

## 《轻度认知损害临床研究指导原则(草案)》编制说明

田金洲<sup>1,2</sup>, 时晶<sup>1</sup>, 张新卿<sup>3</sup>, 毕齐<sup>4</sup>, 马辛<sup>5</sup>, 王志良<sup>6</sup>, 李晓斌<sup>6</sup>, 盛树力<sup>3</sup>, 李林<sup>3</sup>, 吴振云<sup>7</sup>, 房立岩<sup>1</sup>, 赵晓东<sup>1</sup>, 苗迎春<sup>1</sup>, 王蓬文<sup>1</sup>, 任映<sup>1</sup>, 尹军祥<sup>1</sup>, 王永炎<sup>8</sup>, 首都医学发展基金轻度认知损害联合攻关项目组

1. 北京中医药大学东直门医院老年病科, 北京 100700
2. 湖北中医学院基础医学部, 湖北 武汉 430061
3. 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053
4. 首都医科大学北京安贞医院神经内科, 北京 100029
5. 首都医科大学北京安定医院老年病科, 北京 100088
6. 华北制药集团制剂有限公司, 河北 石家庄 050015
7. 中国科学院心理研究所老年心理研究中心, 北京 100101
8. 中国中医科学院临床基础研究所, 北京 100700

**摘要:** 本文评述了近几年来有关轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)的诊断、分型、纳入标准和排除标准、评价量表、疗效性指标设计以及证候诊断量表等方面的研究文献,为首都医学发展基金(Capital Foundation of Medical Developments, CFMD) MCI 联合攻关组编制的《轻度认知损害临床研究指导原则(草案)》提供证据支持。文章指出欧洲 MCI 诊断标准及其诊断程序更加符合 MCI 综合症的异质性特征。MCI 患者诊断标准有赖于各种分级筛选量表得分,临床痴呆分级量表(Clinical Dementia Rating, CDR)、整体衰退量表(Global Deterioration Scale, GDS)、AD 评价量表-认知(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog)和工具性日常生活活动(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)在确定 MCI 患者中非常有用,但不能代替 MCI 诊断标准。强调 MCI 患者的认知损害对日常生活没有较大影响,但在复杂的日常生活活动方面,患者可能会有非常轻微的损害。经过作者前期临床研究验证,在 MCI 病例筛选中值得推崇的神经心理学量表主要是简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)、延迟故事回忆(Delayed Story Recall, DSR)、画钟测验(Clock Draw Test, CD T)和言语分类流畅性测验(Verbal Category Fluency Test, VCFT)等。生物学检测和海马体积或内侧颞叶体积缩小等对 MCI 诊断的贡献也给予了简要说明。

**关键词:** 认知障碍; 诊断; 参考标准; 指南

**中图分类号:** R-62; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1672-1977(2008)01-0015-07

Tian JZ, Shi J, Zhang XQ, Bi Q, Ma X, Wang ZL, Li XB, Sheng SL, Li L, Wu ZY, Fang LY, Zhao XD, Miao YC, Wang PW, Ren Y, Yin JX, Wang YY, Beijing United Study Group on MCI of the Capital Foundation of Medical Developments. *J Chin Integr Med/ Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2008; 6(1): 15-21.

Received September 3, 2007; published online January 15, 2008.

Free full text (PDF) is available at [www.jcimjournal.com](http://www.jcimjournal.com).

Indexed/ abstracted in and full text link-out at PubMed.

Forward linking and reference linking via CrossRef.

DOI: 10.3736/jcim20080104

Open Access

**基金项目:** 首都医学发展基金会联合攻关项目(No. 2005-SF-1-007); 国家自然科学基金资助项目(No. 30672693); 北京市自然科学基金重大项目(No. 7071005); 高等学校创新引智计划(No. B08006); 华北制药集团制剂有限公司资助项目; 国家 973 项目(No. 2003CB517104)

Correspondence: Jing-zhou TIAN, MD, PhD, Professor; Tel: 010-84013380; E-mail: johnsontian@hotmail.com

