

科学新闻

SCIENCE NEWS

2020/10

科学新闻



找寻丢失的记忆 阿尔茨海默病特刊

2020年10月25日出版 总第566期
刊号: CN11-5553/C ISSN1671-6582
定价: 人民币 20元 港币 30元

ISSN 1671-6582



中国科学院主管 中国科学报社主办

细推物理需行乐
何用浮名绊此身

祝科学新闻

越来越好

本政道

09月16日



带来有关科学的深度新闻



服务于科技界核心人群的
新闻杂志

欢迎订阅2021年《科学新闻》

刊号: CN11-5553/C
ISSN1671-6582
订阅热线: 010-62580707

中国科学院主管 中国科学报社主办

为击败“岁月神偷”而战

“我丢失了我自己。”

119年前，德国法兰克福，51岁的奥古斯特夫人颓丧地向医生爱罗斯·阿尔茨海默说。

对于像奥古斯特一样的人来说，时间就像一个神偷，不断蚕食着记忆和认知，让他们忘记了人生路上的伴侣、亲人、朋友，甚至失去了自己。

在奥古斯特去世的4年后，这种让患者丧失认知和自理能力并将人类最后一份尊严剥夺的疾病，被命名为阿尔茨海默病。

自此，追捕阿尔茨海默病背后的“岁月神偷”，人类从未止步——提出碱酯酶假说、 β 淀粉样蛋白假说、脑肠轴理论等致病假设与概念，试图循着疾病留下的指纹抓捕“元凶”；开发滴血检验、基因检测和AI识别等手段，对疾病的诊断和干预不断提前；探索各种药物治疗与心理干预、环境干预等非药物疗法，试图与时间赛跑，延缓或阻止疾病的侵袭。

遗憾的是，纵有百年探索，偷走人类记忆和认知的“元凶”究竟是谁？目前仍未有定论。

错综复杂的病因、诊断、治疗谜题，让阿尔茨海默病被称作医学研究的“百慕大”。一批批生命科学研究者矢志而来，却铩羽而归；众多研究机构不惜投入万金，却最终失败。

与之相对，随着老龄化社会的加剧，阿尔茨海默病正在让越来越多的生命陷入孤独的牢笼。据统计，全世界每3秒就会增加1例痴呆患者，在超过5000万的相关患者

中，阿尔茨海默病患者占到了60%~70%。在中国，有超过1000万阿尔茨海默病患者——不仅数量位居全球第一，增速也是全球最快，为公共卫生系统带来沉重负担。

屡败屡战，愈挫愈勇。

在与疾病的较量中，中国科学家披荆斩棘，砥砺前行——开发出2003年以来全球第一个被批准用于治疗阿尔茨海默病的新药——“九期一[®]”（甘露特钠胶囊，代号：GV-971）；开展首个中国人群阿尔茨海默病全基因组测序并发现新风险基因位点；率先解析阿尔茨海默病 γ -分泌酶及其结合底物结构，为研究相关特异性药物设计提供重要结构信息。

多一份了解，就多一份关爱。曾几何时，阿尔茨海默病患者与疯子、小偷一起被关在疯人院里。今天，随着对这种疾病的认识逐渐加深，阿尔茨海默病患者受到的社会关注和关爱也逐步增多。很多国家都制定了相应的政策关怀照顾患者的生活，人们对阿尔茨海默病的关注正在覆盖全生命周期。

关注阿尔茨海默病，一起守护生命尊严。在第27个世界阿尔茨海默病日（9月21日）来临之际，本刊回顾200多年来发现阿尔茨海默病、探索其致病机理所走过的路程，希望更多人了解它，熟悉它，不再惧怕它；希望汇集更多的爱心和力量，让饱受折磨的患者被温柔以待。

百年沉浮，折戟再战。追捕“岁月神偷”，我们依然在路上。

本刊编辑部

C O N T E N T S

2020年10月25日出版 第05期
www.science-weekly.cn



现状纵览

- 06 可怕的“记忆杀手”
- 09 这些名人，曾与阿尔茨海默病共度晚年
- 11 我不是老糊涂
- 13 别再叫我“老年痴呆”
- 15 擦掉的是记忆，擦不掉的是亲情
- 20 9月21日，共同关注世界阿尔茨海默病日
- 22 图说阿尔茨海默病

溯本追源

- 27 从“疯子”到“病人”：阿尔茨海默病发现史
- 30 淀粉样蛋白是“元凶”吗？
- 33 肠道菌群学说的兴起

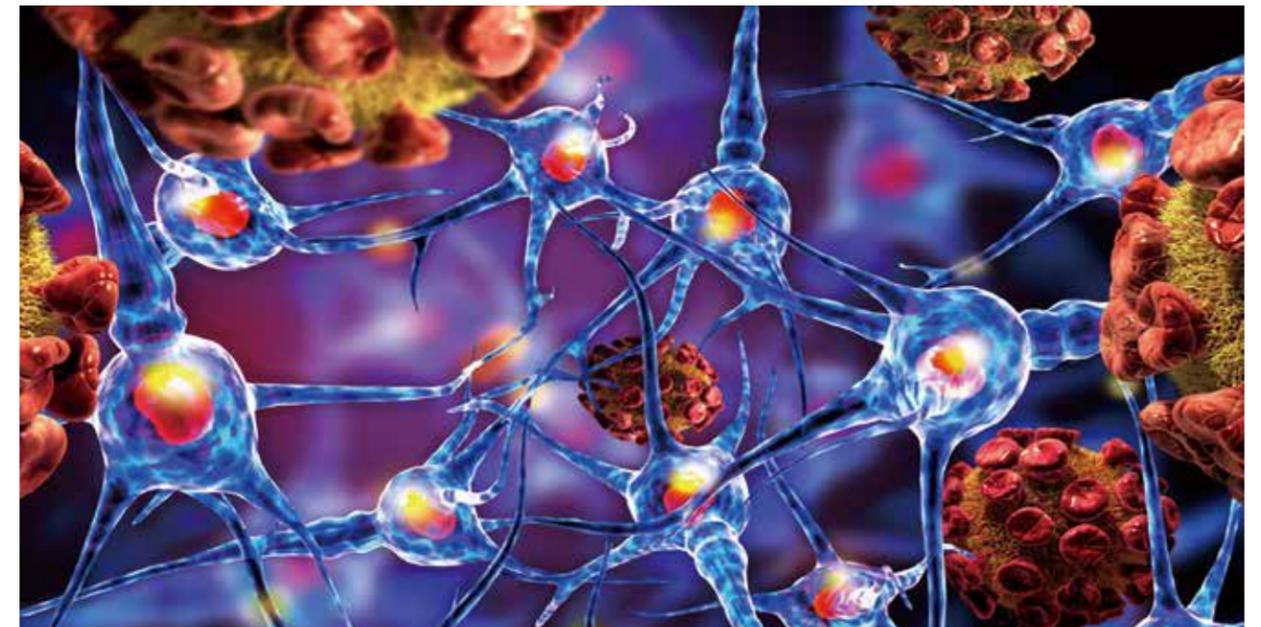
- 36 阿尔茨海默病的五大风险因素
- 39 2020 阿尔茨海默病协会国际会议：
脑肠轴理论有望促成 AD 研究新突破
- 41 阿姆斯特丹阿尔茨海默病中心主任 Philip Scheltens：
2020 阿尔茨海默病协会国际会议亮点解读

破局之道

- 44 阿尔茨海默病诊断标准的前世与今生
- 48 血液检测：让阿尔茨海默病早期诊治不再是空话
- 51 基因检测有助早期发现阿尔茨海默病吗？
- 54 AI 解锁大脑“隐秘角落”
- 57 阿尔茨海默病治疗史：“灵魂的绝症”，不绝的宣战
- 60 阿尔茨海默病的“中国处方”

C O N T E N T S

2020年10月25日出版 第05期
www.science-weekly.cn



- 62 上海交通大学医学院附属精神卫生中心主任医师
肖世富：突围临床试验“百慕大”
- 65 疫苗研发：一场对抗“岁月神偷”的持久战

他山之石

- 69 美国：与沉默“杀手”的攻坚战
- 71 德国：挣脱阿尔茨海默病的牢笼
- 73 日本：让认知障碍政策成为国家战略

远景智略

- 76 应战阿尔茨海默病：黑暗犹深 未来可期
- 79 循证预防指南：不可错过的 21 条建议

- 82 专业照护是最科学的陪伴
- 85 “入保”，没那么简单

权威声音

- 89 中国科学院院士、药物化学家陈凯先：
阿尔茨海默病研究：“整体观”的启示和探索
- 91 中国科学院院士、浙江大学医药学部主任段树民：
预防及诊治神经退行性疾病未来可期
- 93 中国科学院院士、北京大学第六医院院长陆林：
保证良好睡眠，预防阿尔茨海默病
- 95 中国科学院院士、中科院神经科学研究所所长蒲慕明：
缩短攻克脑疾病诊疗手段的进程

主管	中国科学院	E-mail	scienceweekly@stimes.cn
主办	中国科学报社	发行	010-62580707
<hr/>		E-mail	sale@stimes.cn
主编	魏刚	广告	010-62580707
<hr/>		E-mail	weekly-ad@stimes.cn
编辑部	唐琳 倪伟波 李晨阳 倪思洁 许悦 辛雨 张思玮 冯丽妃	出版许可证	京期出证字第3958号
设计	北京和润信博品牌文化传播有限公司	开户行	北京市工商行海淀支行营业部
印务	赵青	户名	中国科学报社
招聘	张赋兴	账号	0200049609046215517
发行	赵青	广告许可证	京海工商广登字20170236号
法律顾问	郝建平 北京灏礼默律师事务所	印刷	北京工商事务印刷有限公司
地址	北京市海淀区中关村南一条乙3号	每期定价	人民币20元 港币30元
邮编	100190	出版日期	逢双月25日
网址	www.science-weekly.cn	<hr/>	
编辑部	010-62580719	国内统一连续出版物号	CN11-5553/C
		国际标准连续出版物号	ISSN1671-6582



刊名由中国科学院院长白春礼题写

学术顾问

何毓琦 (数理科学)	王鸿飞 (化学)
美国工程院院士	复旦大学化学系教授
饶毅 (生物学)	金碧辉 (文献情报)
北京大学教授	中国科学院国家科学图书馆研究员
贺福初 (生物学)	周兴江 (物理学)
中国科学院院士	中国科学院物理研究所研究员
陈十一 (工程科技)	张称意 (大气科学)
中国科学院院士	中国气象局研究员

合作媒体



声明 《科学新闻》所有作品，未经许可，一律不得转载、摘编。

现状纵览

ALZHEIMER

可怕的“记忆杀手”

► 记者 李晨阳

美棠初病时，有时前言不对后语，有时则显得不通情理，性情乖僻。起初我总以为那是老年人性格上的变化，不足为怪。直到有一天，她躺在床上对我说：“去把剪刀拿来，这被子太大了，我要把它减小一点。”我方才大吃一惊：她是真的糊涂了。也是那一刹那，我心里觉得有一种几十年分离也从未有过的孤独。

——《平如美棠》

妻子毛美棠去世后，九旬老人饶平如把他们一生的爱情故事画了下来。这对乱世里的寻常夫妻，曾迫于时局分离 22 年。可在饶平如笔下，最孤独凄凉的一幅画，是在晚年相依为命时，惊觉妻子再也回不到正常思维的那一刻。

都说“老来多健忘，唯不忘相思”。然而阿尔茨海默病，却像脑海里最残忍的一块橡皮擦，擦除掉了人生终途最珍贵的记忆与情感。

忘记熟悉的词汇和地址；性情大变，从健谈变得沉默，从温厚变得乖戾；说不出话，认不出亲友和爱人；无法正常行动，最终逐渐失去自理能力……



在确诊阿尔茨海默病后，患者的平均寿命仅有 4 到 8 年。这种“温和的绝症”，已成为仅次于心脏病、肿瘤和中风的老年人“第四大杀手”。

行走在消逝中

范老师是个科学家，家里的奖杯奖章多得数不清。到后来，他就真的“数不清”了。去看医生，医生给他出了一串算术题：100 减 7 等于几，再减 7 等于几，再减 7 等于几。范老师只算出了 100 减 7。

他开始“找茬”跟老伴吵架，有几次是为了一笔理财没有听他的

买，但 4 年前这笔钱就已经到期，连本带利回到卡上了。他还生儿子的气，干嘛不让他吃京天红的炸糕？体检单子上的空腹血糖，已经是一个他无法理解的数字。

同事老常来看他，他握住人家的手告状：“他们说 I 变成一个坏人了！”老常是神经生物学家，他叹口气，不用听家属的抱怨，他也知道范老师是如何变“坏”的，日后还将怎样“坏”下去。

2 年后，范老师的爱人告诉老常，范老师不再吵架了，支撑他发脾气的那些记忆，什么理财啊炸糕啊，也不见了。

一直到 80 岁，乔丽英还是位爱

漂亮爱干净的老太太。但 83 岁这年，她开始对家里的垃圾桶产生了浓厚兴趣。家务早不用她做了，她便热衷于给厕所垃圾和厨余垃圾做联谊，这桶的倒进那桶里，那兜的请进这兜中……直到有一天，儿媳妇从厨房垃圾袋里，翻出了那条给家里高考考生补身子的新鲜多宝鱼，终于忍不住冲她大吼起来。

乔丽英耳朵坏得比脑子还要早，她木然地看着儿媳妇扭结的面部肌肉，还有一张一合的嘴，更觉得内容丰富且不断更新代谢的垃圾桶，是让人心安愉悦的存在。

《世界阿尔茨海默病 2018 年报告》显示，全球大约每 3 秒就有一位痴呆患者，全球目前至少有 5000 万痴呆患者，预计 2050 年这个数字将达到 1.52 亿。其中，有约 60%~70% 为阿尔茨海默病患者。在中国，目前约有 1000 万阿尔茨海默

病患者，预计到 2050 年，我国的阿尔茨海默病患者将超过 4000 万人。每个数字背后，都是一条行走在消逝中的生命，也是一个泥足于困境中的家庭。

百年孤独

1901 年，德国精神科医师爱罗斯·阿尔茨海默接诊了一位 51 岁的患者——奥古斯特夫人，她的主要症状是行为异常和短期记忆缺失。对医生而言，这是一位棘手的病人，临床症状令人困扰。5 年后，奥古斯特夫人去世，阿尔茨海默把她的病历和脑组织样本送到实验室检查，发现她的脑组织中有神经原纤维缠结形成和神经炎性斑，后者也就是俗称的“老年斑”。

同年年底，阿尔茨海默在第 37 届德国西南部精神科医师会议上，

首次做了关于这种疾病的病理学和临床症状演说，奥古斯特夫人成为首例被报告的阿尔茨海默病患者。很快，这种新命名的疾病就得到了全世界科学界和医疗界的认可。

人们常常把阿尔茨海默病等同于“老年痴呆”。但严格来说，阿尔茨海默病只是老年痴呆的一种，大约占痴呆症状患者的 60%~70%。

“老年痴呆”4 个字，听起来有贬抑和不敬之嫌。但令人无奈的是，“老年”与“痴呆”，的确是这种疾病最显著的两大特征。作为一种神经退行性疾病，阿尔茨海默病与衰老的关系极其密切。有专家说：“只要你活得足够久，这种病几乎难以避免”。而神经系统遭受的不可逆损伤，会给患者的认知行为能力造成毁灭性的打击。

更令人沮丧的是，阿尔茨海默病，无论从病因还是机制来看，都



是一种太过复杂神秘的疾病。

迄今为止，该病的致病因素及假说至少有 30 余种。遗传、性别、外伤、生活状态、教育水平、疾病感染等，都可能影响到阿尔茨海默病的发生和发展。

从首例阿尔茨海默病报告至今，将近 120 年过去了，其间有无数科学家、医学家、社会学家执矛冲向这一“风车巨人”，但往往是胜少败多。

直至今日，世界上只有 5 种获得美国 FDA 批准的阿尔茨海默病用药，但这些药物都只是对症治疗，没有一种能够阻止或者延缓阿尔茨海默病病情的进展。与此同时，这些药物的副作用也不容忽视。

即便如此，这些药物依然是凤毛麟角的幸运儿。在 1998~2017 年间，全球已有 146 个阿尔茨海默病药物在临床中遭遇失败，这还不包括尚未进入临床试验的药物。每 37 种进入临床的药物中只有 1 种能获得成功，也就是说临床成功率仅为 2.7%。

2019 年底，国产新药“九期一®”正式上市，打破了阿尔茨海默病 17 年无新药上市的沉寂，也引起了全社会的广泛关注。与已有的阿尔茨海默病药物不同，“九期一®”的主要作用机理是通过肠道菌群和相关神经炎症的影响来缓解症状。

在治疗领域举步维艰的同时，诊断领域则取得了较为显著的进步。与早期诊断标准相比，2011 年更新的美国阿尔茨海默病诊断标准开始将阿尔茨海默病视为一个包括轻度

认知损害在内的连续疾病过程，同时革命性地将磁共振（MRI）、正电子发射体层摄影（PET）以及脑脊液检测生物标志物纳入到诊断标准中。近年来，老年斑示踪剂、tau 蛋白 PET 扫描等更加先进的技术，也逐渐进入临床应用。

但即便如此，阿尔茨海默病的诊断依然是一个国际难题。面对这种与大脑和意识纠葛不清的复杂疾病，人类的知识、想象和力量，都依然表现出巨大的局限。

全社会的战役

阿尔茨海默病，远不仅仅是个人的痛苦。它给家庭和社会带来的影响，还要更为深远。

预计到 2030 年，我国阿尔茨海默病造成的经济社会负担将达到 2.54 万亿美元（折合人民币约 17 万亿元）。在阿尔茨海默病的经济代价中，门诊费、住院费等直接医疗费用仅占 3 成，其余多是非直接医疗费用，包括就医产生的交通住宿费、家庭正规护理费以及照护者的精神痛苦和意外受伤等。

