的风险,而且会恶化其本身存在的其他躯体疾病^[11]。meta 分析^[12]结果显示,在 MCI 患者中抑郁症状很常见,社区样本显示 MCI 伴有抑郁的患病率为 25%,临床样本显示 MCI 伴有抑郁的患病率为 40%。有研究也强调,早期抑郁症状出现对于预测痴呆发生很重要。澳大利亚的一项对 4 922 例认知正常的男性进行为期 14 年的纵向随访研究^[13]显示,抑郁发作与痴呆发病之间存在时间依赖关系,是早期痴呆的危险因素。

2.3 人格改变

人格改变也是痴呆的临床表现之一。有研究^[14-15]探讨人格特质的五大因素(神经质、外倾性、开放性、宜人性和责任心)与痴呆、非痴呆性认知障碍(cognitive impairment not dementia, CIND)的关联性,结果显示神经质和责任心与 CIND 的风险有关,责任心不强可以预测从 CIND 转换为痴呆,表明老年人的认知能力下降与人格特征具有一定的相关性。当然,责任心不强也可以理解为淡漠,后者正是痴呆最常见的精神行为症状之一。另有研究^[16]显示,在 MCI 或痴呆之前,人格特征不一定变化,但人格改变(例如易激惹)可能是 AD 发病的早期征兆,是痴呆的危险因素。

2.4 精神病性症状

在各种病因的痴呆患者中,妄想和幻觉均普遍存在,而上述症状在痴呆前也多有表现,给患者和其照料者带来了巨大的心理压力。这些妄想和幻觉通常表现奇异、不真实和令人恐惧,且不同于精神分裂症或乙醇中毒等患者的妄想和幻觉^[17]。有研究^[18]调查了 342 例社区 AD 患者,结果显示有 75 例(22%)AD 患者仅有妄想,9 例(3%)仅有幻觉,30 例(9%)同时有妄想和幻觉,表明精神病性症状在 AD 患者中发生率较高。幻觉的存在与认知功能损害增加有关^[19]。

3 MBI 的机制研究

3.1 MBI 患者的脑影像变化

AD 是痴呆中最常见的病种。在 AD 早期,可出现大脑海马体的萎缩,主要表现为记忆的减退;在抑郁症、焦虑症患者中,也会出现类似海马萎缩的脑影像变化^[20-21]。共同的脑影像改变,说明 MBI 是痴呆前期的一个状态。

有研究^[22]证实,AD 患者脑网络内在连通性提高、颞叶及岛叶的代谢不足都与焦虑有关。而 AD 患者的易激惹症状与前额、前扣带回、后扣带回皮层、杏仁核及海马体有关联。还有研究^[23]采用氟脱氧葡萄糖-正电子体层扫描(fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)证实,伴有易激惹 AD 患者的右侧颞叶、右侧额叶、双侧中间和后侧扣带回的葡萄糖代谢均降低。部分痴呆患者在疾病前驱期可出现烦躁或易激惹,常被视为情绪障碍的表现,但有研究^[24]并不认可这种说法。部分痴呆患者伴有脱抑制症状,存在眶额叶皮质下回路功能障碍^[25]。

值得注意的是,迄今为止在焦虑或易激惹与痴呆关联的影像学研究中,痴呆前期的研究相对较少。即便如此,有研究^[26]通过 FDG-PET 对生物标志物阳性的临床前 AD 患者[淀粉样蛋白(amyloid β , A β) 和 tau 蛋白阳性]进行 NPS 和 2 年间脑区 FDG 代谢量变化的评估,证实易激惹可预测扣带回葡萄糖代谢降低。这项研究建立了“NPS 构成 AD 早期临床表现”的新兴概念框架。有研究^[27]发现,抑郁症还与神经炎症、氧化应激、白质病变和脑萎缩等病理状态有关。

3.2 MBI 的生物化学和基因多态性研究

AD 患者在出现症状的早期可以有大脑病理学变化,如大脑 A β 蛋白的不断聚集,可能导致了突触间功能受损及突触缺失,造成脑区间功能连接破坏,这些功能活动的变化早于神经元凋亡及脑萎缩。当 tau 蛋白过度磷酸化,随后出现错误折叠,蛋白质开始聚集,最终形成 AD 患者中出现的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs);而 A β 蛋白的聚集可以激活免疫细胞,触发炎症介质的释放,进一步导致突触缺失^[28]。AD 的发病也与遗传相关,淀粉样前体蛋白、早老素 1 和早老素 2 基因突变常导致罕见的家族形式的 AD(在 AD 整体发病情况中其占比小于 0.5%),起病通常在 30 ~ 50 岁,载脂蛋白 E

(apolipoprotein E, ApoE) 包括 3 个等位基因 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4,是散发型 AD 最大的单一风险^[21]。

焦虑及抑郁症状也与炎症状态有关。有研究^[29]认为,焦虑是引起痴呆患者神经病理变化的原因之一。焦虑潜在原因包括:①高皮质醇血症。②心血管疾病。③低炎症状态。④大脑源性神经营养因子抑制。⑤认知储备的消耗。根据高皮质醇血症假说,焦虑是一种压力升高的状态,可导致血液中皮质醇水平升高,血液中的皮质醇通过诱导颞叶内侧糖皮质激素受体的应激反应,导致海马体萎缩^[30]。动物研究^[31]显示,血液中皮质醇水平升高,可增加 A β 蛋白和 tau 蛋白的累积,而两者都参与 AD 病理变化过程。另一种假说认为应激可导致焦虑,后续引起低炎症状态,导致白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子等细胞因子升高,而这些升高的细胞因子与认知功能的下降有关^[32]。

抑郁症状作为痴呆的风险因素,其具体关系尚未完全被阐明。有研究^[33]发现,促炎细胞因子可以刺激一系列炎症性变化,如前列腺素 E₂、一氧化氮以及更多促炎细胞因子、皮质醇等分泌增加,均影响神经营养因子的合成,并损伤神经网络再生,这些因素加速了痴呆的进程。因此,痴呆前会表现出 MBI 多种症状。有研究^[34]显示,抑郁症状也可能导致痴呆患者易损脑区发生 AD 样病理改变,如脑脊液中 A β 42 减少。另外,多巴胺 D₂ 受体(dopamine receptor D₂, DRD₂) 基因多态性与痴呆患者的妄想症状相关,DRD₂-141C Ins/Ins 基因型与各亚型妄想的发生均有关联,包括嫉妒妄想^[35]。另有研究^[36-38]认为,AD 患者的幻觉与 ApoE ϵ 4 等位基因之间存在着一定关系,但也有研究结果不支持这种关联,这可能是由样本量和诊断标准的差异造成。

4 展望

无论是痴呆前 NPS 还是 MBI,研究均相对较少。MBI 的提出对认知障碍的预防和治疗具有重要意义。建议符合 MBI 诊断者优先接受痴呆的筛查,并纳入临床试验中,使用 MBI-C 评估老年神经精神症状,随访痴呆的进程,进行认知衰退与痴呆风险测定。在此基础上,还可以开发更合理的评估工具,促进临床医师对认知障碍神经生物学的理解,这对高危个体的预防和治疗起到关键作用,有利于减少疾病负担,延缓痴呆进程。