## An explanation on "guiding principles of clinical research on mild cognitive impairment (protocol)"

Jin-zhou TIAN<sup>1,2</sup>, Jing SHI<sup>1</sup>, Xin-qing ZHANG<sup>3</sup>, Qi BI<sup>4</sup>, Xin MA<sup>5</sup>, Zhi-liang WANG<sup>6</sup>, Xiao-bin LI<sup>6</sup>, Shu-li SHENG<sup>3</sup>, Lin LI<sup>3</sup>, Zhen-yun WU<sup>7</sup>, Li-yan FANG<sup>1</sup>, Xiao-dong ZHAO<sup>1</sup>, Ying-chun MIAO<sup>1</sup>, Peng-wen WANG<sup>1</sup>, Ying REN<sup>1</sup>, Jun-xiang YIN<sup>1</sup>, Yong-yan WANG<sup>8</sup>, Beijing United Study Group on MCI of the Capital Foundation of Medical Developments

1. Department of Care of the Elderly, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
2. Department of Preclinical Medicine, Hubei College of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei Province 430061, China
3. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China
4. Department of Neurology, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100029, China
5. Department of Geriatrics, Beijing Anding Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100088, China
6. North China Pharmaceutical Group Formulation Company Limited, Shijiazhuang, Hebei Province 050015, China
7. Research Centre of Elderly Psychology, Institute of Psychology, China Academy of Sciences, Beijing 100101, China
8. Institute of Clinical Basics, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract :** In order to provide the "guiding principles of clinical research on mild cognitive impairment (MCI) (protocol)" edited by Beijing United Study Group on MCI of the Capital Foundation of Medical Developments (CFMD) with evidence support, clinical criteria, subtypes, inclusion and exclusion of MCI, and use of rating scales were reviewed. The authors suggested that MCI clinical criteria and new diagnosis procedure from the MCI Working Group of the European Alzheimer's disease Consortium (EADC) may better reflect the heterogeneity of MCI syndrome. Diagnostic rating scales including Clinical Dementia Rating (CDR), Global Deterioration Scale (GDS), Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) are very useful in definition of MCI but can not replace its clinical criteria. Absence of major repercussions on daily life in patients with MCI was emphasized, but the patients may have minimal impairment in complex IADL. According to their previous research, the authors concluded that highly recommendable neuropsychological scales with cut-off scores in the screening of MCI cases should include Mini-Mental State Examination (MMSE), logistic memory test such as Delayed Story Recall (DSR), executive function test such as Clock Draw Test (CDT), language test such as Verbal Category Fluency Test (VCFT), etc. And finally, the detection of biological and neuroimaging changes, including atrophy in hippocampus or medial temporal lobe in patients with MCI, was introduced.

**Key words :** cognition disorders; diagnosis; reference standards; guidebooks

轻度认知损害 (mild cognitive impairment, MCI) 是指一个有轻度认知缺损但没有痴呆的疾病分类单元<sup>[1,2]</sup>, 是介于正常与痴呆之间的过渡状态<sup>[3]</sup>。研究表明, MCI 是痴呆的高危因素, 在老年人中的发生率大约为 5.3%<sup>[2]</sup>, 并以每年 15%、每 2 年 40%、每 3 年 53% 的比率发展为痴呆<sup>[4]</sup>。因此, MCI 已被广泛接受为痴呆发病的预警信号和新的治疗靶点<sup>[5]</sup>。为满足我国临床研究的需求, 建立适合于我国临床的 MCI 诊断、辨证和疗效评价规范, 已经成为急需解决的科学问题。为此, 首都医学发展基金 (Capital Foundation of Medical Developments, CFMD) 轻度认知损害联合攻关项目组在既往临床研究和临床试验方案研究 (包括参乌胶囊临床试验方案研究) 基础上, 参考美国制定的 MCI 临床研究方案和欧洲提出的 MCI 诊断程序, 编制了《轻度认知损害临床研究指导原则 (草案)》, 供中药新药临床试验和痴呆临床研究试用, 并征求修改意见。本文通过评述 MCI 诊断、分型、纳入标准和排除标准、证候诊断量表、各种评价量表以及诊断性和疗效性指标设计等方面的研究进展, 为《轻度认知损

害临床研究指导原则 (草案)》的编制提供证据。

### 1 诊断标准的选择

Petersen 等<sup>[1]</sup>于 1999 年首先提出的 MCI 临床诊断标准被称为金标准而广泛应用于痴呆临床研究和新药临床试验。这个标准要求确定 MCI 必须有记忆主诉, 最好有一个知情者确认; 客观记忆损害, 比年龄和教育匹配正常人群大约低 1.5 SD; 总体认知功能大多完好; 日常生活活动基本保存; 没有痴呆。