根据相关报道，欧美地区曾有一项研究显示，轻度阿尔茨海默病患者需要一个人专门照料，中度时需要 2~3 个人照料，重度时则需要 6~7 个人照料。

65 岁及以上阿尔茨海默病患者的预期寿命通常在诊断后 4 至 8 年不等，而有些人的预期寿命长达 20 年。漫长岁月里，疾病不仅逐渐蚕食着患者与现实世界的联系，也在

缓慢地将其主要照顾者，乃至整个家庭拖入孤独、伤痛、绝望的深渊。

现实生活中，很多阿尔茨海默病患者的主要照顾者就是同样年迈的老伴。不论病人还是照顾者，都同时还要承受与高龄相伴的听力视力下降、腰椎间盘突出、膝关节损伤、心脑血管疾病等。即便是有子女或保姆照料患者的家庭，也面临着家庭成员不得不辞职，或是保姆费用高昂等困境。

除了直观可见的经济损失和生活负担，照顾者的心理健康问题也暗潮涌动。当曾经熟悉的亲人渐渐忘记自己、无法自控地大发脾气、一步步失去自理能力时，照顾者承受的压力、疲惫、哀伤、忧虑、委屈等，都是常人无法想象的。

随着中国进入老龄化社会，阿尔茨海默病给个人、家庭、社会带来的种种伤痛，将不可避免地愈发凸显。

过去 100 多年间，人类用以对抗这种疾病的武器，其实寥寥无几。但近年来生命科学和生物医学的迅猛发展，也让人们一再看到影影绰绰的曙光。早期诊断的完善、新药研发的突破、有望逆转神经退行的干细胞再生医学等正在路上……未来人类与阿尔茨海默病的战争，想必会呈现出一番崭新的局面。

这个可怕的记忆杀手，这个偷走爱、欢乐和美好岁月的病魔，我们有可能战胜它吗？

唯一的希望，或许就在人类不断进益的智慧之中。■

（责编：倪伟波）

这些名人，曾与阿尔茨海默病共度晚年

► 记者 胡璇子



罗纳德·里根（Ronald Wilson Reagan，第 40 任美国总统）

1994 年，在每年例行的身体检查后，83 岁的美国前总统罗纳德·里根被告知罹患阿尔茨海默病。

1989 年 7 月，里根从马背上跌落。当年 9 月，他进行了脑积液清除手术。阿尔茨海默病目前发病机制尚不明确，但脑部的创伤可能影响该病发展，医生推测里根的情况就是如此。

1994 年 11 月 5 日，里根和夫人决定以公开信的方式向公众告知病情：“在敞开心扉的同时，我们希望提高人们对这种疾病的认识，也许它会鼓励人们更清楚地了解受该疾病影响的个人和家庭。”

1995 年 10 月，里根和夫人成立了罗纳德和南希里根研究所。该研究所致力于研究阿尔茨海默病，寻

找预防和治疗方法。里根夫妇还加入了美国阿尔茨海默病协会，支持筹款活动，提高人们对这种疾病的认识。

据媒体报道，在生命的最后时光中，里根“不能行走和说话，也很少醒来，近乎植物人”。2004 年，在与阿尔茨海默病斗争 10 年后，里根逝世。

2015 年，美国亚利桑那大学的科学家进行了一项对比研究，从里根的 46 场新闻发布会的发言模式中，他们发现，里根常常重复使用某个单词以及使用口语虚词和没有特定含义的名词，认为其早在任期内就已有阿尔茨海默病早期症状。但罗纳德·里根总统基金会对此予以否认。

有评价认为，里根为人类留下的最大遗产之一，就是引起了全世界对阿尔茨海默病的关注。



玛格丽特·撒切尔（Margaret Hilda Thatcher，第 49 任英国首相）

英国第一位女首相玛格丽特·撒切尔也在其晚年出现了记忆严重衰退的症状。

其女儿卡罗尔·撒切尔在 2008 年出版的回忆录中透露，自 2000 年之后，撒切尔逐渐失忆。

卡罗尔写道，“以前，一件事你不必对她说两次……而现在，她开始一遍又一遍地问同样的问题，而自己却没有意识到。”

“因为失忆，她已经不怎么读书了……当她读到一个句子的末尾时，已经不记得句子的开头了。”

撒切尔的丈夫在 2003 年去世，但撒切尔经常认为丈夫还活着。“我不得不一次次地告诉她这个坏消息。”卡罗尔说。

当撒切尔终于意识到丈夫已离世，她会悲伤地望着女儿，然后问道，“我们都还在吗？”

据媒体报道，撒切尔在晚年身体状况不佳，除患有严重的阿尔茨海默病外，还经历了几次轻微中风。



加西亚·马尔克斯 (Gabriel García Márquez, 1982 年诺贝尔文学奖得主)

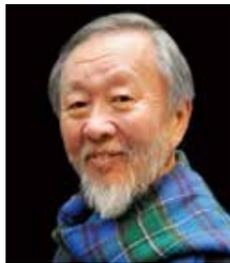
哥伦比亚作家加西亚·马尔克斯也在晚年深陷失忆的“孤独”之中。

2012 年，马尔克斯的弟弟海梅向媒体透露，马尔克斯的记忆“出现困难”，正“饱受痛苦”。

海梅说，其家族有阿尔茨海默病史，他们的母亲和另

一个弟弟都患有此病。1999 年，72 岁的马尔克斯罹患淋巴瘤，开始出现阿尔茨海默病的症状，而抗癌化疗等加速了他记忆的衰退。2005 年，这位文学巨匠在人生中第一次“没有写下一行字”。

据悉，晚年的马尔克斯有时会不记得朋友、忘记什么时间进餐，不记得自己写过《百年孤独》，但偶尔又能记起很久之前的往事。



高锟 (2009 年诺贝尔物理学奖得主)

2009 年，“光纤之父”高锟获得诺贝尔物理学奖。然而，由于罹患阿尔茨海默病，当时 76 岁的他已无法组织完整的句子来发表获奖感言。诺贝尔奖颁奖礼也为他作出特别安排，由颁奖者走到其座位旁颁奖。

2010 年 9 月 21 日，高锟与妻子黄美芸成立了针对阿尔茨海默病的慈善基金，旨在为患者、家属和护理人员提供协助，提高护理水平，同时加深人们对疾病的认知。

面对疾病，高锟在药物之外，还积极采取了其他的非药物治疗。

他在专业机构进行智力和身体方面的训练，例如

打网球、乒乓球、散步等。黄美芸和他们的朋友也尝试聚会、谈话等各种方法，帮助维持其认知能力。

2013 年 11 月起，高锟开始画画，用艺术疗法来辅助治疗。据画班导师回忆，由于认知障碍，高锟容易忘记握笔技巧，所以第一堂课的作品是空白画布。不过，一个月后，他就可以用画笔接触画布。由于手部活动受限，高锟大部分画作都集中在左下角，画风独具一格。

据报道，画画不仅有助于其手部协调，也减少了他因患病而偶发的狂躁情绪。2015 年，《高锟教授画作集》出版，同时个人巡回画展在香港多处举办。

2018 年 9 月 23 日，在与阿尔茨海默病抗争十余年后，高锟逝世。



法兰西斯·艾伦 (Frances E. Allen, 图灵奖首位女性获奖者)

2020 年 8 月 4 日，计算机科学家、图灵奖首位女性获奖者法兰西斯·艾伦逝世，享年 88 岁。她是编译器优化领域的先驱，为 IBM 公司工作了 45 年，是首位女性 IBM 院士。

退休后，艾伦长居于纽约克罗顿的小镇。据媒体

报道，艾伦晚年罹患阿尔茨海默病和帕金森病。艾伦的侄子 Ryan McKee 透露，她最终因阿尔茨海默病并发症而逝世。

生命的最后时光，她在纽约一家护理机构度过。该机构专门针对阿尔茨海默病患者等有记忆衰退症状的人提供专业护理和有针对性的训练。

我不是老糊涂

► 徐竟然

提到阿尔茨海默病，很多人并不陌生。电视剧《都挺好》里“作天作地”，气得人牙痒痒的苏大强，就是一位“阿尔茨海默病”患者。剧情设置中，这个平日里精明无比，讲究吃西餐喝手磨咖啡，连一根糖葫芦都要记账的老头子渐渐变得记忆力奇差，搞不清日期与时间，暴躁易怒还常常迷路。

而这些都是阿尔茨海默病患者的常见症状。不过，虽然直观地展

现了阿尔茨海默病患者们的病症表现及其可能带来的种种窘遇，但为利于戏剧化表达，一系列影视剧中雷同的桥段也为观众们构建了一种“人老了就健忘，健忘就是阿尔茨海默病”的刻板印象。

一些人对着号入座“我开始忘事了，我是不是患上阿尔茨海默病了？”，还有一些人觉得“人老了都会有，阿尔茨海默病是正常的，这不是病”。

即使“看起来很像”，但阿尔茨海默病与人体的正常生理性衰老并不相同。

“我”不是老糊涂

2019 年发表于《柳叶刀·神经病学》杂志的一项针对中国人群的研究显示，中国 60 岁及以上的痴呆患者有 1000 万至 1100 万人，其中超过 60% 的痴呆患者为阿尔茨海默



病患者,且患病人数还在不断增加。预计到 2050 年,我国的阿尔茨海默病患者将超过 4000 万人,患病形势不容乐观。

不过,这并不是所有病人都患上的疾病。

有研究表明,导致这种病的危险因素有家族遗传,头部外伤、甲状腺病等其他疾病诱发,饮食习惯,如经常使用铝制餐具或接触某种金属较多等。

另外值得注意的是,阿尔茨海默病具有年龄相关性,多发于 65 岁以上人群。年龄越大,患阿尔茨海默病的风险越高,这也是阿尔茨海默病容易与生理性衰老混淆之处。在英国,阿尔茨海默病位居 65 岁以上人群死亡原因的第 6 位,而在美国位居第 5 位,且女性的发病率高于男性 1.5~3 倍。

不过,目前阿尔茨海默病也有年轻化趋势,一般公认的发病年龄已由原来的 65 岁提前到了 55 岁,整整早了 10 年。

“我”真的病了

“人们对阿尔茨海默病的误解在于不把它当疾病看待”。阿尔茨海默病协会会员安吉拉·盖革表示。甚至《2019 年世界阿尔茨海默病报告:对痴呆症的态度》调查显示,全球几乎 62% 的医疗保健提供者认

为痴呆是正常衰老的一部分。

实际上,阿尔茨海默病患者的神经元衰退过程与人正常老化时的衰退过程并不一样。作为一种神经退行性疾病,β 淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经纤维缠结是阿尔茨海默病的典型病理现象。

疾病导致患者大脑神经元工作效率降低,因无法与其他神经元连接和交流而死亡。由此造成的伤害蔓延到负责形成近期记忆的海马体,也使得患者的记忆仿佛被一块无形的橡皮擦反复擦拭。这种疾病将缓慢带走一个人的认知、思考、行动能力,他们的记忆将变得越来越模糊,可能会忘记自己叫什么,家住何处,甚至连亲人、爱人都会忘记。当海马体神经元死亡时,大脑也会萎缩。因此在阿尔茨海默病的最后一个阶段,患者大脑会明显变小。

“我”需要治疗

在病症的具体表现上,美国阿尔茨海默病协会网站曾总结了阿尔茨海默病 10 个早期迹象:记忆力丧失,影响生活;计划、解决问题能力受损;完成原本熟悉的任务时出现困难;无法感知时间与地点;视觉异常,理解图像、空间联系出现障碍;在倾听或加入对话时会有

困难,表达用词时出现障碍;把东西放错地方,记不起放在哪里;判断力下降;变得不爱社交,对原来的兴趣爱好无感;以及变得困惑、多疑、抑郁、担心或焦虑,情绪或个性出现变化。

正常的生理性衰老或许也会出现以上现象,但更多是偶然性的,短期的,可恢复的。不过对阿尔茨海默病来说,从第一次发现它迄今的 100 多年里,人类依然没有找到治愈良方。就像气球破了一个洞,阿尔茨海默病患者的生活劲头是一点点消散的。

目前,关于它究竟是如何导致记忆丧失及其他思维和行为问题的深层次机理也尚不明确,阿尔茨海默病还无法治愈。它造就的病理改变也无法逆转,仅有一些药物可以减轻症状和延缓病情,让患者过得更好。阿尔茨海默病随着时间的推移病情逐渐加重,病程长达 10~20 年。现在,它已经成为我国第五大死因,曾有子女如此描述家中患病的老人——“生命在死亡和活着之间徘徊”。

也正因如此,早期采取预防措施以及正确识别阿尔茨海默病,在患病初期及早就诊,遵循医嘱积极治疗成为抗击阿尔茨海默病的关键。毕竟,面对是解决的第一步。■

(责编:倪伟波)

别再叫我“老年痴呆”

► 见习记者 辛雨 ■ 徐竟然



每 3 秒钟,全球就有一位阿尔茨海默病患者产生。1906 年,德国精神病学家和病理学家爱罗斯·阿尔茨海默首次发现并以他的名字命名了这种疾病。或许是因为读起来太拗口,在民间,阿尔茨海默病还有一个更通俗的称呼——老年痴呆症。

这是个看似“精准”的别称,“老年”二字——拎出来阿尔茨海默病高发人群的年龄特点,“痴呆”二字又归纳总结了阿尔茨海默病患者的种种临床表现。但现实中,阿尔茨海默病究竟是不是老年痴呆呢?在简单直接的背后,“老

年痴呆”的称谓又是否牺牲了对病患应有的尊重?

称为“老年痴呆”并不科学

阿尔茨海默病的病情发展分多个阶段,在阿尔茨海默病的临床前期时,患者体内可能已经发生病理改变,但未表现出临床症状。“该时期患者记忆很好,没有其他症状,但病理改变已经发生。如果不进行干预治疗,随着病情发展,后期会逐渐出现症状,演变为轻度认知损害,3 至 7 年后导致痴呆。”

北京协和医院神经内科学教授、国际阿尔茨海默病协会中国分会副主席张振馨告诉记者,从疾病发展的角度来看,阿尔茨海默病并不适合称为老年痴呆。

因此,极早期诊断显得尤为重要。在现有的医学条件下,如果实现阿尔茨海默病患者的早期诊断,便有可能对患者进行干预治疗,患者也能长时间维持高质量的生活。

张振馨表示,目前,已有早期诊断阿尔茨海默病的有效方法。张振馨团队通过对全国 5000 多人进行社区流调发现,阿尔茨海默

病早期生物标志物筛查、量表初诊断、影像学检查和脑脊液检测阿尔茨海默病的核心生物标志物、高危基因检测等方法可以早在发病前明确诊断，从而实现早期干预。

“从这个角度来看，有的阿尔茨海默病患者没有发展到出现痴呆症状的阶段，为什么要称之为痴呆？”张振馨认为，将阿尔茨海默病称为老年痴呆，并不科学。

不称呼“老年痴呆”也是一种尊重

在张振馨看来，用通俗的方式称呼疾病，对疾病的预防和治疗都是不利的。

虽然在记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍等方面有诸多相似，但在展现程度与内在机理上，阿尔茨海默病并不同于正常衰老。将阿

尔茨海默病称为“老年痴呆”，反而会加强公众对这种疾病的普适性印象，从而混淆阿尔茨海默病与正常衰老的界限，妨碍人们正视疾病，及时就医，更为病患及病患家属增添了无形的压力。

毕竟在任何文化语境下，“痴呆”甚至都不能算作一个中性词。患者和家属的病耻感，已经成为阿尔茨海默病诊疗的一大障碍。《2019世界阿尔茨海默病报告》调查显示：在东南亚，63%患有痴呆症的受访者表示，他们的痴呆症症状被人取笑；在非洲，67%患有痴呆症的受访者表示，他们的痴呆症症状被人取笑。

因为“老年痴呆”的名头，阿尔茨海默病让人避之不及，似乎沾上就意味着受到侮辱。中国阿尔茨海默病协会名誉主席、北京大学第一医院神经内科主任医师王

荫华曾在采访中提到，当她告诉患者家属，患者为阿尔茨海默病中度，家属却拍起了桌子：“你是什么大夫，我们明明是来看别的病的。”

患者家属情绪的失控往往就是病耻感爆发的体现，这种爆发小则会引起争吵，大则容易引发医患事故，为社会稳定留下隐患。

如果患者因为病耻感，在早期拒绝就医，极有可能会错过控制病情的黄金时期，引发更严重的健康问题，造成阿尔茨海默病“高患病率、低就诊率、低诊断率和低治疗率”。

张振馨坦言，有个别前来咨询就诊的阿尔茨海默病患者或家属，有时会把疾病通俗地称为老年痴呆。此时，她会马上做出解释并纠正。对此，她呼吁，应该用科学的名称来称呼疾病。

“国外对疾病的命名采用科学名称，没有俗称。我们在对疾病有一定认知后，不能只从临床症状而对疾病产生片面认知。”

张振馨认为，随着科学的不断发展，人们对疾病的认知越来越明确，因此应从科学角度认识疾病，明确病因，科学对待才能精准治疗。

对于“阿尔茨海默病”，我们不妨直呼其名，正如2019年世界阿尔茨海默病日主题——从容面对，不再回避。■

（责编：倪伟波）

擦掉的是记忆，擦不掉的是亲情

► 记者 张思玮

阿尔茨海默病就像在人脑中放了一块橡皮擦，一点点抹去患者过往几十年的记忆，让患者“孤零零”地走向人生的终点。

然而，面对这种潜伏的“记忆杀手”，仍有2/3的患者和家属认为，这只是正常衰老的一部分，而不是一种神经退行性疾病，甚至有不少患者和家属会因此产生病耻感，不愿意主动就医。更有一些阿尔茨海默病患者自嘲为“三等公民”，即早上醒来等吃早饭，早饭吃完等午饭，午饭吃完等晚饭。

