

脑额叶、颞旁叶及海马区域的代谢减退的变化情况。实际上,大量使用胆碱能治疗 AD 患者的对照研究都需要确切评价治疗对 AD 的实际效果,而 MMSE 因为受到检查方法、护理人员及检查者等因素的制约使其可靠性变得十分复杂。有研究表明,PET 可检测 MCI 患者早期内嗅区皮质改变。Chetelat Desgranges^[23]应用 PDG-PET 技术设立严格的入组及排除标准,并与年龄、受教育程度相同的老年正常人匹配,对 17 例 MCI 患者和 17 名正常人 18 个月随访发现,转变为 AD 的 10 例患者均有颞顶叶皮质 FDG 吸收减低的情况,说明 PDG-PET 可以是 AD 的预示手段。也有研究者应用 PET 激活技术和功能核磁技术对 MCI 患者检测记忆时作为 MCI 的诊断。另外 Julin 等^[24]观察 54 例 MCI 患者,每例患者均做 28 个脑区脑血流灌注测定,其中 17 例在 2 年后发展为 AD,而这 17 例患者均有后扣带回低灌注,提示对 MCI 患者而言后扣带回低灌注可作为预示 AD 发生的标记。

3. 干预治疗:其目的是为了延缓 MCI 患者发展为痴呆和认知功能减退。方法包括药物治疗和非药物治疗。药物治疗有以下几个方面^[25]:

(1) 针对神经递质的治疗:目前的治疗研究是针对纠正乙酰胆碱,增强剩余胆碱能神经元的功能代谢。为提高患者胆碱能活性可采取的途径有:①应用前体(precursor loading)以增加乙酰胆碱合成。吡烷酮酯胺和乙酰胆碱前体物合用可以改善记忆。②增加乙酰胆碱含量,如应用胆碱酯酶抑制剂——他克林(tacrine)、阿里申(donepezil, aricept)、艾斯能(rivastigmine)、加兰他敏(galatamine)、毒扁豆碱、石杉碱甲。另外还有毒蕈碱激动剂(muscarinic agonist)和烟碱激动剂(nicotinic agonists)等。

(2) 有争议的雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT):ERT 效果是基于流行病学研究资料,即服用雌激素的老年女性发生 AD 的危险性较低。实验资料显示:雌激素刺激包括乙酰胆碱的神经递质,激活 NGF,增加脑血流,并可能有神经保护作用。但有部分临床报道结果为阴性。ERT 包括雌性激素、非女性选择性雌激素受体调节剂。

(3) 推测性的治疗:如抗炎治疗、抗氧化剂治疗。

(4) 针对神经病理底物的治疗:抗淀粉样物质(anti-amyloid substances)的目的是减少 bA 的产生和沉积。b 或 γ 分泌酶(secretase)使 APP 断裂成 bA 沉积于 AD 患者脑内 NP。在转基因小鼠脑部发生病理改变前用 Ab42 免疫,可预防 b 淀粉样斑的产生(development of bamyloid plaques),若在病理改变发生后免疫,则可使病理改变减轻。这有可能开辟一条用疫苗免疫的新路。

(5) 针对 ApoE 的治疗措施包括 Δ orelco, statin。

但所有上述药物治疗均缺乏多中心随机双盲实验,主要是因为药物治疗的是有痴呆风险的老年人,其安全性很重要。另有一些人提出压力、失眠、安眠药对记忆功能有一定的影响,应给予早期干预。也有人认为血管因素对 AD 发生有影响,因此 MCI 患者血管病危险因素的控制也非常重要。

另外非药物治疗也不容忽视,但此方面研究较少,有证据表明体育锻炼和有目的的大脑刺激活动对抑制认知功能下降和 AD 风险有重要作用。

4. 结论:MCI 是一个进化中的概念,虽然还在寻找更简洁定义,但它反映了一个重要的临床群体。MCI 已经在流行病学、神经病理学、生物标记有了一些界定。特别是遗忘型 MCI 与不同于正常老化的病理状况相关联,它有客观的记忆损伤证据,遗忘型 MCI 患者更有可能发展为 AD。但目前 MCI 研究中存在的最大问题是概念和标准的不统一,由于 MCI 的含义比较宽泛,因此有的研究可能包含了正常的年龄相关性认知减退,而另一些研究中的 MCI 可能包含了相当一部分的早期痴呆患者。此外,一些研究缺乏排除标准,MCI 群体中包含了以记忆障碍为主的抑郁状态、药物不良反应或睡眠障碍所致的认知障碍。其次,不同的诊断标准中所定义的认知损害范围和严重程度以及采用的评价工具存在很大差异,多数研究没有对所有认知领域进行全面评估。确实需要有一个不仅包括记忆损害,而且包括其他认知损害既严格涵盖面又广的标准。MCI 阶段可能是最适宜进行预防性干预的阶段。但直到现在为止,还缺乏有力证据证明哪一个药物确实有效。应该认识到,MCI 研究在流行病学、神经病理学、临床诊断和治疗方面都取得了一定的进展,但在许多方面仍存在着争议。