然而, MCI 是一个异质性临床综合征, 体现在临床表现和病因学两方面。临床上 MCI 有 3 个亚型<sup>[6]</sup>, 即记忆型轻度认知损害 (amnestic mild cognitive impairment, aMCI)、多区域轻度认知损害 (multiple domains mild cognitive impairment, md-MCI) 和单个非记忆区域轻度认知损害 (single non-memory mild cognitive impairment, snmMCI)。上述 Petersen 的 MCI 诊断标准<sup>[1]</sup>实际上代表 aMCI 的特征, aMCI 主要进展为阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)。其他两型的认知损害不仅非常轻

微,而且转归也不一样,反映了 MCI 在病因学上的异质性。如 mdMCI 可能有几个认知区域损害,损害程度也许比年龄和教育匹配正常人群大约低 0.5 ~ 1.0 SD,mdMCI 患者可能发展为 AD,也可能进展为血管性痴呆(vascular dementia, VaD),有些也可能代表正常衰老的极端,如与年龄相关的认知衰退。snmMCI 往往以一个相对独立的非记忆区域的损害如执行功能、视空间能力或语言功能损害为特征。这些轻微的情况可能代表了其他类型痴呆的先兆,如执行综合征可能导致额颞叶痴呆,原发性视空间损害可能导致路易体痴呆,显著命名不能可能是原发进行性失语的先兆。依赖于缺血的特殊部位和这些部位相对应的认知功能,这些轻微损害中的任何一项都有可能导致 VaD。此外,进展为 AD 的 MCI 患者中,76% 为 APOE 4 等位基因携带者<sup>[7]</sup>。Petersen 等<sup>[1]</sup>提出的 MCI 临床诊断标准实际上是 aMCI 诊断标准。2000 年后,美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准临床试验的药物包括多奈哌齐、维生素 E、烟碱和罗格列酮等,这些药物主要针对 aMCI 的治疗<sup>[8,9]</sup>。

正因为 MCI 的异质性特征,欧洲阿尔茨海默病协会(European Alzheimer's Disease Consortium, EADC)MCI 工作小组于 2006 年明确提出 MCI 是一个异质性临床综合征的概念及其诊断程序<sup>[10]</sup>。第一,确定 MCI 综合征必须符合下列条件:(1)来自患者和(或)家庭成员的认知主诉;(2)患者和(或)知情者报告在过去一年内相对于先前的认知功能下降;(3)认知障碍由临床评估证实,在记忆和(或)其他认知领域出现损害;(4)日常生活没有较大的影响,然而,对于复杂的日常活动,患者可能有困难;(5)无痴呆。第二,辨认 MCI 亚型,包括 aMCI、snmMCI 和 mdMCI。第三,尽可能明确亚型的潜在发病原因,常见原因有 AD、VaD 和其他神经变性疾病,如额颞叶痴呆、路易体痴呆、语义型痴呆以及创伤、感染、中毒、营养或内分泌缺乏等。显然,EADC 对 MCI 的定义更能反映 MCI 的异质性特征。所以,本指导原则主要参考了 EADC 的 MCI 综合征诊断标准,MCI 亚型诊断则分别参考 Petersen 等<sup>[1]</sup>和 Busse 等<sup>[11]</sup>的标准制定,中医证候诊断则参考田金洲等<sup>[12]</sup>的标准制定。病例纳入和排除标准则主要参考 FDA 批准的 MCI 疗法临床试验方案拟定<sup>[8,9]</sup>。