但这背后是，阿尔茨海默病给患者及其家庭，乃至社会带来的“无尽的伤痛”。同时，我们也能在种种伤痛背后体悟到亲情的温暖。

为此，本文通过3位阿尔茨海默病患者家属口述的方式，讲述阿尔茨海默病给他们生活带来的变化，从而让更多的人了解阿尔茨海默病，进而实现早预防、早治疗。同时，也希望社会各界能给予阿尔茨海默病患者更多关注、爱护与尊重。

“她走了，对我们双方都是一种解脱”

患者：李敏华，87岁，2019年去世。

讲述人：全林

与患者关系：姑婿

如果你只是看到了有关阿尔茨海默病的文字和视频，那你完全体会不到这种疾病给患者和家属带来的那种生不如死的感受。真的，这种感受是你无法想象到的！

退休之前，岳母是北京一家国营服装厂的职工。她和岳父一共养育了四个孩子，三个女儿和一个儿子。平日里，她就特别爱张罗事儿，不管谁家的事情，她都要说两句。当然，大家也愿意听她的意见。

岳母退休后的日子过得波澜不惊，她和岳父身体原本就比较好，两个人都有退休金，偶尔还会和我们一起出去旅游。平时，儿女们只要有时间，也会经常去看望他们，一大家子人在一起说说笑笑，其乐融融。

平淡日子的转折点发生在2016年。

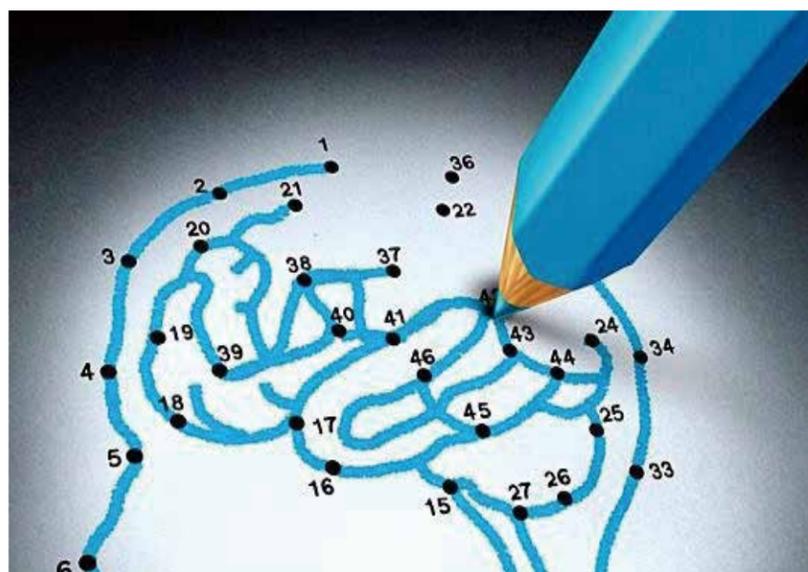
那时候，我们发现，岳母有一种特别异常的行为，就是拉窗帘。不管白天黑夜，她必须把窗帘拉上，并且不能留出一点儿缝隙让阳光透进来。有时候，还会用各种东西把窗帘顶住，免得被风吹起来。

起初，我们并不在意，也根本没有往心里去，反正不影响吃喝睡觉。

后来，拉窗帘的行为没有改变，又增添新的“毛病”。她只要见到我们，就要钱，说自己没有钱了。甚至有一次，她还和我们说，社区的一位工作人员“骗”了她30元，非要拉着我们去居委会“理论”去。

其实，她根本不缺钱，退休金都足够她和岳父的日常生活开销了。即便是这样，我们当时就觉得，她可能是有点抑郁了。

逐渐地，她的行为举止更加异常。她会经常和我们说：“儿子不给我饭吃”。我们才意识到，必须得带她去医院看看了。因为她说这句话的时候，我们刚刚吃完饭，她就执意地认为，自己没



面对这种潜伏的“记忆杀手”，仍有 2/3 的患者和家属认为，这只是正常衰老的一部分，而不是一种神经退行性疾病，甚至有不少患者和家属会因此产生病耻感，不愿意主动就医。阿尔茨海默病给患者及其家庭，乃至社会带来了“无尽的伤痛”。同时，我们也能在种种伤痛背后体悟到亲情的温暖。

有吃饭。并且，小舅子一家人对她也足够孝顺，不存在不给她饭吃的情况。

最终，在我们的各种“威逼利诱”下，她才愿意来到了医院，经过一系列检查后，岳母被确诊为阿尔茨海默病，已经是中重度。

那时候，我们一家人对于这种病，丝毫不懂。于是，每个人都上网查询，利用各种关系打听关于这种病的治疗办法，甚至还托国外的亲戚朋友去询问，最后结果还是“两手空空”。因为当时全世界根本没有任何有效的治疗手段。

就这样，我们几个子女经过商量之后，开启了“轮流值班”的模式。谁家如果遇到了特殊情况，不能按“排班表”过来伺候老太太，必须提前与其他家“换班”。

那时候，丝毫不夸张地说，她简直就像一个“疯子”。只要看到有人去家里，她就觉得别人是来和她抢房子的，并且嚷嚷着报警，还会经常“指责”我们偷了她的钱。

而最让我们“挠头”的事情是，

不管白天黑夜，她只要犯起病来，说往外跑就往外跑。我们还只能顺着她来，不然地话，她就歇斯底里地叫，说“这个不是我的家，我要去我自己的家”。白天还好点，

尤其是在夜里，根本折磨得人没办法休息。

等你搀扶着她在小区里面溜达一圈之后，再回家，她也会乖乖地跟着你回来。



天气暖和的时候，这样的行为还可以忍受。最怕是大冬天夜里，不管外面风多大，天气多么冷，她就“义无反顾”地跑，你还只能跟着。好几次，回到家里面，她没啥事，结果我们都被折腾感冒了。

打，打不得；骂，骂不得。你有啥办法？！你根本没有任何办法啊！

经过两年的“倒班”，一家人都已经被折磨得筋疲力尽，更让我们心痛的是，岳母的病情越来越严重。她连自己的闺女儿子都不认识了，有时候还叫我“三姑父”。

但是，她却对自己小时候的事情，记得一清二楚。比如，她如何从通县（现北京市通州区）来到市里的，哪位邻居曾经给过她一碗粥，服装厂的同事谁和她关系最好，谁家的红白喜事她去过……真的就是验证的那句话：眼前的事，记不住；过去的事，忘不掉。

自从岳母发病以来，她的这一切异常的行为，岳父都看在眼里，但他也心有余而力不足。

屋漏偏逢连阴雨，我们在照顾岳母的过程中，岳父因脑出血不幸于 2018 年去世。岳父的离世，岳母没有一点点伤悲，甚至看到我们一大家子人处理岳父后事时，还会反问我们，都来她的家里干什么？

送走了岳父后，我们都觉得被“掏空”了，甚至都有些崩溃。经过集体商量后，我们一致决定



将岳母送到养老院。当然，即便是她被送到养老院，我们依然是坚持“轮流值班”，每天都会有子女过去照看她。

刚开始到养老院的时候，岳母特别狂躁，经常打人，并且她还抓住一切机会“逃跑”。养老院的工作人员几次与我们谈话，让我们“领”回家。最后，双方协商的结果是，给岳母安排在一个单间，并且当家人不陪在她身边的时候，允许养老院将其限制在床上或者轮椅上。

后来，岳母的身体状况越来越差，我们照顾她的时候，几乎没有任何语言交流，她只会睁开眼睛看看你。

临走前的一周，她已经不吃不喝了，可以用“骨瘦如柴”来形容。

送走了岳母，全家人围坐在一起吃饭，都默不作声。小舅子突然站起来说了一句话，令我印象特别深刻。他说，“妈走了，这对于她是一种解脱，对于咱们也是一种解脱。”

“这个病，比癌症更可怕！”

患者：付强，66 岁

讲述人：马爱芬

与患者关系：夫妻

我想，如果没有得阿尔茨海默病的话，他依然会每天开心地去钓鱼，我依然按部就班地看着外孙，女儿女婿依然有条不紊地忙着工作，日子过得还算滋润。

但是人世间不可能有那么多如果。

在他钓鱼后找不到回家的路，我就觉得这一定有问题，最后不出所料，他被确诊为阿尔茨海默病。

其实，早在他快退休的时候，就有了一些“蛛丝马迹”，当时我们就以为是老了，记性不好了。比如，有时候，哪怕是周末，他也要早早起床洗漱，准备去单位上班，任凭我们怎么说，他必须

亲自到了单位，看没有其他同事之后，才能回家。

后来，家人不放心，还没有等到退休，就提前给他办理了内退。

刚退休的时候，女儿担心他平时无聊，就给他买了钓鱼的工具，让他去离家不远的湖边钓鱼玩。每天哪怕钓到一两条小鱼，他都高兴得不行。女婿还开玩笑地说，等他钓到了大鱼，一定亲自下厨做个红烧鱼。

6月15日，这个日子我一辈子都不会忘记。

那天，正好是个周末，女儿女婿考虑我平时带孩子比较累，一早就带着孩子出去了。老伴儿依然去钓鱼，我也难得忙里偷闲，休息休息。收拾完房间，我就在屋里看看电视，还出去买了一趟菜。

平时，老伴儿钓鱼也都带着午饭，然后下午四五点左右再回家。那天，我还特意打电话问他，中午回来吃饭么？他说，不回去了。

可一直到下午六点，他依然没有回来，我就又打电话给他，结果还关机了！我起初并没有着急，就出门去湖边找他。结果，到那里之后，他的几个钓友说，他早就回去了。

一听到这个，我马上就着急了，赶紧给女儿女婿打电话。于是，我们一家人开始四处寻找，还发动了周围的朋友一起寻找，女婿还报了警。

最后，还是派出所打来电话，说是在家附近的市场里，有人发



现了他，送到了派出所。等我们见到他的时候，已经是晚上八点了。看着他一个人傻傻地坐在那里，我一下子就哭出来了，问他怎么不回家。他居然还笑。

自那以后，我们再也没有让他单独出过门。过去，我和外孙一起睡，他自己睡另外一间屋子。现在我每天晚上都和他在一起。

最近一年，我发现他的记忆越来越不行了。半夜起来，说上厕所，结果等他起来之后，居然喝水呢！他经常半夜醒来，和我唠叨小时候在哪里读书，哪个老师喜欢他，可等你问他晚上吃了什么饭，他都不记得了。

白天带外孙，还得看着他，晚上也休息不好，我的情绪越来越不好，经常因为一点鸡毛蒜皮的小事，就大发雷霆。后来女儿找了一个保姆专门照顾外孙，让我和老伴儿回老家，休息休息。

怎么可能休息呢？！看孩子，累，至少有个规律，你能掌控。而你看着他，有处处操不完的心，要么趁我不注意，开门溜走；要么刚吃完饭，一会儿又拿着碗筷在餐桌上嚷嚷着饿；要么把我刚洗完的衣服，又扔到了洗衣机里面。

生气，根本没有用，因为他完全不知道自己做了什么！

打他，更是没有用，因为他根本不了解你为啥这么做！

人家都说癌症可怕，要我说，这个病，比癌症更可怕。癌症患者好歹能和你交流，阿尔茨海默病的患者不仅没有一点交流，还会给你制造各种麻烦，气得你都犯心脏病。

哎！毕竟夫妻一场，四十多年的感情。我就盼着，他能走在我的前面，不然要是我先走了，谁去照顾他啊！女儿女婿在外面拼

搏奋斗也不容易，我也不想给他们添麻烦！

“看不到头，只会越来越严重”

患者：高桂枝，70岁

讲述人：温若婉

与患者关系：婆媳

婆婆是2018年确诊为阿尔茨海默病的。

公公在我老公20岁的时候就去世了，大姐姐前年因乳腺癌也离开了我们。

不知道是不是因为大姐姐的离开刺激了婆婆。不过，的确从那时候开始，婆婆就变得古怪起来，经常说一些让你哭笑不得，甚至毛骨悚然的话。

“你们为什么要害我？”

“你们肯定在饭菜里下了毒药！”

“小芳（我大姐姐的小名字）昨天来咱们家了。”

……

不过，老公爱吃糖醋排骨的事情，她却记得很清楚。

遇到情绪比较好的时候，她会和我讲，老公刚出生的时候很瘦小，她奶水不足，处处找偏方下奶，会把猪油混着豆浆一起喝。还会提到，大姐姐年轻的时候，长得漂亮，很多人都来家里探亲。

毕竟，我和老公都需要上班，我们就雇佣了保姆来专门照顾婆婆。到目前为止，已经换了8个保姆。

就拿婆婆上厕所的事情来说，她通常两三个小时，就需要去厕所小便。等你估摸她应该去厕所了，她死活不去，坚持说自己没有，等你刚走，尿就顺着裤腿流了出来。更可气的是，她上厕所大便后，基本不擦，提起裤子直接就走。所以，我给她买内裤都

是一箱一箱的。

现在的保姆是老公远房的一个表姐，我觉得，如果不沾亲带故的人，根本没有人愿意伺候一个阿尔茨海默病患者。表姐人很老实，对婆婆也很有耐心，但是难免也有情绪的时候。我只能平时多安抚一下，每个月工资也会多给一些。因为我知道，如果表姐走了，找不到合适的人来伺候婆婆了。

另外，我还特意从网上购买了“防老人丢失的手环”。即便这样，只要婆婆出门，我们都是手不离开地牵着她。

有时候，我招呼她，妈妈，她都不高兴，非要说我是她的妈妈，老公是她的爸爸。你要是不答应，她还和你耍气呢？！

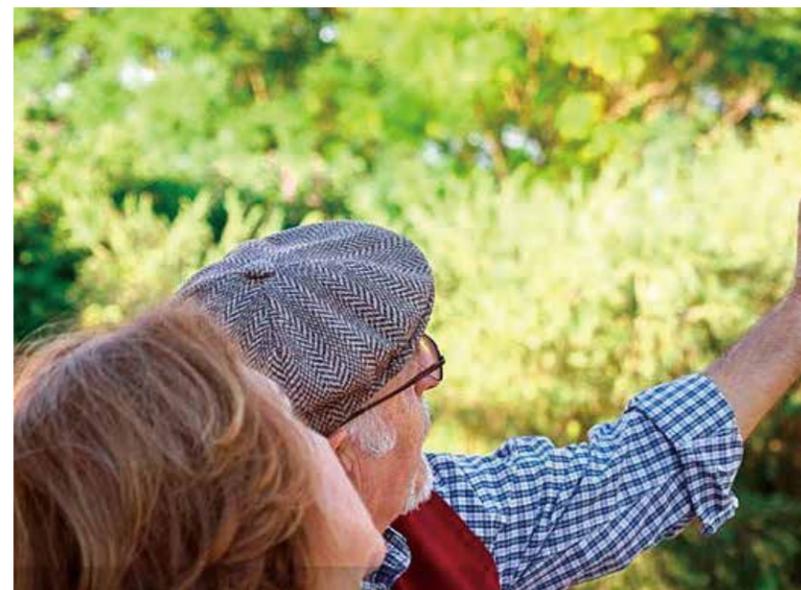
你问我烦不烦、累不累？我肯定烦、肯定累，甚至还崩溃过，不敢和老公说，只能和闺蜜哭诉。因为这个病看不到头，并且只会越来越严重，但是我时常告诉自己一定要耐心。

婆婆这一生也不容易，早年丧夫、老年丧女，不惜一切地供老公读书。如今正是我们晚辈付出的时候，并且我和老公非常相爱，也有责任去照顾好我们共同的妈妈。

岁月总会在不经意间流逝，我们每个人也会逐渐老去。希望等我老的时候，这个病能有办法治疗了。■

（应采访对象要求，本文均为化名）

（责编：倪伟波）



9月21日, 共同关注世界阿尔茨海默病日

► 记者 胡璇子

1994年9月21日, 国际阿尔茨海默病协会(ADI)十周年年会在英国爱丁堡召开。开幕式上, ADI和世界卫生组织共同将9月21日设立为世界阿尔茨海默病日。

2012年, ADI倡议设立世界阿尔茨海默病月, 旨在使其分布于各个国家和地区的100多个分组织有更长的时间(一个完整的9月)扩大相关活动的影响, 增加公众对疾病的了解。

《世界阿尔茨海默病2018年报

告》显示, 全球大约每3秒就有一位痴呆患者, 全球目前至少有5000万痴呆患者, 预计2050年这个数字将达到1.52亿。其中, 有约60%~70%为阿尔茨海默病患者。然而, 全球每3人中就有两人表示对相关病症知之甚少或根本不了解。这带来了患者诊断延迟、诊断率低、照顾不周等一系列问题。

因此, 世界阿尔茨海默病日和世界阿尔茨海默病月的设立, 一方面意在提醒随着全球人口老龄化, 阿尔茨

海默病已成为一个严重的健康问题, 将对各国的卫生服务系统产生重要影响; 另一方面, 旨在通过每年设置不同议题, 让公众消除偏见, 减少误解, 习得知识。ADI指出, 关于疾病的错误信息仍然是一个“全球性问题”, 需要共同行动。