参 考 文 献

- 1 Edly EM, Hogan DB, Pahad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian Study of Health and Aging. Arch Neurol, 1995, 52:612-619.
- 2 Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol, 2001, 58:1985-1992.
- 3 Ritchie K, Atero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population based validation study. Neurology, 2001, 56:27-42.
- 4 Audig M. Mild cognitive impairment in the elderly. Curr Opin Psychiatry, 2002, 15:387-393.
- 5 Bozoki A, Giordani B, Heidbrink JL, et al. Mild cognitive impairment predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. Arch Neurol, 2001, 58:411-416.
- 6 Chen P, Ratcliff G, Bell SH, et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. Neurology, 2000, 55:1847-1853.
- 7 Busse A, Bischkopf J, Riedel-heller SG. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria: Results Leipzig Longitudinal Study of the Aged. Br J Psychiatry, 2003, 182:449-454.
- 8 Ritchie K, Leiby D, Ledesert B et al. A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. Br J Psychiatry, 1996, 168:470-476.
- 9 Arnarz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand, 2003, 119 suppl:34-41.

- 10 Lambert JC, Ararea L, Myllykangas L, et al. Contribution of APOE promoter polymorphisms to Alzheimer's disease risk. *Neurology*, 2002, 59:59-66.
- 11 Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and Abeta42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand*, 2003, 179 suppl:47-51.
- 12 Aral H. Biomarkers, mild cognitive impairment and early diagnosis of Alzheimer's disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2003, 40:22-26.
- 13 Religa D, Styczynska M, Peplonska B, et al. Homocysteine, apolipoproteins and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Discord*, 2003, 16:64-70.
- 14 Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 2001, 58:397-405.
- 15 Boeve B, McCormick J, Smith G, et al. MRS in relation to hippocampal volume in the oldest old. *Neurology*, 2003, 60:1194-1196.
- 16 Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia—mild cognitive impairment (evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001, 56:1133-1142.
- 17 Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 2001, 56:37-42.
- 18 Kantarc K, Smith GE, Petersen RC, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8:934-942.
- 19 Kantadi K, Reynold G, Petersen RC, et al. Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: comparison of 1.5 and 3 T. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24:843-849.
- 20 Jessen F, Block W, Traber F, et al. Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD. *Neurology*, 2000, 55:684-688.
- 21 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome: correction. *Arch Neurol*, 1999, 56:303-308.
- 22 Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 2000, 355:225-228.
- 23 Chetelat G, Desgranges B. Mild cognitive impairment can PDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease. *Neurology*, 2003, 60:1374-1377.
- 24 Julin P, Changrui H, Lars-Olof W. Cingulate cortex hypoperfusion predicted Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 2002, 2:9-19.
- 25 Jelic V, Winbland B. Treatment of mild cognitive impairment: rational present and future strategies. *Acta Neurol Scand*, 2003, 179 suppl:83-93.

(收稿日期 2003-11-17)

(本文编辑 张林东)

· 疾病控制 ·

一起人畜共患炭疽疫情的调查分析

何青 申明霞

贵州省铜仁地区塘头镇某林场于 2003 年 8 月 28 日至 9 月 5 日先后发生急性牛、羊炭疽病死亡,参与剖杀病死牛的有 5 例发生皮肤炭疽。

1. 流行病学调查:该镇历史上均无人畜炭疽病发生和流行,该林场牛羊均为本场繁殖,未从外乡镇购进。疫情前期或同期周边 10 多个乡镇及全县范围均无人畜炭疽病发生,疫点限于镇内,可疑受外来炭疽杆菌污染畜牧养殖场所致人畜共患炭疽病发生。

2003 年 8 月 28 日和 9 月 4、5 日前后共 12 人参与剖杀 5 头炭疽病死牛,分别于接触的第二天开始,发生手部皮肤炭疽病住院,共发病 5 例,发病率达 40%,无死亡。接触程度、时间与发病呈正平行关系,未参与剖杀者未发病,吃牛肉汤锅的 600 余人未发生炭疽病。8 月 29 日发现首例患者,潜伏

期最短 2 天,最长 14 天,病程 15~18 天,9 月 30 日疫情终止。发病不分职业,患者均为 30~40 岁的男性青壮年。

2. 病原学检测:取 3 头病牛皮、耳磨碎样品、患者血液(2 份)和病变水泡液(2 份)制成待检抗原,共处理 10 份样品,结果均为环状沉淀试验阳性。将病牛和患者待检样品抗原液做革兰染色,在显微镜下均查出炭疽杆菌。

3. 传染源分析:一名牛肉汤锅粉个体户长期从东北购买大量未消毒处理的牛皮到本地经营,牛皮堆放在家中灶台后面,近年经常到林场或本地其他乡镇收买病死家畜剖杀,刀具从未消毒处理,容易交叉污染。因此,长期做牛皮生意和专剖病死牛肉卖汤锅是引起该村人畜炭疽病流行的重要原因之一,而剖杀病死牛是此次发生人皮肤炭疽的直接原因。

(收稿日期 2004-05-12)

(本文编辑:张林东)