## 2 分级量表的使用

确定 MCI 病人的方法一直存在争议,一些研究采用特异性临床诊断标准来定义 MCI<sup>[1]</sup>,而另一些

则将 MCI 视同分级量表中的某些认知阶段。临床痴呆分级量表(Clinical Dementia Rating, CDR)是一个最流行的疾病程度分级量表<sup>[13,14]</sup>,采用 CDR 量表评分,0.5 分代表一个认知损害或非常轻的痴呆的中间阶段。以前这个中间阶段被称为“可疑痴呆”,最近几年,随着痴呆诊断的敏感性提高,许多 CDR 0.5 分病例也被分类为痴呆,大约 70% 的 CDR 0.5 分病例符合 AD 的临床诊断<sup>[15,16]</sup>。我们最近的一项研究显示,AD 组 CDR 得分为 0.58 ± 0.41,aMCI 组 CDR 得分为 0.50 ± 0.12,正常认知(normal cognitive, NC)组 CDR 得分为 0.32 ± 0.24。这个结果进一步证实 CDR 0.5 分病例既可能是 MCI,也可能是轻度痴呆,可用于区分正常与痴呆患者的程度。整体衰退量表(Global Deterioration Scale, GDS)范围从 1 期到 2 期为正常,从 3 期到 7 期代表损害水平为痴呆。因此,CDR 0.5 分的量表评分原则不能等同于 MCI 的临床诊断。同样,GDS 的应用也逐渐增多<sup>[17]</sup>。与 CDR 相似,GDS 3 期可能既有 MCI 也有轻度痴呆。著名的美国梅欧医院报道的一组 MCI 患者中,经临床诊断的 MCI 患者平均 GDS 是 2.7 期,表明有些 MCI 病例处于 GDS 2 期,有些则已达 GDS 3 期<sup>[1]</sup>。美国国立衰老研究所(National Institute of Aging, NIA)发表的 MCI 多中心临床试验的范围也是 2.7 期<sup>[1]</sup>。因此,与 CDR 相似,GDS 没有单分期直接匹配临床诊断标准定义的 MCI 患者。

分级量表对区分患者非常有用,但它们并不能等同于 MCI 诊断标准,如果定义涉及分级量表中的某一阶段,那么,患者更有可能是异质性的。CDR 和 GDS 一样都可被用于疾病程度的分级,但美国 FDA 发表的 MCI 疗法试验方案多数推荐使用 CDR<sup>[8,9]</sup>。所以,本指导原则也使用 CDR 积分定义正常、MCI 和 AD。

AD 评价量表-认知部分(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog)评价认知功能,AD 合作研究 MCI 的日常生活活动量表(Alzheimer's Disease Cooperative Study-MCI Activity of Daily Living, ADCS-MCIADL)评价复杂的日常生活活动损害。研究发现,ADAS-cog 正常组为 5.6 ± 3.3,MCI 组为 11.3 ± 4.4,AD 组为 18.0 ± 6.2 (CDR = 0.5) 和 25.2 ± 8.8 (CDR = 1.0)<sup>[6]</sup>。ADAS-cog 量表与 ADCS-MCIADL 具有显著相关性,前者得分越高,则后者得分越低( $r = -0.46, P < 0.01$ )。两个量表都能很好地鉴别 MCI 患者与正常人群(ADAS-cog 最佳截断值 10 分,诊断敏感性 0.78,特异性 1.0;ADCS-MCI

ADL 最佳截断值 52 分,诊断敏感性 0.89,特异性 0.97)。按照 MCI 诊断金标准,两个量表具有很强的线性预测功能(ADAS-cog  $P = 0.041$ , ADCS-MCFADL  $P = 0.002$ )。有研究表明 MCI 患者 ADCS-MCFADL 量表中的工具性日常生活活动(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)得分( $50.7 \pm 2.6$ )也显著低于 NC 组( $45.9 \pm 5.1$ ) ( $P < 0.001$ )<sup>[16]</sup>。由此得出结论,MCI 患者的 IADL 损害已经存在,完好无损的 ADL 不能作为 MCI 纳入标准<sup>[15,16]</sup>。为此,一个由瑞典专家 Winblad 牵头的 MCI 国际工作小组提出了 MCI 诊断标准共识,特别推荐的总的 MCI 诊断标准包括:(1)既非正常也非痴呆的人;(2)通过客观检查显示和(或)自己(或)知情者报告有认知衰退的证据;(3)日常生活活动保存,复杂的工具性机能未受损或受到最低程度的损害(either intact or minimally impaired)<sup>[18]</sup>。所以本指导原则把“日常生活活动保存,复杂的工具性机能未受损或非常轻微的损害”作为 MCI 综合症的诊断标准。