每年9月, ADI会围绕阿尔茨海默病提出一个“主题”, 并制作共享有关材料。世界各地的分组织以及其他组织机构会在所在地举办形式多样的活动, 比

如和阿尔茨海默病相关的论坛、讲座、音乐会、展览等。其中, 影响较为广泛的有阿尔茨海默咖啡馆和记忆健步走活动。

阿尔茨海默咖啡馆于上世纪90年代末从荷兰发展起来。这是一个向患者、护理人员、患者家属和朋友等开放的非正式聚会场所。在这里, 患者和护理者等可以进行主题演讲, 以获得社会支持。这一模式在荷兰非常成功, 现在英国、加拿大、俄罗斯等国家也会开展阿尔

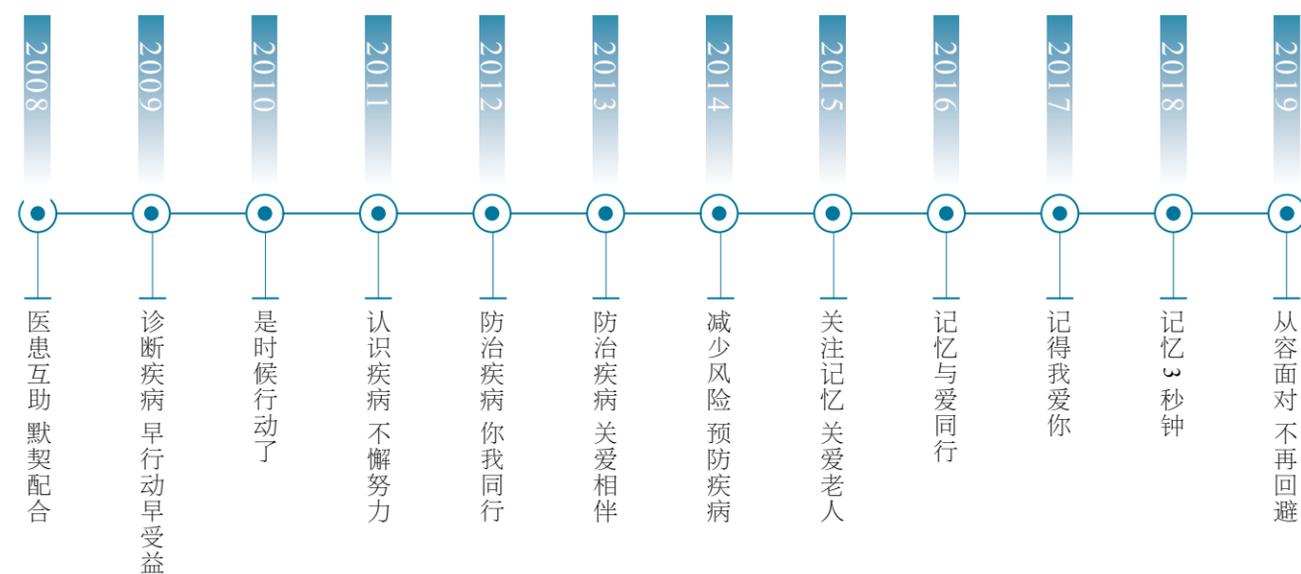
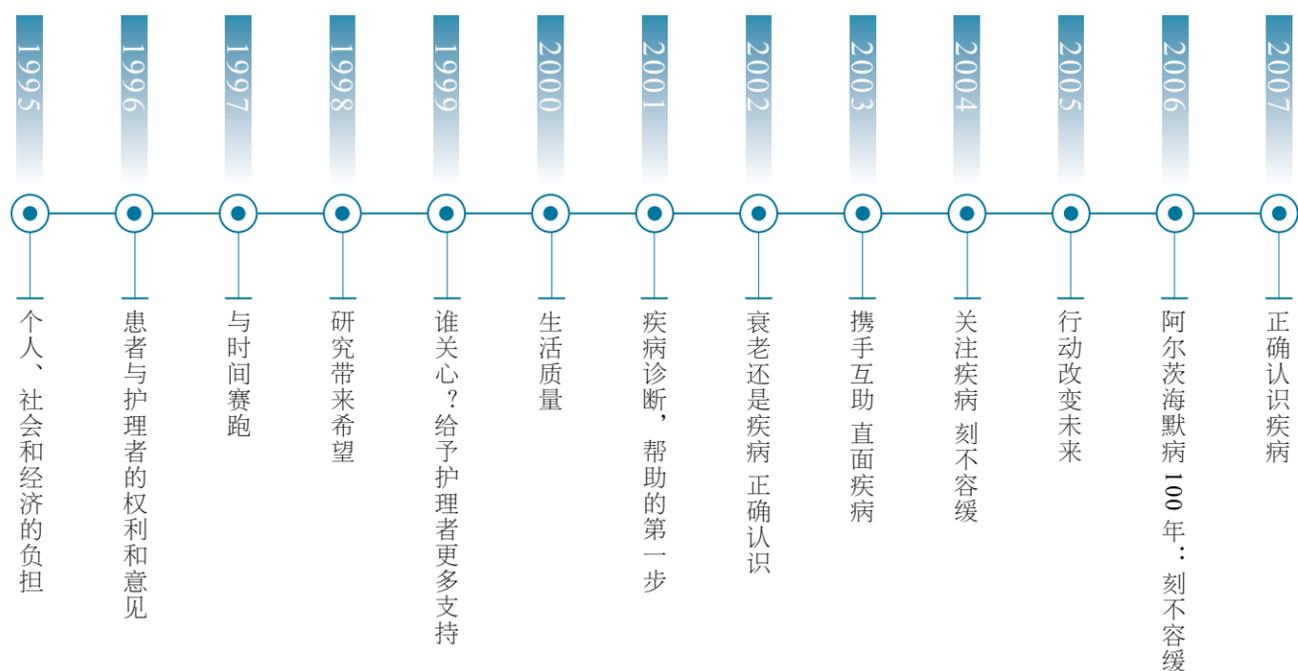
茨海默咖啡馆活动。

记忆健步走活动由美国阿尔茨海默病协会率先提出, 倡导不同年龄、不同运动能力的人都参与其中, 旨在提高人们对阿尔茨海默病的认识, 并为疾病的护理、研究等提供资金。如今, 记忆健步走活动每年在美国600多个社区举行, 极具影响力。这一活动形式被许多国家借鉴。例如, 2019年世界阿尔茨海默病月, 中国、韩国、印度、斯洛文尼亚、

保加利亚、巴西等国均举行了这一活动。

2009年, ADI在世界阿尔茨海默病日发布了第一份《世界阿尔茨海默病报告》(以下简称报告)。这份报告对疾病的全球流行情况进行了全面研究。此后, 几乎每年(除2017年)ADI都会发布一份报告, 内容涉及阿尔茨海默病的经济影响、诊断干预、科学研究以及偏见消除、社会关怀等各方面。■

(责编: 倪伟波)



图说阿尔茨海默病

张雅琦

阿尔茨海默病的临床表现

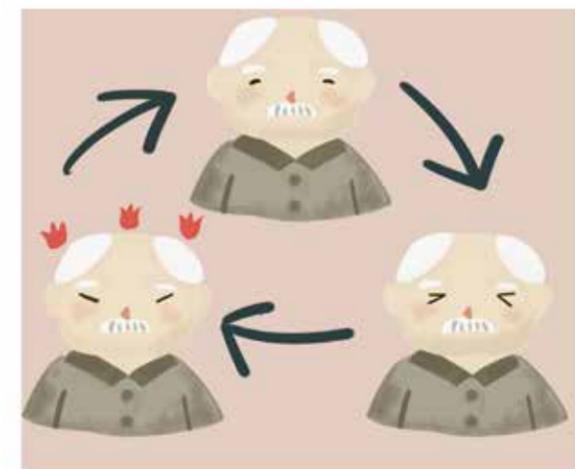
1 记忆丧失扰乱正常生活



2 理解空间关系出现障碍



3 情绪或性格的转变



4 文字阅读及理解出现障碍



5 难以完成熟悉的工作



6 理解能力减退



阿尔茨海默病与生理性衰老的区别

1 日常生活方面



2 认知能力方面



阿尔茨海默病的危险因素

早发性阿尔茨海默病患者发病年龄早于65岁，仅占6%

风险因素一：年龄和性别



风险因素二：遗传



风险因素三：生活习惯



风险因素四：代谢综合征



风险因素五：机体元素失衡

研究人员发现，铝、铜、锰、镉元素对阿尔茨海默病发病具有危险性。同时，锌、钙、铁、硒、铬元素则被认为会对人体免受阿尔茨海默病的侵袭起到保护作用。

钙 铜 铝
硒 铁 锌 镉 锰

谁会是高危人群？

高危人群一：高龄老人

阿尔茨海默病的好发年龄段是40-90岁之间，患病率会随着年龄的增加而上升。而且从65岁开始，患病率会急剧上升。



高危人群二：情绪抑郁者

适当的脑力活动、对新鲜事物的好奇心以及广泛的社交，有助于降低人们的患病风险。相反，不良的生活习惯和长期抑郁的情绪则会增加患病风险。



高危人群三：代谢综合征人群

BMI 体重指数

$$BMI = \text{kg}/\text{m}^2$$

体重指数=体重(千克)/身高(米)的平方

中年人体重指数(BMI)被认为和罹患阿尔茨海默病有关，70岁以上老年人的BMI增高，预示着阿尔茨海默病的高风险。



肥胖

高血脂

高血压

肥胖、糖尿病、高血脂、高血压等代谢综合征与阿尔茨海默病之间的关系不容小觑。有研究表明，代谢综合征患者发生阿尔茨海默病等痴呆症的风险远高于没有代谢综合征的人群。

高危人群四：有阿尔茨海默病家族病史者



家族聚集性，是研究人员注意到的阿尔茨海默病发病规律之一。

研究人员确定了多个位于染色体的阿尔茨海默病相关基因，除了位于21号染色体上的APP基因外，还有第14号染色体上的早老素-1基因，第1号染色体上的早老素-2基因，第19号染色体上的载脂蛋白基因等。

如何预防阿尔茨海默病

1. 平时预防吃点啥？

食用植物油



维生素E、C具有清除自由基、延缓衰老的作用，建议老年人多摄入富含维生素E、C的蔬菜水果，如马铃薯、番茄等，并适量食用植物油，这对预防阿尔茨海默病有一定作用。

老年人应保证B族维生素的摄入量，同时食用新鲜的绿叶蔬菜。



维生素D具有多靶点的神经系统保护作用，因此要多晒太阳并适量补充维生素D的含量。

2. 健康生活最有用



培养兴趣爱好

充足的睡眠

愉快的心情

充足的睡眠、合理的饮食、锻炼身体、愉快的心境、脑力活动和亲友间的交往，都有助于防止阿尔茨海默病的发生。

勤于用脑

努力学习新知识，加强脑力锻炼，多与身边的亲人朋友接触，培养一定的兴趣爱好，勤于用脑，对于预防老年性痴呆及精神类疾病是有帮助的。

从“疯子”到“病人”： 阿尔茨海默病发现史

► 记者 倪思洁

一个看上去很健康的人，经常忘记有没有吃过早餐，忘记了回家的路，忘记了亲人，甚至忘记了自己。他们时而暴躁易怒，时而自私多疑，时而沉默寡言，时而哭笑无常……

数百年前，这些人被咒骂为魔鬼附体的“疯子”或“巫婆”，很多还会被囚禁在暗无天日的疯人院中。

直到 200 年前，精神病学的发展和显微镜等科研手段的进步，让人们逐渐正视这种疾病，并开始寻找疾病产生的根源。

污名与人道

暴风雨中，李尔王仰天怒喊：“雨、风、雷、电，都不是我的女儿，我不责怪你们的无情；我不曾给你们国土，不曾称你们为我的孩子，你们没有顺从我的义务；所以，随你们的高兴，降下你们可怕的威力来吧，我站在这儿，只是你们的奴隶，一个可怜的、衰弱的、无力的、遭人贱视的老头子。”

莎士比亚笔下，被女儿们驱逐

的李尔王疯狂而暴躁，被后世揣测为具有阿尔茨海默病症状，也就是我们俗称的“老年痴呆”。

可怜、衰弱、无力、遭人贱视，从这一古典文学作品中，人们可以看到精神病患者当时的大致处境。

在精神病学诞生之前，包括老年痴呆症患者在内的精神病患者，不仅面临着身体上的折磨，同时也面临道德上的污名。人们将这些“疯子”囚禁在牲口棚里，有些地方还专门修建了疯人院。

直到法国医师、现代精神医学之父菲利普·皮内尔(Philippe Pinel)出现，精神病患者的境况才开始有所好转。

1785 年，皮内尔的一位患有精神疾病的朋友，在疾病发作时从精神病院逃出，最后自杀。朋友的死让皮内尔倍感震惊，他由此决心从事精神病学研究，并在一所私人精神病疗养院里谋到一个职位。或许是因为朋友之死带来的影响，皮内尔一直主张用人道主义态度对待精神病患者，并认为精神病不是魔鬼附体，而是由情绪障碍所致。

1801 年，皮内尔接诊了一位 34 岁的女性患者，与其他患者不同，这名患者存在记忆力严重减退、言语功能丧失以及不能行走等症状。这些奇怪的症状引起了皮内尔的注意。患者死亡后，皮内尔通过尸检发现，患者的脑组织中充满液体，大脑明显萎缩。之后，他在描述患者病情时，将其称为“痴呆”(demence)，现代医学中的“痴呆症”(dementia)一词由此出现。

第一个百年

在皮内尔的这次发现之后，100 年里，人们给予了痴呆症更多关注。

1817 年，皮内尔的学生埃斯基罗尔(Esquirol)出版《精神疾病》一书，对痴呆症的分类做了改进，对痴呆和智力缺陷也进行了区分。

他将痴呆症定义为“因病导致的智力丧失”，而老年痴呆是“由年龄增长引起的，是在达到极度衰老状态之前的知觉和认知能力的丧失；老年痴呆是从记忆衰退开始，尤其是近期记忆；注意力变得不集

溯本追源

中；意图不确定，行动缓慢……”

这一描述在 1998 年发表于《老年神经生物学》期刊的《痴呆和阿尔茨海默病概念化的演变：希腊罗马时期至 20 世纪 60 年代》一文中得到详细阐述，并成为精神病学史上有关老年痴呆症的经典描述，使人们对老年痴呆症的认识逐渐规范化和特定化，为老年痴呆症的后续研究奠定了基础。

1860 年，退化理论之父莫雷尔 (Morel) 发表《论精神疾病》一文，认为“出现在老年期”的“大脑重量缺失是痴呆的一个恒定特征”。

1864 年，英国医生维尔克斯 (Wilkes) 将脑部重量减少确认为脑萎缩。维尔克斯最初认为这种脑萎缩是由慢性酒精中毒和神经性梅毒引起的，此后他又发现脑萎缩是老年痴呆症的特征。

阿尔茨海默与奥古斯特

在皮内尔观察到痴呆症的整整 100 年之后，1901 年 11 月，德国法兰克福精神病院收住了一位 51 岁的女性患者。

37 岁的阿尔茨海默成了她的主治医生。阿尔茨海默出生于德国南部巴伐利亚的马尔布雷特，他在学校时就擅长理科，曾在柏林、阿斯恰芬堡、图宾根和维尔茨堡学习医学。1887 年，阿尔茨海默从德国维尔茨堡大学获得医学学位。此后，他对人类大脑皮层的研究产生了兴趣。1888 年，阿尔茨海默在法兰克福精神病院工作时，结识了德国著

名精神病学家克雷佩林，并成为克雷佩林的学生。1889 年，他们研究发现，痴呆患者中的一些人存在脑皮质初级神经节退化的问题。

“你在吃什么？”阿尔茨海默问。“菠菜。”嘴里分明嚼着肉的病人回答。

“写一个‘8’。”阿尔茨海默又说。病人一边在纸上写着自己的名字——“奥古斯特”，一边反复嘟囔：“我把自己弄丢了。”

这是阿尔茨海默跟奥古斯特的第一次对话，并被阿尔茨海默详细地记录下来。

记忆衰退，经常撒谎以掩盖一些过失行为，思绪混乱，时常激动和焦

虑、狂躁，无缘无故地哭泣，直至几乎停止进食……奥古斯特饱受折磨，最终在 1906 年因褥疮败血症死亡。

根据 1997 年发表于《柳叶刀》杂志的《奥古斯特和阿尔茨海默病》论文，阿尔茨海默在对奥古斯特进行尸检时发现：她的脑体积缩小，神经原纤维缠结，并伴有神经元细胞退化。此外，他还在奥古斯特的脑部发现了很多斑块，“分散在整个大脑皮层尤其是上层”“由一种特殊物质沉积引起的粟粒状物质的聚集”。这一发现与此前一些神经学家的发现十分相似。

1892 年，萨尔佩特里埃医院的医生布洛克和马里内斯库，曾在老



2011 年，美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会 (NIA-AA) 发布了阿尔茨海默病新的临床诊断标准，吸收了过去的临床应用经验，将阿尔茨海默病视为一个包括轻度认知损害在内的连续的疾病过程，并将生物标志物纳入到阿尔茨海默病的诊断标准中，以便尽早地对这种疾病进行识别、诊断和干预。

年癫痫患者大脑中发现了不明物质累积结成的斑块。1898 年，奥地利神经学家雷德利希在两名老年痴呆患者病例中也曾发现过与上述相似的病理特征，并将其描述为“粟粒状硬化”。

由于包括奥古斯特在内的患者均尚未步入老年，因此，这种疾病被认为是“早发性痴呆症”。

2003 年发表于《临床神经科学对话》期刊的《阿尔茨海默病的发现》论文显示，1906 年 11 月 3 日，阿尔茨海默在第 37 届德国西南精神病学会议上报告了他的发现，但并未受到关注。直到 1910 年，他的导师克雷佩林在其出版的第 8 版《精神病学手册》中以阿尔茨海默的名字为这种痴呆症命名时，“阿尔茨海默病”这一术语才因克雷佩林在精神病学领域的影响力，而正式出现于精神病学和现代医学疾病体系中。