### 3 神经心理学评估

MCI 病例的诊断标准主要依据筛选量表得分,这些量表包括简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)、延迟短语回忆(Delayed Phrase Recall, DPR)、CDR、GDS、哈密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、海金斯基缺血量表(Hachinski Ischemia Scale, HIS)和 ADCS-MCFADL 等<sup>[16]</sup>。一般来说,MCI 的神经心理学评价包括总的认知功能评价和特异性的记忆和(或)认知功能评价。总的认知功能评价如 MMSE 用于定义患者的认知功能,逻辑记忆测验如韦氏记忆量表 子量表中延迟故事回忆(Delayed Story Recall, DSR)用于定义 aMCI 病例,如美国 FDA 发表的 MCI 疗法试验方案所采用的就是逻辑记忆测验<sup>[8]</sup>。执行功能测验如画钟测验(Clock Draw Test, CDT)用于定义 snmMCI 或 mdMCI 病例,言语分类流畅性测验如 Hopkins 言语流畅性测验(Verbal Category Fluency Test, VCFT)用于定义 snmMCI 或 mdMCI 病例。这些在 Petersen 等<sup>[7]</sup>报道的多奈哌齐治疗 MCI 临床试验结果中均已经采用。

目前评价患者认知功能最常用的量表应该是 MMSE。在限定教育年龄 8 年以上的条件下,MMSE 总分在 24~30 之间者,被考虑为 MCI<sup>[8,9]</sup>。

最近的一项研究发现,MMSE 得分方面,NC 组为  $29.1 \pm 1.3$ ,MCI 组为  $27.3 \pm 1.9$ ,而 AD 组得分为  $23.3 \pm 2.4$  (CDR 0.5)和  $19.9 \pm 3.5$  (CDR = 1.0),MCI 组分别与 NC 组或 AD 组比较以及 AD 组之间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )<sup>[16]</sup>。这项研究说明,MMSE 得分有较好的 MCI 病例筛选功能。我们的一项研究显示,MMSE 总分按认知损害程度而逐级下降,NC 组为  $28.09 \pm 1.73$ ,aMCI 组为  $25.92 \pm 2.61$ ,AD 组(CDR = 0.58)为  $23.03 \pm 5.90$ 。AD 组与 MCI 组比较,差异有统计学意义( $t = -2.695$ ,  $P = 0.010$ ),AD 组与 NC 组比较,差异有统计学意义( $t = -6.043$ ,  $P = 0.000$ ),aMCI 组与 NC 组比较,差异有统计学意义( $t = -4.830$ ,  $P = 0.000$ )。MMSE 分项方面,AD 患者在时间定向和延迟回忆得分上较 aMCI 显著下降,计算与注意力得分方面亦显著下降;在时间定向、延迟回忆、计算与注意力以及语言执行能力得分方面,AD 患者较 NC 显著下降;aMCI 患者在注意计算力和语言执行能力的得分较 NC 显著下降。忽略文化水平和年龄,当 MMSE 得分在 26 分左右时,考虑为 MCI。这项研究与其他报道非常类似<sup>[16]</sup>。

在美国 FDA 公布的 12 项 MCI 临床试验方案中,逻辑记忆或情景记忆被公认为 MCI 病例记忆功能筛选测验。运用韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)的逻辑记忆 II 子量表的筛选界定值是 16 年及以上教育者,DSR 8 分;8~15 年教育者,DSR 4 分;0~7 年教育者,DSR 2 分<sup>[19]</sup>。最近的一项研究发现 NC 组 DSR 得分为  $12.3 \pm 3.3$ ,MCI 组得分为  $3.3 \pm 2.5$ ,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),此外,MCI 组即刻故事回忆得分也显著低于 NC 组<sup>[16]</sup>。我们采用英国牛津大学 Gordon Wilcock 教授提供的韦氏记忆量表 子量表中的逻辑记忆测验项目延迟故事回忆(DSR on WMS),并对其中文版进行了信度和效度验证<sup>[20]</sup>,研究发现 DSR 筛选 aMCI 非常敏感。NC 组 DSR 得分最高( $26.50 \pm 9.27$ ),aMCI 组次之( $15.69 \pm 11.70$ ),AD 组最低( $7.59 \pm 4.87$ )。aMCI 组与 AD 组比较,差异有统计学意义( $t = 3.880$ ,  $P = 0.000$ ),aMCI 组与 NC 组比较,差异亦有统计学意义( $t = 11.397$ ,  $P = 0.000$ ),且 DSR 得分与 MMSE 相比,具有很好的相关性,可以作为 aMCI 病例的筛选工具之一。此外,言语分类流畅性或言语流畅性也可作为认知区域损害的筛选测验和疗效性指标<sup>[19]</sup>。见表 1。

表 1 阿尔茨海默病、记忆型轻度认知损害及正常人群评价量表得分

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MMSE 评分	CDR 评分	DSR 评分	CDT 评分
正常组	28.09 ±1.73	0.32 ±0.24	26.50 ±9.27	3.77 ±0.69
记忆型轻度认知损害组	25.92 ±2.61 **	0.50 ±0.12 **	15.69 ±11.70 **	3.22 ±1.11 **
阿尔茨海默病组	23.03 ±5.90	0.58 ±0.41	7.59 ±4.87	2.97 ±1.46

\*\*  $P < 0.01$ , 与正常组比较; \*  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , 与记忆型轻度认知损害组比较。

#### 4 生物和影像学指标

MCI 患者有生物和影像学变化,但它们对 MCI 临床诊断学的贡献存在争议。一项最近发表的罗格列酮治疗 MCI 临床试验方案所设计的疗效性指标中,一级结果除 DSR 外,还有血浆胰岛素、胰岛素降解酶、A 40、A 42、炎性因子、F2-异前列烷以及全脑和内侧颞叶萎缩率。二级结果包括 ADAS-cog、言语流畅性、对偶联合学习以及分级量表等<sup>[19]</sup>。在一定程度上反映了在 MCI 生物指标认识上的专家共识。

多数研究发现 MCI 患者海马体积萎缩或内侧颞叶体积缩小<sup>[1,15]</sup>,核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示的 4 个脑区(海马、内嗅皮质、全脑、脑室)萎缩的年百分率(annual percent changes, APCs)比较的结果表明,转化为 AD 的 MCI 组 APCs 显著大于非转化组,APOE 4 携带组 APCs 显著高于非携带组,且 APCs 和认知测验成绩在 95% 的可信区间内有显著相关性( $P < 0.000$ )<sup>[21]</sup>。这个结果支持使用 MRI 监测疾病进展结局。

海马和内嗅皮质体积比较结果发现,NC 组最大,MCI 稳定组次之,MCI 转化组最小<sup>[22]</sup>。因此,海马和内嗅皮质体积缩小对 MCI 转化为 AD 具有一定的预测价值。此外,通过评价内侧颞叶萎缩定性测量的附加值来估计 MCI 进展为 AD 的相对危险度也具有一定的预测价值。在调整年龄、教育、性别和 MMSE 基线得分后,平均颞叶内侧萎缩(medial temporal atrophy, MTA)得分 2.0 以上可以使 MCI 进展为 AD 的危险性增加 2 倍<sup>[23]</sup>。MRI 检查 MCI 患者内侧颞叶(海马结构和海马回)宽度  $> 11.5 \text{ mm}$ ,对 AD 的阳性预测率为 41%,对 AD 的阴性预测率为 91%,27.3% MCI 一年后会进展为 AD。因此,MRI 可以提供有关 MCI 进展为痴呆危险性的独立信息,有助于识别危险人群和监测治疗效果。MRI 显示我国成年人海马体积左侧为  $(2.8 \pm 0.26) \text{ mm}^3$ ,右侧为  $(2.96 \pm 0.27) \text{ mm}^3$ <sup>[24]</sup>。这可以作为判断 MCI 的参考依据。

#### 5 证候表现及其辨别标准

MCI 属于中医学“健忘”、“善忘”或“喜忘”范

畴,有关论述散见于《灵枢·天年篇》、《素问·五常大论》、《素问·大惑论》、《素问·四时刺逆从论》、《素问·调经论》以及《伤寒论》等医学典籍中。这些典籍分别从气血逆乱、上气不足、刺时不当和下焦蓄血等方面论述了痴呆的核心症状“健忘”的病机。明代以后可见有关痴呆的明确记载,如公元 1624 年,明·张介宾《景岳全书·杂病谟》提出了“痴呆证”病名,并描述了临床表现、病因病机、治法和预后。清·陈士铎《辨症录》有“呆病门”,对其症状描述甚详,并分析其成因“其始也,起于肝气之郁;其终也,由于胃气之衰。肝郁则木克土,而痰不能化,胃衰则土制水而痰不能消,于是痰积于胸中,盘踞于心外,使神明不清,而成呆病矣”。提出“开郁逐痰,健胃通气”的治法,并立有洗心汤、转呆丹、还神至圣汤等方,对后世影响较大。然而,直至 19 世纪 90 年代初期,始见有关痴呆的中医药防治研究报道,但均未涉及 MCI 和痴呆的证候分布及其辨别标准。