第二个百年

1915 年 12 月，阿尔茨海默因扁桃腺炎引发的肾炎逝世，享年 51

岁。但人们对阿尔茨海默病的探索并未因此停滞。

自阿尔茨海默报告首例阿尔茨海默病患者后，全球各地发现的阿尔茨海默病患者逐渐增多。阿尔茨海默病到底是由什么引起的，依旧是全球关注的重心。

到 20 世纪 80 年代，美国陆续建立了 29 所阿尔茨海默病中心。1991 年，美国阿尔茨海默病学界报告， β 淀粉样前体蛋白 (APP) 基因突变可导致家族性阿尔茨海默病。1993 年，美国杜克大学神经内科学的科学家报告，载脂蛋白 E ϵ 4 基因是阿尔茨海默病的重要遗传性危险因素。

1995 年，加拿大多伦多大学的科学家发现了早老素 1 (PS-1) 基因突变家系。同年，位于美国西雅图市的退伍军人事务医疗中心的科学家发现了早老素 2 (PS-2) 基因突变家系。

与此同时，诊断标准也成为发现和治疗阿尔茨海默病的关键。

1984 年，美国国家神经病及语言障碍和卒中研究所—阿尔茨海默病及

相关疾病协会 (NINCDS-ADRDA) 制定并发布了关于阿尔茨海默病的临床诊断标准，成为阿尔茨海默病诊断的“金标准”。

这一诊断标准经过多次修订，至今仍在使用。不过由于该标准强调“认知功能损害程度一定要影响患者日常生活能力和社会活动功能，阿尔茨海默病的诊断才能成立”，使得临床医生很难尽早地识别和诊断出阿尔茨海默病患者。

2011 年，美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会 (NIA-AA) 发布了阿尔茨海默病新的临床诊断标准，吸收了过去的临床应用经验，将阿尔茨海默病视为一个包括轻度认知损害在内的连续的疾病过程，并将生物标志物纳入到阿尔茨海默病的诊断标准中，以便尽早地对这种疾病进行识别、诊断和干预。

时至今日，关于阿尔茨海默病的识别诊断虽已逐渐完善，但阿尔茨海默病的病根究竟何在，仍然是全球科学界争论的焦点。■

(责编：唐琳)

淀粉样蛋白是“元凶”吗？

► 记者 倪思洁

100多年前，当阿尔茨海默病研究人员仔细观察奥古斯特的脑组织切片时，他看见了许多特殊的斑块。这是在阿尔茨海默病之前和之后的研究者都看到过的现象。也正因如此，淀粉样蛋白斑块被认为是阿尔茨海默病的典型病理之一。

1984年，科学家在分析这些斑块时，分离出了β淀粉样蛋白。随着研究的深入，学界将β淀粉样蛋白与阿尔茨海默病联系起来，并普遍认为β淀粉样蛋白是导致阿尔茨海默病的“元凶”。

不过，进入21世纪后，一些研究却让这一延续了数十年的共识出现了裂痕。

早期探索：神秘的蛋白

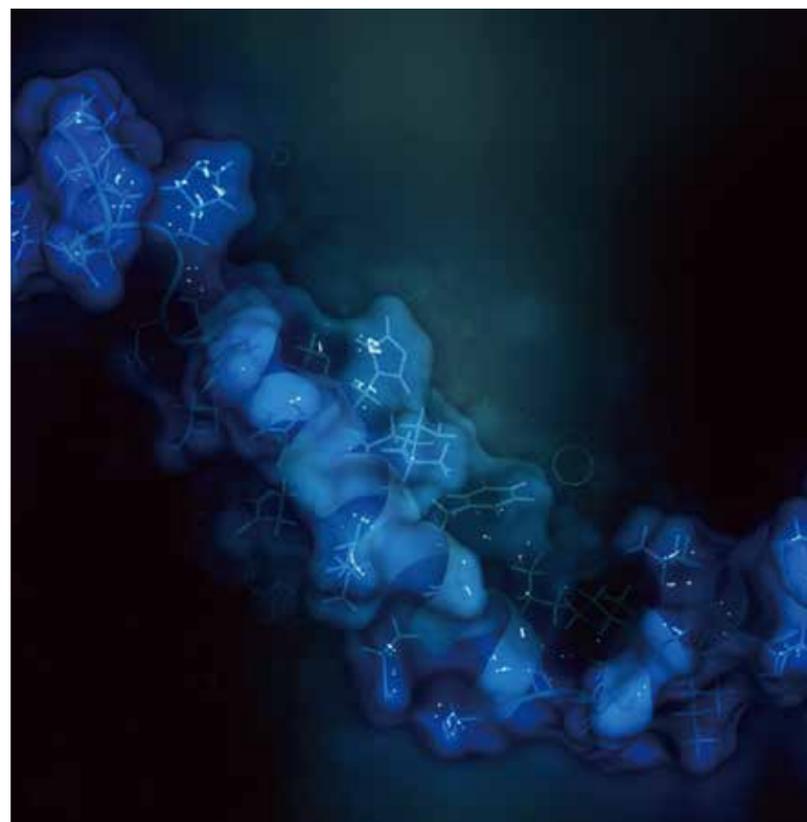
1930年，科学家迪夫里(Divry)用刚果红对阿尔茨海默病患者脑中的受损区域染色，成功使沉积在细胞外的脑部斑块着色，进而发现这些斑块的主要成分是一种嗜刚果红的淀粉样蛋白。这种淀粉样蛋白便是阿尔茨海默症患者脑部斑块的重要组成部分。

那么，这些淀粉样蛋白又是什么呢？它和阿尔茨海默病之间是否存在关联？对于这种神秘蛋白的好奇心推动着研究的深入，直到1984年，研究终于取得了突破性进展。

这一年，美国加州大学圣地亚

哥分校淀粉样蛋白研究人员乔治·格列纳(George Glenner)等人，完成了对这种蛋白的分离和测序工作。

他们报告称，发现了“一种新型的脑血管淀粉蛋白”，此蛋白由39~43个氨基酸残基组成。因这种



蛋白具有一个β片层的二级结构，因此他们将之命名为“β淀粉样蛋白”。同时，他们还提出了一个假说：存在一个位于21号染色体上的阿尔茨海默病基因。

1984年9月，苏格兰。来自世界各地的研究人员齐聚一堂，共同探讨一种折磨绵羊和山羊的疾病——瘙痒症。他们中的一些人在给羊做尸检时发现，那些得了瘙痒症的羊，大脑中存在斑状物。

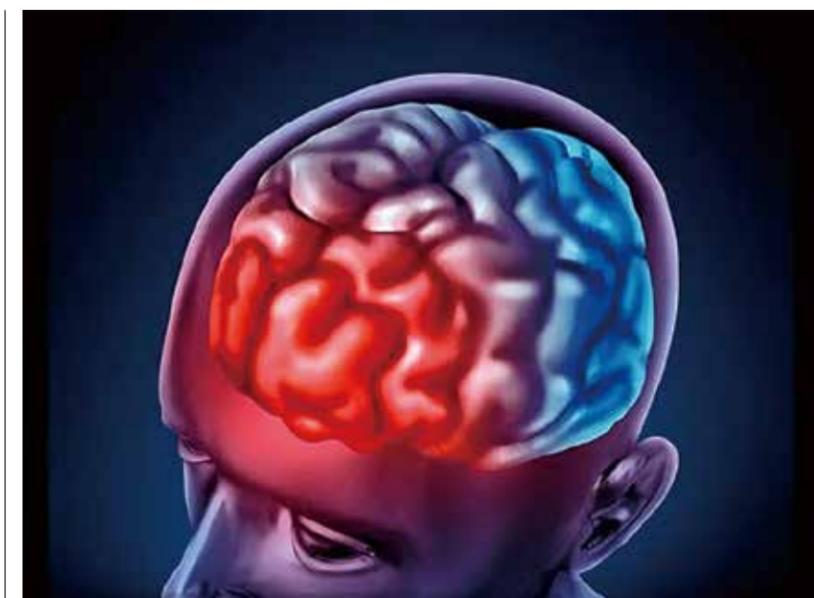
斑状物？这不由使人们联想到阿尔茨海默病患者大脑里充斥的淀粉样蛋白斑块。

会议的第一晚，研究人员在聚餐时，澳大利亚西澳大学神经病理学家科林·马斯特斯(Colin Masters)告诉德国科隆大学蛋白质测序专家康拉德·贝伊鲁瑟(Konrad Beyreuther)，他们在瘙痒症中发现的斑状物与阿尔茨海默病中的淀粉样蛋白非常相似。

阿尔茨海默病患者大脑中的蛋白与格列纳不久前发现的脑血管淀粉蛋白一样吗？它是否更类似于瘙痒症蛋白？这些问题很快引起了贝伊鲁瑟的兴趣。聚会时，马斯特斯和贝伊鲁瑟立刻决定合作开展研究，以查明这些问题的真相。

当时，马斯特斯竭尽全力纯化出了一些阿尔茨海默病淀粉样蛋白，并将样品送给远在德国的贝伊鲁瑟及其同事，而后者则从这些蛋白样品中筛选出了一种最小且稳定的蛋白，并将之命名为“A4蛋白”。

然而，通过对A4蛋白进行测序分析，他们发现这种蛋白并不是



瘙痒症蛋白，甚至跟瘙痒症蛋白毫无相似之处，它本质上其实就是格列纳分离出的β淀粉样蛋白。

尽管这一结果有些遗憾，但这场研究并非一无所获。贝伊鲁瑟团队研究确定，A4蛋白属于较大的神经元蛋白——淀粉样前体蛋白(APP)的一个片段。随后，他们在21号染色体上找到了编码APP的基因。这条线索为格列纳等人提出的“阿尔茨海默病基因”假说提供了证据。

谜题渐解：β淀粉样蛋白假说

尽管到20世纪80年代末，马斯特斯和贝伊鲁瑟已经大规模地完成了对A4蛋白的研究，但由于美国科学家在阿尔茨海默病方面的研究始终处于领先地位，A4蛋白最终还是被命名为“β淀粉样蛋白”。

很快，时间走进了20世纪90

年代，关于β淀粉样蛋白与阿尔茨海默病之间关联的研究越发深入。

20世纪90年代初期和中期，科学家们通过体外研究发现，β淀粉样蛋白在聚集时会对神经元产生毒性。

他们对阿尔茨海默病家庭进行遗传学研究，分析了这些家族中检测到的APP基因变异体，其中的一种变异体APP基因能引起β淀粉样蛋白发生7倍的过量表达。而在小鼠实验中，过量表达β淀粉样蛋白形成的斑块与在阿尔茨海默病中发现的蛋白斑块相似，而且这些小鼠在测试中也的确表现出了认知障碍。

研究人员发现，β淀粉样蛋白代谢相关基因突变会引起β淀粉样蛋白过度产生；β淀粉样蛋白基因位于21号染色体，并会最终导致阿尔茨海默病的病理改变和认知损害；不仅如此，β淀粉样蛋白基因

上一个位点的突变，可明显减少 β 淀粉样蛋白产量，并与阿尔茨海默病发生风险下降相关。

“ β 淀粉样蛋白假说”随之形成。这一假说认为，聚集在大脑内部的 β 淀粉样蛋白就是导致阿尔茨海默病的“元凶”。

换言之，大脑内 β 淀粉样蛋白的沉积是阿尔茨海默病患者出现神经纤维缠结、突触缺失、神经细胞死亡等症状的原因，而其在大脑内的沉积又是由于 β 淀粉样蛋白在大脑内的清除速率小于其产生速率造成的。当大脑中的 β 淀粉样蛋白浓度变得非常高时，蛋白就会聚合成小纤维和斑块并开始杀死神经元，导致患者出现认知障碍。

这一假说在引起阿尔茨海默病科研人员关注的同时，也引起了医药领域的关注。一些制药商开始把赌注压在 β 淀粉样蛋白假说上，并根据假说提出了很多种药物研发方案。然而遗憾的是，辛苦研究出的药物，在用于临床治疗阿尔茨海默病时效果并不明显。

重归迷雾：元凶、卫士还是无辜者？

失败的药物研发经验，让人们反思并重新回到起点。科学家们再次将视线拉回到 β 淀粉样蛋白上。很快，他们看到了一些具有颠覆性意义的现象。

2010年，美国哈佛大学麻省总医院的鲁道夫·坦兹（Rudolph E. Tanzi）和罗伯特·莫伊尔（Robert D. Moir）惊奇地发现， β 淀粉样

蛋白可以抑制8种临床常见病原菌的生长，而且它的抑菌效果与人体抗菌肽 LL-37 相当，甚至在一些病原菌上的效果还远远好于 LL-37。

他们还发现， β 淀粉样蛋白的杀菌效果竟然与青霉素相当！这种蛋白大约从4亿年前就开始存在于人类体内，60%的脊椎动物身上都有它的痕迹，包括鱼类、爬行类和鸟类。

难道阿尔茨海默病的“元凶”之所以大量聚集，其实为了保护我们？莫非 β 淀粉样蛋白其实是一种抗菌肽？内心的困惑让坦兹和莫伊尔开始了长达5年的探索。

2016年，他们最终将多年的研究成果发表在《科学转化医学》杂志上—— β 淀粉样蛋白确实是一种抗菌肽，它可以有效防止线虫、小鼠和人类神经元组织感染真菌和细菌。不仅如此，当仔细观察从小鼠大脑中取出的斑块时发现，这些斑块中央都有一个微生物。

他们认为，当微生物入侵大脑之后， β 淀粉样蛋白会被激活。面对入侵者， β 淀粉样蛋白立即组织反击，努力阻止它们靠近脑细胞。这些卫士们先将入侵者粘成一个球，再形成纤维组成一个网，最后由纤维网形成的斑块成为入侵者的“坟地”。

“我们现在知道了，大脑不是无菌的，那里有细菌、病毒和真菌，还有更大的寄生虫，例如科学家甚至在大脑中发现了线虫。因为随着年龄的增长，我们的血脑屏障开始崩坏，微生物开始入侵。”坦兹说。

聚集在大脑内部的 β 淀粉样蛋白到底是导致阿尔茨海默症的“元凶”，还是大脑中的抗菌“卫士”，亦或二者皆是？这让阿尔茨海默病的发病机制再度成谜。

为 β 淀粉样蛋白“正名”的研究还不止于此。2020年年初，一项来自美国圣地亚哥医疗中心的研究发现，细微的思维和记忆差异的出现，可能早于大脑中可检测的淀粉样斑块，两者也可能同时发生。科研人员将这一发现刊发于《神经病学》杂志。

这项研究的参与者共747人，平均年龄72岁。研究人员调查和追踪了参与者的年龄、受教育程度、性别、患阿尔茨海默病的遗传风险和淀粉样蛋白的水平。结果发现，有轻微思维和记忆困难的参与者的淀粉样蛋白平均水平为1.16。他们在4年内，比思维和记忆能力正常的参与者的淀粉样蛋白的水平增加了0.03，而且这些参与者的内嗅皮层也会更快地变薄，而内嗅皮层是在阿尔茨海默病早期就受到影响的大脑区域。而且随着时间的推移，有轻微思维和记忆困难的参与者脑中的淀粉样蛋白积累更快，这表明在患者体内存在其他因素影响阿尔茨海默病的进程。

尽管 β 淀粉样蛋白在一定程度上得以“正名”，但不得不承认的是，人们对 β 淀粉样蛋白及其与阿尔茨海默病之间关联的研究远未抵达终点。阿尔茨海默病的“元凶”究竟是谁，依旧没有定论。■

（责编：唐琳）

肠道菌群学说的兴起

► 记者 倪思洁

在阿尔茨海默病的“元凶”遁入迷雾之时，一些科研人员选择另辟蹊径。

他们发现，阿尔茨海默病患者的肠道菌群与健康人之间存在着明显且具有规律性的差异。于是，另一个猜想——肠道菌群学说诞生了。

“小人国”里的健康密码

1675年的一天，天空忽然下起了滂沱大雨。狭小的实验室又黑又闷，荷兰显微镜学家安东尼·列文虎克（Antony Leeuwenhoek）站在窗口，眺望从天飞落的雨水。

忽然，他萌生了一个念头：雨水里有什么东西？于是，他跑到屋檐边，用吸管在水塘里取了一管雨水，滴了一滴放在显微镜下。

“雨水怎么会活？”列文虎克不禁大叫起来。雨水里，无数奇形怪状的小东西在蠕动。之后，列文虎克把这些发现写成了实验报告，寄给英国皇家学会。

列文虎克的这一发现，打开了微观世界的一扇窗口，让人们看到了一个神奇的“小人国”。

一个多世纪后，1857年，法国里尔。这里的酿酒厂不少，很多酒厂用甜菜糖酿酒，但甜菜糖经常因发酵失败而变酸，使酿酒业受到很大损失。当时，正在理科大学任教授的微生物学家巴斯德受委任前去调研。他发现，当酒正常发酵时，在发酵槽中检出很多酵母；而当产生酸败时，在发酵槽中检出的微生物不是酵母，而是完全不同的东西。就这样，巴斯德发现了“小人国”里的一个成员——乳酸菌。

又过了近半个世纪，1899年，在法国巴斯德实验室工作的亨利·蒂萨（Henry Tisser）从健康母乳喂养的婴儿的粪便中分离出了一种厌氧的革兰氏阳性杆菌，这种细菌的末端常常分叉，因此起名为“双歧杆菌”。