我们从 1996 年开始 MCI 与中医证候相关性的研究,发现 DSR、即刻故事回忆、相似性、言语流行性和数字反向测验等认知指标具有预测 MCI 转化为痴呆的价值<sup>[25,26]</sup>,初步认识了老年人认知损害与证候的相关性<sup>[25,27]</sup>,并制定了血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准<sup>[12]</sup>,其中老年人 MCI 临床特征及中药干预机制研究获 2000 年度北京市科技进步奖二等奖。我们最近调查了证候与认知损害患者以及 MMSE、DSR、CDR、CDT 等量表得分的关系。发现气血亏虚证 AD 组得分  $(11.81 \pm 3.85)$  显著高于 aMCI 组  $(6.16 \pm 2.74; P = 0.000)$  和 NC 组  $(5.04 \pm 3.08; P = 0.020)$ ,且气血亏虚证 AD 组频率  $(66.67\%)$  显著高于 NC 组  $(33.93\%; P = 0.002)$ ,但 aMCI 组得分和频率与 NC 组比较,差异均无统计学意义。痰浊蒙窍证 AD 组得分  $(7.28 \pm 1.98)$  显著高于 aMCI 组  $(5.76 \pm 2.66; P = 0.000)$  和 NC 组  $(4.16 \pm 3.51; P = 0.007)$ ,且 aMCI 组显著高于 NC 组  $(4.16 \pm 3.51; P = 0.015)$ 。同样,痰浊蒙窍证 AD 组频率  $(66.67\%)$  显著高于 aMCI 组  $(27.03\%; P = 0.001)$  和 NC 组  $(21.43\%; P = 0.000)$ ,但 aMCI 组频率与 NC 组比较,差异无统计学意义。

MMSE 总分与气血不足证得分具有显著相关性 ( $P = 0.047$ ), MMSE 时间定向力分项得分分别与气血不足证 ( $P = 0.023$ ) 和热毒内盛证 ( $P = 0.021$ ) 具有相关性, 空间定向力得分与脾肾亏虚证具有相关性 ( $P = 0.014$ ), 即刻回忆得分与气血亏虚证呈相关性 ( $P = 0.011$ ), 注意计算力得分与痰浊证呈相关性 ( $P = 0.020$ ), 语言执行力得分与气血亏虚有显著相关性 ( $P = 0.009$ )。CDT 得分与脾肾亏虚证有显著相关性 ( $P = 0.011$ )。

这项结果进一步证实了我们以前的发现, 即 MCI 患者主要表现为气血不足、痰浊蒙窍、脾肾亏虚, 而气血不足、痰浊蒙窍得分水平分别具有鉴别 AD 与 aMCI 或 AD 与 NC 的功能, 痰浊蒙窍得分在 aMCI 与 NC 之间还有一定的鉴别功能。脾肾亏虚与空间定向障碍有关, 气血不足与即刻回忆和语言执行能力障碍有关, 热毒内盛与注意力和计算力障碍有关。

自 1991 年美国纽约大学研究小组成员 Flicker 等<sup>[28]</sup>首次使用“MCI”术语至今短短 17 年, MCI 已从一个疾病概念而成为一个临床分类单元和治疗靶点。本文通过评述 MCI 诊断、分型、纳入标准和排除标准、证候诊断量表、各种评价量表以及诊断性和疗效性指标设计等方面的研究进展, 为《轻度认知损害临床研究指导原则(草案)》的编制提供文献依据和证据支持。欧洲 MCI 诊断标准及其诊断程序更能反映 MCI 综合症的异质性特征, MCI 患者诊断标准有赖于各种分级筛选量表得分, CDR、GDS、ADAS-cog 和 IALD 对于确定 MCI 尽管非常有用, 但仍不能代替 MCI 诊断标准。MCI 患者的认知损害对日常生活没有较大影响, 但在复杂的日常生活活动方面, 患者可能会有最轻微的损害。在 MCI 病例筛选中, 最受推崇的神经心理学量表包括 MMSE、DPR、CDT 和 VCFT 等。对于 MCI 患者生物学检测和海马体积萎缩或内侧颞叶体积缩小等也做了简要说明。