时间再往后走半个世纪，1957年，《柳叶刀》刊发了美国圣路易斯华盛顿大学的杰弗里·戈登（Jeffrey Gordon）等人的一项研究成果。该研究认为，乳杆菌没有致病性，其能够在肠道内生长，当活菌数量达到1000万至10亿时，明显具有有益菌群的作用。此后不久，日本科学家光冈知足也开始了肠道菌群的研究。

两个多世纪里，人们对“小人国”的了解越来越多。随着研究的深入，科学家发现，人类的肠道中寄生着超过100万亿个细菌，是已知细菌密度最高的微生物生态系统。这些菌群既有乳酸菌群等能帮助人类维持健康的“有益细菌”，也有大肠杆菌等危害健康的“有害菌群”，这些菌群相互平衡，维持着人类机体的运转。

科学家们还发现，人体肠道的“小人国”里，隐藏着关乎人类健康的密码。最初，胎儿在子宫里处于无菌状态；出生后，肠道菌群伴随着第一口呼吸、第一口乳汁、第一嘴辅食进入肠道“安营扎寨”，并不断壮大队伍，形成稳定的菌群构成。这些菌群能够合成各种人体生长发育所必需的维生素、氨基酸，参与糖类和蛋白质的代谢，促进矿物元素的吸收，促进免疫系统的发育，抑制病原微生物的增殖……

肠道菌群与阿尔茨海默病

“小人国”里的健康密码，引起了瑞典隆德大学食品促进健康科学中心科研人员的关注。

2019年,中科院上海药物所研究员耿美玉带领联合研究团队,经过20多年的研究后发现,阿尔茨海默病不仅是由大脑蛋白折叠错误介导的神经退行性疾病,而且还是大脑局部炎症反应异常,且伴随肠道菌群失衡介导的外周免疫细胞脑部浸润、全身炎症免疫紊乱的复杂疾病。

2017年,通过研究健康的和患阿尔茨海默病的小鼠,研究人员发现,患病小鼠的肠道菌群与健康小鼠明显不同。

他们培育出无菌的阿尔茨海默病模型小鼠,之后发现,完全无菌的阿尔茨海默病模型小鼠大脑中的 β 淀粉样蛋白斑块数量明显减少。

“这说明肠道菌群可能参与了斑块的形成。”研究人员说。

为了阐明肠道菌群与阿尔茨海默病之间的联系,研究人员又将患病小鼠的肠道细菌转移到无菌健康小鼠身上。随后,他们发现,小鼠大脑中发育出更多的 β 淀粉样蛋白斑块。这就证明了肠道细菌和阿尔茨海默病之间存在因果关系,肠道细菌很有可能与阿尔茨海默病的发展直接相关。

“这些结果意味着,我们现在可以开始研究预防疾病和延缓发病的方法,这是一个重大突破。”研究人员说。

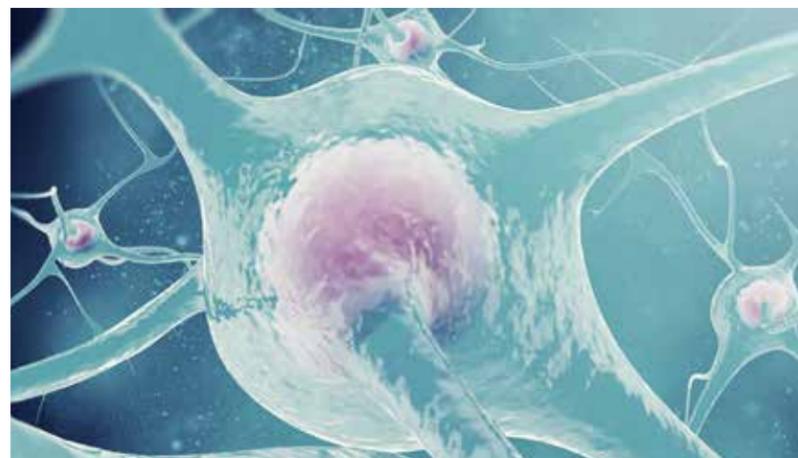
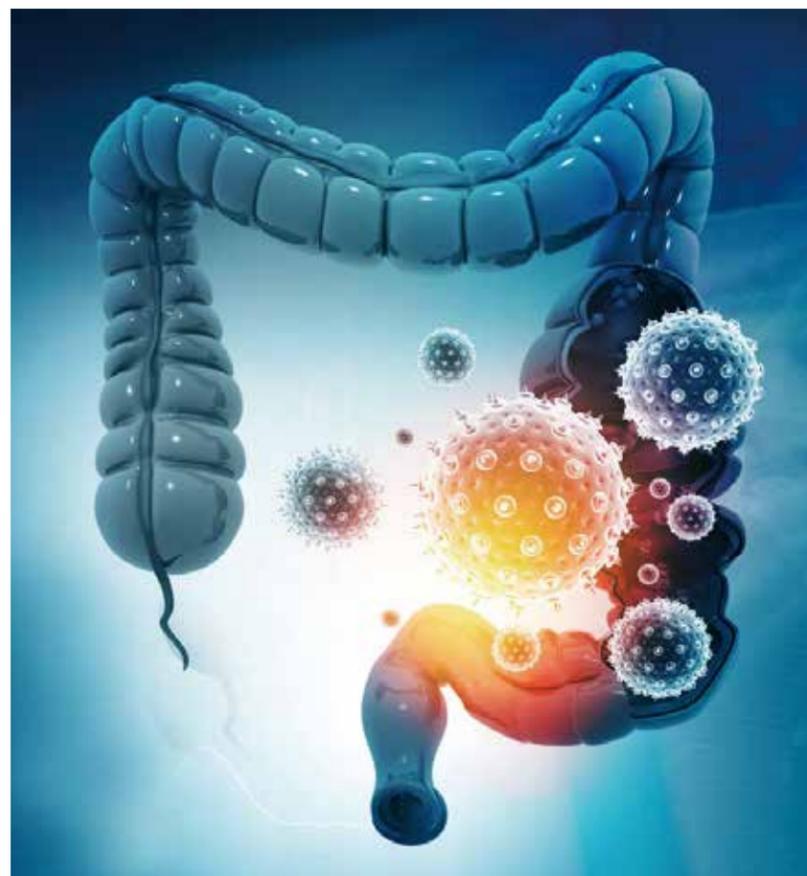
除了小鼠的研究之外,2017年的一项基于人体的研究,也证明了肠道菌群与阿尔茨海默病的关系。

研究人员收集了25名阿尔茨海

默病患者和25名年龄、性别匹配的健康人的粪便样品,经过对比发现,阿尔茨海默病患者的肠道菌群多样性明显降低,并且在组成上也与健康人不同。不同之处主要是厚壁菌门减少、拟杆菌门增加、双歧杆菌

属减少。更令人惊讶的是,这些差异最明显的细菌在肠道中的含量,跟患者脑脊液中的 β 淀粉样蛋白浓度呈正相比关系。

不仅如此,伊朗卡尚医科大学和伊斯兰自由大学的研究人员,通



过随机双盲临床试验还发现,每天喝1杯酸奶补充益生菌,能改善老年痴呆症患者的认知功能。

他们选取了60名年龄在60岁至95岁之间的老年痴呆症患者,在12周内,让一半参与者每天饮用200毫升添加了嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、发酵乳杆菌、双歧杆菌四种益生菌的酸奶;而另一半患者饮用牛奶。

试验结果显示,饮用酸奶的参与者认知水平从8.7分上升到了10.6分,而对照组从8.5分下降到了8.0分。研究人员表示,该项研究首次证实了益生菌能够改善老年痴呆症患者的认知水平。

来自中国的探索

在中国,古人虽然没提出“肠道菌群”的概念,却早已有了相关实践。例如,中医里一种叫“金汁”的药材,就是将男童的粪便收集起来,埋于地下数十年后用于治疗重症急症。

进入21世纪后,中国科学家对

肠道菌群的研究逐渐与国际接轨。

2008年,《美国科学院院刊》发表了一篇由中外5家科研和医疗机构的科学家们共同完成的科研成果。

这是一支由上海交通大学系统生物医学研究院、浙江大学第一附属医院、英国帝国理工大学、国家人类基因组南方研究中心、中科院武汉物理与数学研究所组成的多学科交叉研究团队,经过3年联合攻关,他们发现了肠道菌群与人体健康之间的关系。

利用基因组技术,研究人员分析了一个四世同堂中国家庭里7位成员的肠道微生物组成和人体代谢特征。他们发现,这7位中国家庭成员虽然拥有彼此相关的遗传背景和十分相似的生活环境,但每个人仍然具有其特有的肠道菌群结构特征。同时,他们发现,中国人的肠道菌群结构与美国人有明显差异。

紧接着,他们又利用代谢组技术,分析了人体尿液中代谢物的组成,初步发现肠道内某些特定细菌与人体尿液中的某些代谢物呈显著的相关关

系,表明这些肠道细菌对人体健康特别重要。例如,人体肠道内共有的一种属于厚壁菌门梭菌科的“友好”细菌,与人体8种代谢物质有相关性,表明这种细菌在参与宿主多种代谢过程中有着重要作用。

肠道菌群与阿尔茨海默病之间可能存在的联系,也引起了中国医药领域的关注。“关于阿尔茨海默病和肠道菌群的报道有,但不多。肠道和神经系统疾病的相关研究算是一个新兴领域,还没占据主流,但正在受到越来越多的关注。”绿谷制药生物部高级总监张靖说。

2019年,中国科学院上海药物研究所研究员耿美玉带领联合研究团队,经过20多年的研究后发现,阿尔茨海默病不仅是由大脑蛋白折叠错误介导的神经退行性疾病,而且还是大脑局部炎症反应异常,且伴随肠道菌群失衡介导的外周免疫细胞脑部浸润、全身炎症免疫紊乱的复杂疾病。

同时,研究团队还发现,从天然海洋植物中提取到的“九期一[®]”能通过调节肠道菌群,发挥其治疗阿尔茨海默病的作用。

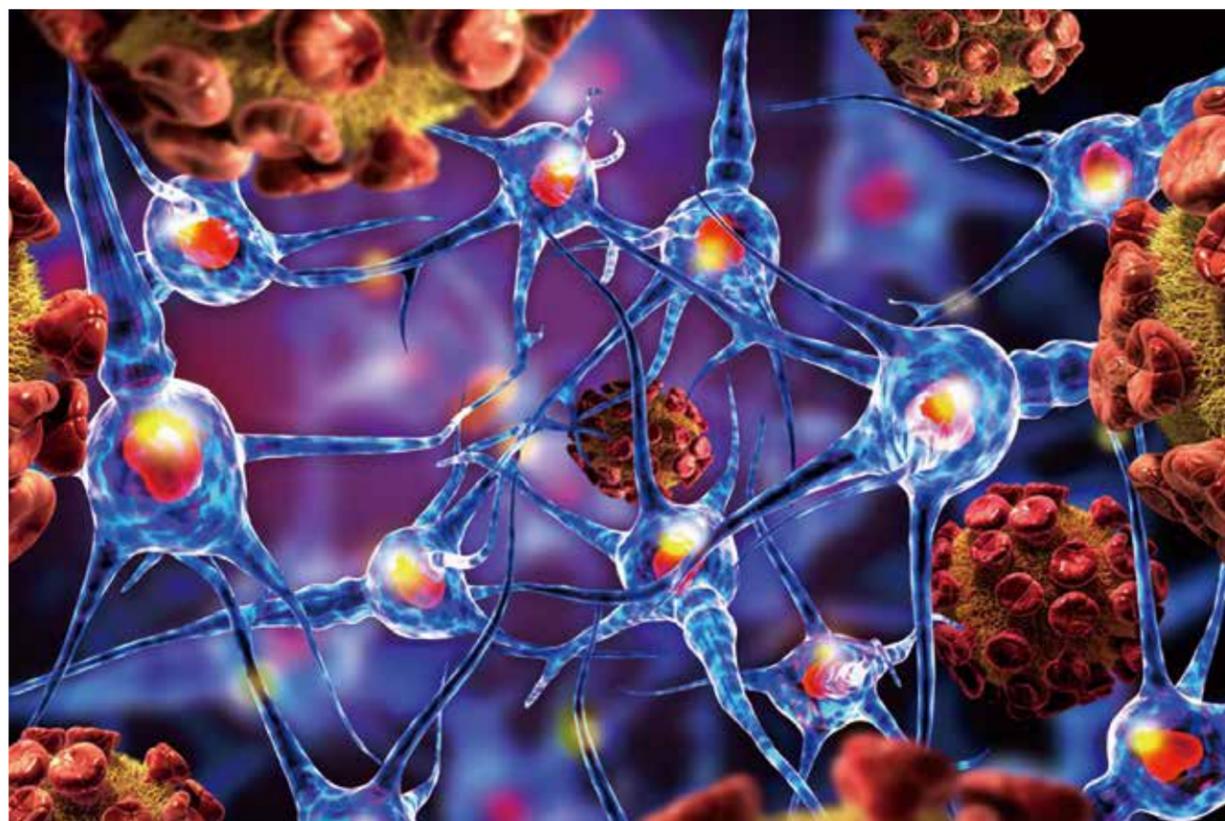
为了做这项研究,耿美玉团队前后做了23批试验,试验所用的老鼠就有2700多只,以便让研究结果互相佐证、补充和完善。最终,这项研究成果发表在《细胞研究》上。

2019年11月,甘露特钠成功获批上市,用于治疗轻度至中度阿尔茨海默病,改善患者认知功能,打破了全球阿尔茨海默病领域17年来没有新药上市的空白。■

(责编:唐琳)

阿尔茨海默病的五大风险因素

► 记者 倪思洁



自人类与阿尔茨海默病结识以来，200年里，这种疾病的发病机制一直未能明确，人们对治愈这种疾病也几乎束手无策。

倘若不能在面对面的交锋中战胜阿尔茨海默病，那么能否通过控制风险因素来预防这种疾病呢？从这一思路出发，研究人员分析出了患阿尔茨海默病的五大风险因素。

风险因素一：年龄和性别

自阿尔茨海默在奥古斯特身上观察到这一疾病之后，研究人员发现，多位与奥古斯特相似的患者都是处于即将步入老年期的年龄段。因此，阿尔茨海默病又被认为是早发性痴呆。

随着被观察到的老年病例越来

越多，研究人员发现，阿尔茨海默病的好发年龄段其实是在40岁到90岁之间。流行病学调查也证明，阿尔茨海默病的患病率会随年龄的增加而上升，而且从65岁开始，患病率会急剧上升。

根据发病年龄的不同，阿尔茨海默病被分为早发性和晚发性。早发性阿尔茨海默病患者发病早于65

岁，这类患者仅占6%；而晚发性阿尔茨海默病患者发病年龄高于65岁，占到94%。

至于为什么患病率会随年龄增加而上升，不同学说有不同的解释。例如，肠道菌群学说认为人体的肠道菌群会因年龄变化而发生变化，而肠道菌群的变化是阿尔茨海默病的导火索；神经生理学认为随着年龄增加大脑会自然老化，出现老年斑增加和氧化应激机制失衡等问题；精神病学则认为阿尔茨海默病的发生与随年龄增长而加剧的记忆障碍、轻度认知障碍有密切联系。

在性别方面，阿尔茨海默病似乎也有自己的“偏好”。流行病学调查显示，女性罹患阿尔茨海默病的概率要明显高于男性。因此，有研究人员还曾提出过用雌激素替代治疗，以提高老年女性阿尔茨海默病患者的智能水平。

风险因素二：遗传

家族聚集性是研究人员注意到的阿尔茨海默病发病规律之一。随着现代医学和分子生物学的发展，阿尔茨海默病的相关遗传因素也被发现。

在阿尔茨海默病患者中，早发性阿尔茨海默病患者虽然相对不多，但大多具有家族聚集的特征，因而其被认为是一种常染色体显性遗传病；晚发性阿尔茨海默病以散发病例为主，发病机制尚未明确，目前被认为可能是遗传因素和环境因素相互作用下产生的结果。

随着分子生物学的发展，研究人员对阿尔茨海默病的遗传因素进行了探索。

20世纪80年代，当美国加州大学圣地亚哥分校淀粉样蛋白研究人员乔治·格列纳等人分离出β淀粉样蛋白时，他们曾经推测，有一个位于21号染色体上的阿尔茨海默病基因。

此后，澳大利亚西澳大学的神经病理学家科林·马斯特斯和德国科隆大学的蛋白质测序专家康拉德·贝伊鲁瑟等人在21号染色体上找到了编码β淀粉样前体蛋白（APP）的基因。1991年，美国阿尔茨海默病学界报告，APP基因突变可导致家族性阿尔茨海默病。

目前，从分子生物学层面研究阿尔茨海默病的成果已经越来越多。研究人员确定了多个位于染色体的阿尔茨海默病相关基因，除了位于21号染色体上的APP基因外，还有第14号染色体上的早老素-1基因、第1号染色体上的早老素-2基因、第19号染色体上的载脂蛋白基因等。

风险因素三：生活习惯

近年来，有流行病学研究发现，规律的生活、适当的脑力活动、对新鲜事物的好奇心、合理饮食以及广泛的社交，有助于降低人们罹患阿尔茨海默病的风险。相反，不良的生活习惯及长期抑郁的情绪则会增加患病风险。同时，也有一些临床试验发现，重视饮食、锻炼等生

活习惯或可预防痴呆症。

2014年2月，芬兰防止认知障碍和残疾的老年干预研究（FINGER）完成了一项大型试验。研究人员用时两年，追踪了1260名60岁至77岁的阿尔茨海默病患者。这些患者是阿尔茨海默病的高风险人群，他们认知表现相对于年龄来说，要么平平，要么已经出现了两年的早衰。

研究人员将这些参与试验的患者随机平均分为两组，对其中的一组进行生活方式的干预，另一组则作为对照组。

随后，在干预组里，他们帮助患者改善营养，重点增加水果、蔬菜和鱼的摄取，并避免摄入饱和脂肪；从研究开始的前3个月，他们安排患者每周进行1~2次强化肌肉锻炼，以及2~4次心肺功能锻炼；在研究期间，他们安排患者开展负重训练，并将有氧锻炼增加到每周5~6次。

两年后，与对照组相比，研究人员发现，不管参与者的特征如何，干预对于延缓病情发展来说都是有益的，因此他们断定所采用的干预措施可以在具有较高阿尔茨海默病罹患风险的老年人群中实施。

不仅如此，美国的研究人员还曾开发出一种抗阿尔茨海默病的饮食计划。这个饮食计划强调健康谷物、蔬菜、豆类、禽类、鱼肉的摄入，并限制红肉、奶油、甜点等。之后研究发现，严格遵守这种饮食的人罹患阿尔茨海默病的风险可以降低53%，适度遵守这种饮食的人患病

风险降低约 35%；遵守该饮食计划的时间越久，预防阿尔茨海默病的效果就越好。

风险因素四：代谢综合征

肥胖、糖尿病、高血脂、高血压等代谢综合征与阿尔茨海默病之间的关系，也引起了研究人员的关注。有研究表明，代谢综合征可伴有认知功能的下降，代谢综合征患者发生阿尔茨海默病等痴呆症的风险，是没有代谢综合征的人的 3.2 倍。

中年人体重指数（BMI）被认为与罹患阿尔茨海默病有关，70 岁以上老年人的 BMI 增高，预示着阿尔茨海默病的高风险。

美国凯撒健康计划和医疗集团（Kaiser Permanente）研究人员曾对 10276 位参与者跟踪研究了 27 年。研究人员发现，其中 713 名（6.9%）参与者被诊断为痴呆症患者。与体重正常者（BMI 在 18.6 至 24.9）相比，超重者（BMI 在 25 至 29.9）患痴呆症的风险增加了 35%，肥胖者（BMI 在 30 及以上）

患痴呆症的风险增加了 74%。

与此同时，越来越多的证据显示，2 型糖尿病是阿尔茨海默病发生的危险因素，糖尿病患者认知功能异常或罹患阿尔茨海默病的可能性要比普通人高出 2~3 倍；高血脂通常会在患者患阿尔茨海默病之前的 10~15 年出现，被认为是引发阿尔茨海默病的独立危险因素；高血压则早发于阿尔茨海默病 9~20 年不等，而且与老年人相比，中年高血压与阿尔茨海默病的关系更为密切。

风险因素五：机体元素失衡

人体细胞的活力和新陈代谢，离不开稳定平衡的体内环境，而各种宏、微量元素对于维持机体的生理平衡来说至关重要。人体内各种宏、微量元素与阿尔茨海默病的关系开始得到关注。

多年来，研究人员对阿尔茨海默病患者与非患者血液中的元素进行对比后逐渐发现，铝、铜、锰、镉元素对阿尔茨海默病发病具有危险性。

例如，铝元素被认为对神经退行性病变有明显的毒性作用，可以导致脑细胞神经元纤维缠结和老年斑形成，对神经元细胞骨架蛋白可能产生特异性改变，增加阿尔茨海默病的患病风险；铜元素被认为可以引起 β 淀粉样蛋白凝聚和沉淀，阿尔茨海默病患者血液中含有较高水平的铜，但脑内铜元素含量则较低。

与此同时，锌、铁、钙、硒、铬元素则被认为会对人体免受阿尔茨海默病的侵扰起到保护作用。

例如，硒是生物必需的一种微量元素，对脑发育和脑功能的维持极其重要。当硒的摄入量不足时，它会被优先供给中枢神经系统。生物分子学实验和动物模型实验结果显示，硒缺乏与 β 淀粉样蛋白的产生和聚集、tau 蛋白的过度磷酸化、胞内钙信号和磷酸激酶 / 磷酸酯酶信号传导失调相关联，因而，硒缺乏与阿尔茨海默病的发展有很大相关性。而关于硒蛋白的研究结果也为阿尔茨海默病干预药物的研发提供了思路。

尽管目前阿尔茨海默病的“元凶”仍未被明确，但各类风险因素的明晰为阿尔茨海默病的预防控制提供了思路。

不过，值得注意的是，这些风险因素发现也让阿尔茨海默病的病因看起来越发复杂。能否拨开迷雾对症下药、彻底攻克阿尔茨海默病难题，仍然考验着人类的智慧与科技实力。■

（责编：唐琳）

2020 阿尔茨海默病协会国际会议： 脑肠轴理论有望促成 AD 研究新突破

► 宗华

自 100 多年前世界上第一例阿尔茨海默病（AD）患者被发现以来，科学家从未停止对其发病机制的探索。从胆碱能假说、 β 淀粉样蛋白假说到 tau 蛋白假说等，不同的理论虽然都有一定的研究进展，但始终未能为阿尔茨海默病患者带来真正福音。

近年来，随着脑肠轴研究在帕金森、抑郁症、自闭症各领域取得突破，越来越多的科学家将对阿尔茨海默病的研究转移到脑肠轴方向上。为此，日前举行的第 34 届阿尔茨海默病协会国际会议（AAIC）首次就肠道菌群对阿尔茨海默病的相关影响，特别开设了“微生物组在阿尔茨海默病中的发病机制与治疗研究”专题会议，由 5 位国内外专家对此进行深入探讨。

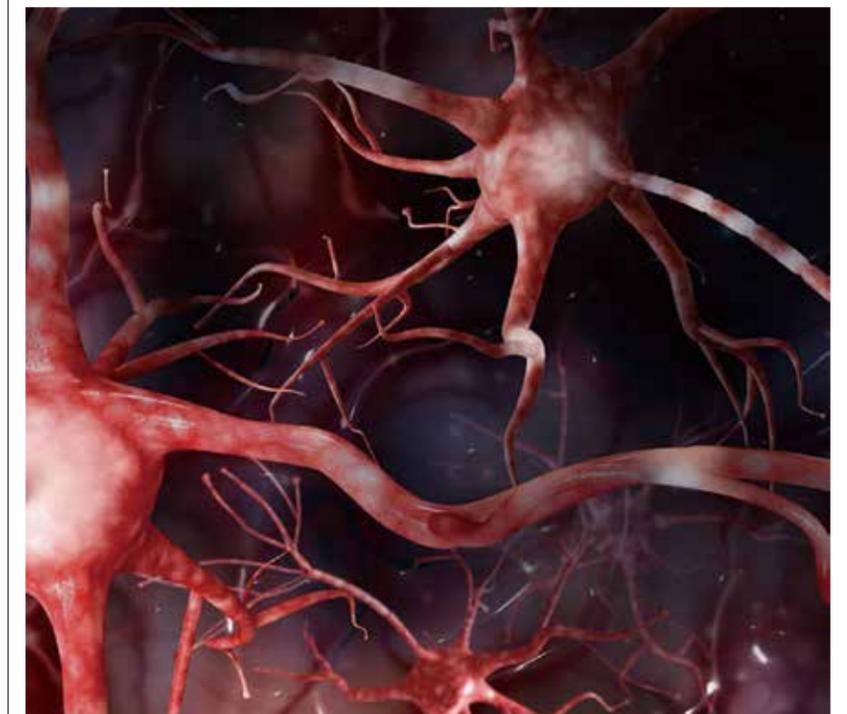
“最新研究发现，阿尔茨海默病中的微生物组存在异常，而异常的微生物组将刺激外周炎症细胞的释放并进入大脑，从而促进神经炎症。”美国阿尔茨海默病协会本特·温布拉德终身成就奖（2018）获得者、克利夫兰医学中心教授杰弗里·库明斯

（Jeffrey Cummings）在会上介绍说。

德国波恩大学医院神经退行性疾病和老年精神病科教授迈克尔·海尼卡（Michael Heneka）在介绍阿尔茨海默病免疫系统研究的相关情况时，也认为免疫系统受到微生物组的调控和影响，小胶质细胞受此因素而被激活，与星形胶质细胞及神经元产生相互作用，从而诱发

神经炎症。“诱发阿尔茨海默病的重要因素是具有 β 折叠结构的淀粉样蛋白，其他危险相关分子模式也在此过程中出现并进行模式识别结合，以诱导信号通路产生促炎因子，形成神经炎症。”他对此解释道。

“微生物组对于阿尔茨海默病的行为表现和大脑病理学可能会有显著影响。”芝加哥大学教授



作为国际首个靶向脑肠轴的阿尔茨海默病治疗新药，“九期一[®]”于2019年11月获得中国国家药监局批准上市。今年4月，“九期一[®]”国际多中心Ⅲ期临床试验申请获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准，该项研究预计将在2025年完成。

Sangram Sisodia 带领的团队进行了相关的小鼠实验研究，对于肠道菌群同 A β 沉积及神经炎症之间的调节关联得出了肯定的结论。

如今，针对中枢神经系统疾病，研究人员的目光已逐步转向肠道微生物或者肠道免疫特征与中枢神经系统之间联系的研究。

今年7月2日，在国际学术期刊《生理学杂志》(The Journal of Physiology) 刊发的一篇文章中，研究人员发现肠道中的蛋白质异常或引发阿尔茨海默病。

据报道，研究人员将荧光标记的 β 淀粉样蛋白注射到小鼠的肠道中。1年后，研究人员在与阿尔茨海默病认知缺陷有关的大脑部位发现了这些错误折叠的蛋白质，包括影响记忆的海马体，这些动物出现了认知障碍。

此前，2019年8月，上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科陈生弟团队从临床角度证实，肠道菌群确实参与人类阿尔茨海默病的早期发病过程。陈生弟指出，在阿尔茨海默病前的轻度认知功能障碍阶段，肠道微生物菌群已发生与

阿尔茨海默病阶段相似的改变。

在此次 AAIC 专题会议上，中国科学院上海药物研究所研究员耿美玉就“阿尔茨海默病中肠道菌群失调与神经炎症的关系及甘露特钠的治疗干预”主题开展了学术演讲，详细阐述其研究团队揭示的“九期一[®]”靶向脑肠轴的作用机制——通过重塑肠道菌群平衡，抑制肠道菌群特定代谢产物的异常增多，减少外周及中枢炎症，降低 β 淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白过度磷酸化，改善认知功能障碍。

在 AAIC 大会一场主题为“基础研究科学中的新兴理念”在线圆桌论坛上，哈佛医学院神经学教授弗朗西斯科·金塔纳认为，目前的研究证据意味着，肠道菌群不仅触发并且调节中枢神经系统的炎症反应。

哈佛医学院神经学教授、麻省总医院遗传与神经研究中心主任鲁道夫·坦兹分享了肠道菌群与阿尔茨海默病机制研究的最新进展，并且介绍了“九期一[®]”作用于肠道菌群以及将在国际临床研究中验证中国临床三期结果的情况。

作为国际首个靶向脑肠轴的阿尔茨海默病治疗新药，“九期一[®]”于2019年11月获得中国国家药监局批准上市。今年4月，“九期一[®]”国际多中心Ⅲ期临床试验申请获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准，该项研究预计将在2025年完成。

数据显示，全球阿尔茨海默病及其他痴呆症患者至少达5000万，且以每3秒钟产生1例痴呆患者的速度增长。这一不治之症距离被彻底攻克仍然有很长的路要走，但庆幸的是，人类对阿尔茨海默病的研究、发现、防治等认知正在与日俱增、不断进步。

AAIC 是世界范围内致力于推进痴呆科学研究的最大、最具影响力的国际会议之一。本届会议为期5天，汇集了全球3.5万名一流基础学科和临床研究人员、临床医师等，与会者就阿尔茨海默病的病理机制、生物标记、临床研究、照护健康等方面的最新研究发现展开交流探讨，以期战胜阿尔茨海默病提供新思路。■

(责编：唐琳)

阿姆斯特丹阿尔茨海默病中心主任 Philip Scheltens: 2020 阿尔茨海默病协会国际会议亮点解读

► 宗华

7月27日~31日，第34届阿尔茨海默病协会国际会议(AAIC)成功举办。作为世界范围内最具影响力、致力于推进痴呆科学研究的会议之一，本届AAIC会议针对预防、诊断、治疗阿尔茨海默病公布了哪些最新研究发现，又为战胜阿尔茨海默病提供了何种新思路，成为了人们关注的焦点。

本届AAIC会议科学项目委员会主席、阿姆斯特丹阿尔茨海默病中心主任 Philip Scheltens，对此次会议值得关注的亮点进行了解读。

问：在新冠疫情冲击之下，今年的AAIC会议和往年相比有哪些不同？

Philip Scheltens：今年AAIC会议首次采用了线上会议的创新形式，由原本在阿姆斯特丹会议现场的6000人规模升级为最终3.5万人报名参加的线上会议。在为期5天的会议中，从基础性研究、生

物标志物到临床研究等阿尔茨海默病研究领域的各项主题一应俱全，更多人因此而受益于本次会议的科研探讨和学术交流。

问：您认为在5天的会议中最具亮点和科研价值的是哪一天的会议内容？

Philip Scheltens：本次大会最大的亮点之一来自于第二天的生物标志物主题日。当天举办的各个专题会议都是围绕生物标志物的最新研究进展而展开，而其中最重要的研究进展之一就是反映淀粉样蛋白和 tau 蛋白的血液生物标志物。

就如当天发表的一项关于新型血液检测的研究，通过血液检测一种被称为 P-tau217 的 tau 蛋白，能够在阿尔茨海默病症状出现20年前就发现磷酸化 tau 蛋白的水平异常，这意味着它可能是对阿尔茨海默病具有很高特异性的生物标志物。

同时，针对淀粉样蛋白和 tau 蛋白的 PET 成像研究，无论在突破程度还是在进展速度方面，都具备了惊人的开创性，相信在未来还将有更多配体来帮助我们检测其他蛋白质。

问：除此之外，您认为这次AAIC会议还有哪些值得关注的研究主题？

Philip Scheltens：早发型阿尔茨海默病是一个值得关注的研究方向，这类患者在相对较早的年龄就患上了阿尔茨海默病，没有家族史背景，也没有携带常染色体显性基因。

不同于其他常见的阿尔茨海默病患者，这类早发型阿尔茨海默病患者可能会表现出不同的病征，而且病征并不体现在记忆方面，而是会出现如视觉空间差异、视觉感知障碍、甚至是语言障碍等情况，因此如何能识别出此类患者并研发出早期诊断技术就显得尤为重要。

早发型阿尔茨海默病患者对于

就目前围绕阿尔茨海默病开展的老年痴呆症治疗而言，我们必须同时做好以下两方面的工作——不仅要坚决推行各种可行的生活方式干预来预防疾病，还要着眼于新药研发来阻止这一疾病的发展。

临床试验非常重要，因为他们具备了最为纯正的病理状态。围绕这类患者，阿姆斯特丹阿尔茨海默病中心已有非常悠久的历史。同时在全球范围内，Liana Apostolova 教授展示的 LEADS 项目（早发型阿尔茨海默病纵向研究）将遵循特定的逻辑顺序，对早发型阿尔茨海默病患者推进治疗。

问：对于阿尔茨海默病的治疗方法，本次 AAIC 会议是否为大家带来新的发现？

Philip Scheltens：我们发现目前正有越来越多药企研发的化合物是针对淀粉样蛋白或 tau 蛋白为靶标而开展的。比如 Cognition Therapeutics 公司在会议上展示了他们的化合物测试结果，表明患者在接受治疗后突触功能有所提升，而且突触功能已经可以通过脑电图或 PET 扫描成像。

在这次大会上，我们还了解到微生物组的治疗方法。绿谷制药的研究团队向大家表明，肠道微生物组实际上可能对脑部神经炎症特性产生直接影响，其研发的新药“九期一[®]”具有完整、与众不同、令人兴奋的作用机制。在中国开展的 II 期和 III 期临床试验证明，随着治疗推进，“九期一[®]”对阿尔茨海默病患者的认知功能产生了有益的影响。接下来绿谷制药将在全球开展 III 期临床试验，针对欧美不同体质的人群来验证“九期一[®]”在中国临床显示的药效。

问：还有哪些新的研究发现和成果对于预防或治疗阿尔茨海默病起到了帮助？

Philip Scheltens：生活方式干预对于延缓或预防阿尔茨海默病有所作用。会议期间，《柳叶刀》

杂志发布的最新报告引起了我们的关注。这份报告通过研究发现向我们展示了对于生活方式干预的重要性，除了已知的九大危险因素——高血压、胆固醇、吸烟、抑郁、社交孤立、缺乏运动、早期受教育较少、中年听力下降、晚年患糖尿病——与老年痴呆症有所关联外，报告增加了另外 3 个同样重要的危险因素：饮酒、轻度创伤性脑损伤和空气污染。

空气污染这个危险因素尤为令人担忧，在此我们要向全球政府再次发出保护环境的呼吁，因为这对于预防老年痴呆症也非常重要。

就目前围绕阿尔茨海默病开展的老年痴呆症治疗而言，我们必须同时做好以下两方面的工作——不仅要坚决推行各种可行的生活方式干预来预防疾病，还要着眼于新药研发来阻止这一疾病的发展。■

（责编：唐琳）

破局之道

阿尔茨海默病诊断标准的前世与今生

► 林落



随着年龄的增长，人们不可避免地会忘记一些人和事，比如某个朋友的名字，又或是某个物品存放的位置。

记忆力衰退本属于衰老的正常现象，就如同皮肤出现皱纹一般。可当记忆减退与阿尔茨海默病(AD)联系在一起，人们就不免开始担心健忘是否是已经患病的征兆。

自上世纪80年代中期以来，伴随着AD临床和病理研究的不断深入，对AD诊断标准的探索也取得了前所未有的突破：医学界不仅就AD作为一个动态的发展变化过程达成共识，并将生物学标志物纳入诊断标准之中。