## REFERENCES

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, *et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56(3): 303-308.
- Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet.* 2000; 355(9199): 225-228.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia.* 2000; 15(3): 93-101.
- Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, *et al.* Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106(3): 148-154.
- Bennett DA. Update on mild cognitive impairment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003; 3(5): 379-384.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58(12): 1985-1992.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, *et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005; 352(23): 2379-2388.
- Clinical trial: Memory impairment study (mild cognitive impairment study). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00000173>. [Accessed 2007-5-24].
- Clinical trial: Nicotine treatment of mild cognitive impairment (MCI). <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00091468?order=1>. [Accessed 2007-5-24].
- Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, *et al.* Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(6): 714-718.
- Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, *et al.* Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med.* 2003; 33(6): 1029-1038.
- Tian JZ, Han MX, Wang YY, *et al.* Criteria for the diagnosis, the differentiation of syndrome and the evaluation of efficacy of vascular dementia for research studies. *Zhonghua Lao Nian Xue Za Zhi.* 2002; 22(5): 329-331. Chinese with abstract in English.
- 田金洲, 韩明向, 王永炎, 等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用). *中国老年学杂志.* 2002; 22(5): 329-331.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, *et al.* A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982; 140: 566-572.
- Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993; 43(11): 2412-2414.
- Pernecky R, Pohl C, Sorg C, *et al.* Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing.* 2006; 35(3): 240-245.
- Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, *et al.* Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol.* 2004; 61(1): 59-66.

- 17 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, *et al.* The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139(9): 1136-1139.
- 18 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 Intern Med.* 2004; 256(3): 240-246.
- 19 Clinical trial: Rosiglitazone effects on cognition for adults in late life (RECALL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00242593>. [Accessed 2007-5-31].
- 20 Liu Y, Tian JZ. Reliability of the New Psychometric Test Battery used in the Bristol Memory Disorders Clinic Revised Chinese. *Zhongguo Xin Li Wei Sheng Za Zhi.* 2003; 17(11): 771-773. Chinese with abstract in English.  
刘焜, 田金洲. 《Bristol 最新神经心理学量表》中文版的信度评价. *中国心理卫生杂志.* 2003; 17(11): 771-773.
- 21 Jack CR Jr, Petersen RC, Grundman M, *et al.* Longitudinal MRI findings from the vitamin E and donepezil treatment study for MCI. *Neurology.* 2007 Apr 21; [Epub ahead of print].
- 22 Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, *et al.* Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* 2007; 68(11): 828-836.
- 23 DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, *et al.* Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol.* 2007; 64(1): 108-115.
- 24 Wu JW, Song ZQ, Chen JK, *et al.* Volumetric measurement of hippocampal formation using MRI in the normal Chinese adults. *Zhonghua Fang She Xue Za Zhi.* 1998; 32(4): 220-223. Chinese with abstract in English.  
吴建伟, 宋兆祺, 陈君坤, 等. 正常中国成人 MRI 海马结构体积测定. *中华放射学杂志.* 1998; 32(4): 220-223.
- 25 Tian JZ. *Vascular dementia.* Beijing: People's Medical Publishing House. 2003: 586-590. Chinese.  
田金洲. *血管性痴呆.* 北京: 人民卫生出版社. 2003: 586-590.
- 26 Tian J, Bucks R, Haworth J, *et al.* Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: statistically significant but not yet clinically useful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(4): 433-438.
- 27 Liu Y, Tian JZ. Research for the correlation between mild cognitive impairment and the syndrome defined by TCM. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi.* 2003; 23(6): 347-348. Chinese.  
刘焜, 田金洲. 老年人轻度认知损害与中医证候的相关性研究. *中国老年学杂志.* 2003; 23(6): 347-348.
- 28 Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology.* 1991; 41(7): 1006-1009.

## 2006 年《中西医结合学报》引证报告

《中西医结合学报》于 2003 年 5 月创刊。根据中国科学技术信息研究所发布的《2007 年版中国科技期刊引证报告(核心版)》,《中西医结合学报》2006 年被引用指标如下:总被引频次,254;影响因子,0.598;即年指标,0.174;他引率,0.76;引用刊数,95;扩散因子,37.40;学科影响指标,0.68;学科扩散指标,2.50;被引半衰期,2.4。来源指标如下:来源文献量,161;文献选出率,1.00;参考文献量,1798;平均引文数,11.17;平均作者数,4.24;地区分布数,22;机构分布数,81;海外论文比,0.10;基金论文比,0.55;引用半衰期,5.2。

2006 年《中西医结合学报》影响因子在 1723 种中国科技论文统计源期刊中,排名第 378 位,在 38 种中医学与中药学类统计源期刊中,排名第 4 位。

《中西医结合学报》杂志社