30多年来，对AD诊断标准的不断求索，使得人们对这一疾病前

驱期的尽早干预成为了可能，从而对延缓疾病的发生发展产生了重要作用。

NINCDS-ADRDA：开创诊断标准的先河

1984年，美国国家神经病及语言障碍和卒中研究所——阿尔茨

海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)发布了首个国际公认的AD诊断标准，即人们熟知的“NINCDS-ADRDA诊断标准”。

这一诊断标准包括痴呆的诊断标准和AD的诊断标准两部分内容，其中分为三个等级：“很可能AD”(probable AD)、“可能AD”(possible AD)以及“确定AD”(definite AD)。

鉴于当时没有可以利用的生物学标志物，因此医生的诊断基本依赖于病史、临床经验及神经心理测验。通常来说，在诊断过程中，医生要先凭借病史采集、临床查体、神经心理评估诊断痴呆，然后排除引起痴呆的其他原因，诸如脑血管病、神经系统肿瘤等疾病，最后才可以诊断为“可能AD”或“很可能AD”。而想要做出“确定AD”的诊断，则需要患者在死亡后进行尸检，只有在发现老年斑和神经元纤维缠结等AD特异性病理改变后才能下此结论。

大量临床病理研究证明，NINCDS-ADRDA标准对“很可能

自上世纪80年代中期以来，伴随着AD临床和病理研究的不断深入，对AD诊断标准的探索也取得了前所未有的突破：医学界不仅就AD作为一个动态的发展变化过程达成共识，并将生物学标志物纳入诊断标准之中。

AD”的诊断敏感度高达81%，特异性达到70%。正因如此，这一诊断标准一经发布，就被广泛应用于临床研究当中。

其实不难看出，NINCDS-ADRDA标准诊断AD的核心就是排除法，这就不可避免地存在一些弊端，从而限制了其进一步应用。

比方说，NINCDS-ADRDA标准诊断只把AD当成痴呆的一种亚型，既没有包括AD的前驱期及无症状期，也没有区分AD与其他类型痴呆。这就容易导致将非AD痴呆病例误诊为AD病例，从而影响了相关科学研究的准确性、合理性和科学性。

IWG：生物学标志物初登场

为解决NINCDS-ADRDA诊断标准存在的弊端，2007年，国际工作组(IWG)对NINCDS-ADRDA标准进行了完善，并在*Lancet Neurology*杂志上发布了一份全新的AD科研用诊断标准的概念性框

架，简称“IWG诊断标准”。

与23年前横空出世的NINCDS-ADRDA诊断标准相比，这份新标准有两个显著进步：将AD视为一个动态的发展变化过程，以及首次将生物学标志物纳入AD诊断标准。

首先，IWG标准不再将AD简单地当作一个独立的疾病单元，而是将其看作是一个连续的疾病过程。由此首次提出了轻度认知障碍(MCI)的概念——即介于正常衰老和痴呆之间的一种中间状态，并将MCI归入AD诊断。

“越来越多的研究表明，在痴呆前期甚至更早的临床前期，即使未出现临床症状，脑中也可以出现AD病理改变，在这一阶段对疾病进行干预治疗将会有更好的治疗效果。”来自首都医科大学宣武医院神经内科的王小琪等人指出。

其次，IWG标准首次将生物学标志物纳入AD诊断。也就是说，从此以后AD诊断成为了一种临床生物学诊断，而不再是之前的临床

病理学诊断。

IWG 标准进一步指出，在具备两个必要特征的前提下，AD 诊断就可以不需要尸体解剖的病理改变并且独立于痴呆诊断。第一个特征是核心的临床特征标准，即情景记忆损害；第二个特征是存在 AD 相关的生物学标志物，包括结构磁共振 (MRI) 扫描、正电子发射型计算机断层显像 (PET) 神经分子影像、脑脊液的 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 或 tau 蛋白 (T-tau 或 P-tau) 分析。

当然，作为发展初期的诊断标准，IWG 标准也存在自身的局限性。例如，它仅关注了典型的 AD，并且没有对生物学标志物的可靠性做进一步探索。

于是，2010 年，在此版本诊断标准的基础上，IWG 又进一步提出了几个有关 AD 的新兴概念，如 preclinical AD、prodromal AD、typical AD、atypical AD、Pathophysiological markers 以及 topographical markers 等。2010 版 IWG 标准提出，AD 临床前期包括两个状态，无症状高风险状态 AD 以及症状前 AD。前者是指患者存在阿尔茨海默病病理的生物标志物，但无临床症状或体征；后者是指一些个体携带最终会完全外显的常染色体显性遗传的 AD 单基因突变，不可避免地会临床表现 AD 症状。

NIA-AA：诊断标准史上的飞跃

2009 年，美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会 (NIA-AA)

向 AD 诊断标准研究发起挑战，启动了更大范围的修订，希望能制定出一个既可以反映病程发展特点，又同时适用于临床和科研的 AD 诊断标准。

这场旷日持久的修订足足持续了两年。直到 2011 年，NIA-AA 才终于在 *Alzheimer and Dement* 杂志上发表了一个新的 AD 诊断标准——“NIA-AA 诊断标准”。

新标准将 AD 的病程分为临床前无症状期、AD 源性 MCI 阶段以及 AD 源性痴呆三个阶段，并针对每一阶段分别制定了相应的诊断标准。

NIA-AA 诊断标准发布后立刻引发了广泛关注，这得益于它具备两个极为突出的特点：一是将 AD 临床前无症状阶段纳入了 AD，使得 AD 的诊断大大前移；二是更加重视生物学标记物对诊断的价值，并进一步拓展了新的生物学标志物。

在 NIA-AA 诊断标准中，生物学标志物被分为两大类。一类是反映淀粉样蛋白累积的生物学标志物，包括脑脊液中的 $A\beta_{42}$ 减低和 PET 检测异常淀粉样蛋白示踪剂滞留；一类是反映神经元损伤的生物学标志物，包括脑脊液中的 tau 蛋白升高、PET 扫描示颞顶叶皮质氟化脱氧葡萄糖摄入减少以及结构性 MRI 扫描示颞顶叶萎缩。根据这两类生物学标志物检测结果的不同，AD 临床前期可分为 3 期，而 MCI 和痴呆期可分别分为“高度可能”“中度可能”和“不太可能”3 个等级。

相较于最初的 NINCDS-

ADRDA 诊断标准，NIA-AA 标准同样将 AD 看作是一个连续的疾病过程，但它整合了不同阶段的诊断标准，从而为 AD 诊断赢得了时间，有利于 AD 药物治疗临床实验被试人群及时期的正确选择，因而这一诊断标准被认为是 AD 诊断史上的一次飞跃。

IWG-2：统一的二维诊断法

在 2007 和 2010 年版本的 IWG 诊断标准基础上，2014 年，IWG 再一次修订发布了新的诊断标准，即“IWG-2 诊断标准”。

这一标准延续了 IWG 标准的大体结构，仍然坚持只要满足了一个核心临床诊断标准和至少一种 AD 病理相关的生物学标志物改变即可诊断 AD 的诊断标准。但与此前的诊断标准相比，IWG-2 标准也有一些先进之处，比如 IWG-2 标准进一步细化了生物标记物的分类以及权重。

IWG-2 标准提出 $A\beta_{1-42}$ 不能单独作为诊断标记物，必须与 T-tau 或 P-tau 联合，而 NIA-AA 标准只强调了 $A\beta$ 和 tau 的不同含义，但给予了相同的地位。它还首次将生物学标记物划分为诊断标记物和进展标记物，结构 MRI 和 FDG-PET 为疾病的进展标记物，可用于预测 MCI 向 AD 的转化，同时将致病基因突变纳入诊断标记物。

在 NIA-AA 标准中，AD 前驱期与 AD 痴呆期的分界并不是完全清晰的，也就是说在无法明确做出

AD 分期的情况下，NIA-AA 标准就无法发挥作用。但 IWG-2 标准的特别之处在于，其可以提供一个统一的二维的诊断方法，即可使用相同的诊断标准而不用考虑认知功能损伤的严重程度，这就提供了一个适用于整个连续病程中所有临床分期的统一标准。

永不止步的探索

从 NINCDS-ADRDA 标准到 IWG 标准，再到 NIA-AA、IWG-2 标准，30 多年间，医学界对于 AD 诊断标准的发展与完善从未止步，并且永不会停止前行。

近年来，虽然一些新的生物学标志物尚未被纳入 AD 诊断标准，但它们已经进入了医学研究者的视线，并被持续关注。比如，研究发现 AD 患者体内的 $A\beta$ 寡聚体增多，而超灵敏技术的出现为 $A\beta$ 寡聚体应用于临床带来希望；突触标志物成为一种新的生物学标志物；突触前蛋白 SNAP25 在痴呆前期患者的脑脊液中会升高……持续深入和完善 AD 相关诊断标志物的研究，将有助于临床诊断极早期 AD，为治疗尽可能争取时间。

与此同时，随着基因检测技术的飞速发展，将这项新兴技术应用于 AD 诊断也成为一个新的思路。

例如，研究人员就发现 APOE $\epsilon 4$ 或许是一个散发性 AD 易感基因，其在人群中分布的多态性与 AD 发病危险性具有相关性。携带有一个 APOE $\epsilon 4$ 等位基因的人罹患 AD 的风险是非携带者的 3 倍，而携带有两个 APOE $\epsilon 4$ 等位基因者的 AD 痴呆风险更是高达 14 倍。

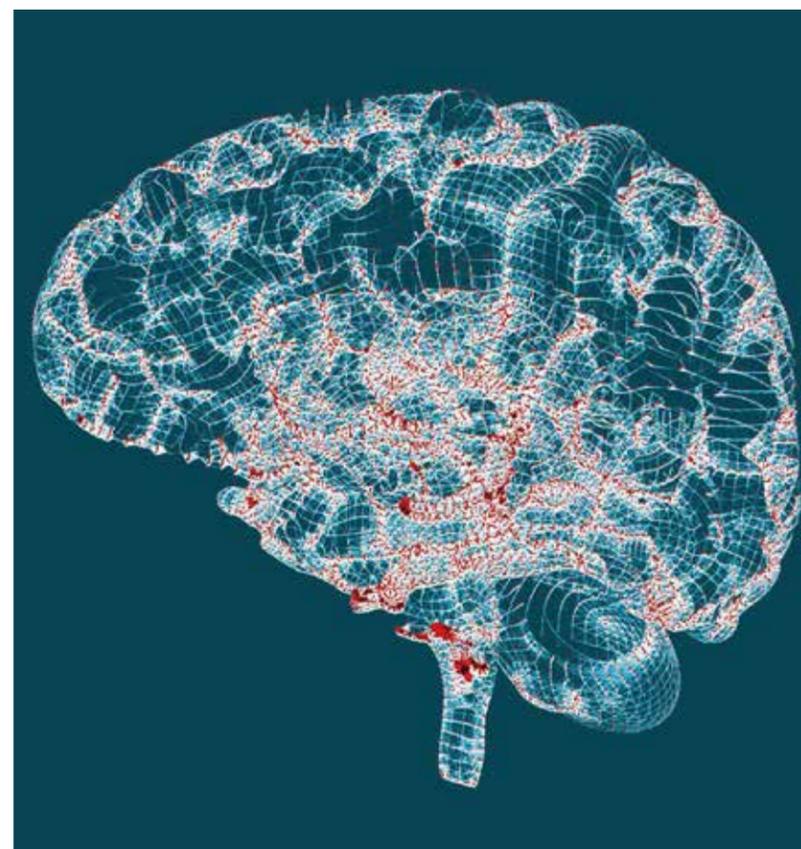
除此之外，一些过去难以想象的诊断方法也陆续出现，它们都为 AD 的早期诊断提供了更多可能性。

2019 年，来自美国明尼苏达大学的研究人员将阿尔茨海默病患者视网膜的光散射变化与健康人进行对比，通过扫描患者眼睛找到了少量蛋白，该蛋白可在大脑中聚集成簇并形成斑块，是疾病进展的早期征象。进一步的试验表明，该技术在 AD 的早期阶段具有更高的敏感性，可能对治疗 AD 起到巨大的推动作用。

不断涌现的 AD 诊断标准在取得重大进步的同时，也还存在很大的改进空间。比如，当前的生物学标志物的敏感度及特异度究竟有多高？新标准是否真的适用于临床实践？新的 AD 检测方法究竟能否被推广至经济、医疗水平相对较低的地区？在 AD 发病率逐年上升的情况下，这些难题亟待被攻克。

期待通过研究人员的不懈努力，适用于基层医院、可用于 AD 早期临床诊断的生物学标志物及其联合方案尽早出现，从而为患者带去希望。■

(责编：倪伟波)



血液检测： 让阿尔茨海默病早期诊治不再是空话

► 见习记者 辛雨

研究表明，早期发现及早干预可极大地延缓阿尔茨海默病的进展。然而，受限于早期诊断方法的匮乏，早期干预目前很难实现。

复旦大学附属华山医院老年医学科主任医师黄延焱告诉记者，阿尔茨海默病患者在临床症状出现的前几年甚至十多年前，其大脑就已发生病理改变。“但多数患者往往是在出现精神行为异常后，才引起家人及朋友的关注，去医院就诊诊断时通常已至疾病中晚期”。

美国阿尔茨海默病协会首席科学官 Maria C. Carrillo 曾表示：“人们现在急需简单、便宜、非侵入性、易获得的阿尔茨海默病诊断工具。新的检测技术也可以在许多方面促进药物开发。例如，通过帮助确定临床试验的合适人选，以及追踪实验中疗法的影响。在阿尔茨海默病对大脑造成严重损害之前，及早发现并进行干预治疗的可能性，将使患者、患者家人和我们的医疗体系显著受益。”

早期诊断需方便快捷

阿尔茨海默病患者大脑最突出的病理生理特征包括：脑内 β -淀粉样蛋白沉积、 τ 蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠结、脑葡萄糖代谢紊乱、脑神经元及其突触丢失导致脑萎缩等，这些特征是诊断阿尔茨海默病的基础和依据。

有研究发现，疫苗疗法等以 β -淀粉样蛋白为靶点的治疗若在阿尔茨海默病患者临床症状出现后才开始进行，则治疗效果有限。“阿尔茨海默病不应在老年斑已经形成并累积发展至发病后才开始治疗，应该在 β -淀粉样蛋白沉积的早期就干预治疗。”黄延焱说。

2011 年，美国国立衰老研究所与阿尔茨海默病协会修改了阿尔茨海默病的诊断标准，把大脑已发生病理变化但尚未出现临床症状的阶段定义为“临床前阿尔茨海默病”。

黄延焱介绍说，在条件允许的情况下，阿尔茨海默病的诊断通常需要脑脊液 β -淀粉样蛋白水平或

τ 蛋白水平测定、脑部正电子发射计算机断层显像（PET） β -淀粉样蛋白/ τ 成像结果及 / 或家族遗传性、早发型阿尔茨海默病相关基因突变（PSEN1、PSEN2 或 APP 突变）检测结果。这些检查有助于临床医生在阿尔茨海默病发病前或轻度认知障碍阶段进行早期诊断并给予治疗。

脑 PET 检查可以在临床症状出现时针对性地探测到大脑内的病理变化，从而实现阿尔茨海默病的早期准确诊断。这也是目前世界及中国研发阿尔茨海默病诊断工具的方向。

虽然目前上述检查方法在临床诊治上已得到应用，但由于 PET 的设备和试剂价格都比较高，而且可能诱发辐射损伤；脑脊液检查为创伤性，患者接受度比较低。因此，更加简单、便捷且侵袭性小的低成本诊断方法的开发备受期待。

中科院神经科学研究所研究员徐进曾指出，要想打赢阿尔茨海默病的战役，有必要发展方便、准确

的早期诊断方法，这将对阿尔茨海默病的干预和治疗起到极大的帮助作用。

黄延焱也曾表示，由于受诊断技术和方法的限制，以及民众对阿尔茨海默病认识不足或对疾病的耻辱感，阿尔茨海默病的早期诊治和干预常常成为一句空话。

如果真的实现只需要一次简单血液测试就可提前十几年给出警告，那么这种新型早期诊治技术很可能是革命性的。

新型血液检测应运而生

2018 年 1 月，日本国家老年医学中心的研究人员在《自然》发表研究论文，报告了能预测大脑中 β -淀粉样蛋白沉积物的血浆生物标志物，并展示了血浆生物标志物在预测个体大脑中 β -淀粉样蛋白沉积水平方面的潜在临床应用价值。

该研究团队开发了一种新型血液检测方法，通过外周血样本预测阿尔茨海默病。具体来说，采用免疫沉淀法及质谱分析法，测量血液中多个 β -淀粉样蛋白相关肽段的水平。

随后，研究人员用两个独立的数据集测试其方法：一个是日本的包含 121 个样本的发现类数据集；另一个是澳大利亚的包含 252 个样本的验证型数据集。两个数据集的样本均来自人类，且都包括认知正常的个体、有轻度认知功能障碍的个体和阿尔茨海默病患者，均具有很好的代表性。

结果表明，通过对不同 β -淀

中科院神经科学研究所研究员徐进曾指出，要想打赢阿尔茨海默病的战役，有必要发展方便、准确的早期诊断方法，这将对阿尔茨海默病的干预和治疗起到极大的帮助作用。

粉样蛋白相关肽段的比例和综合打分，能准确预测个体大脑中 β -淀粉样蛋白沉积的水平。以脑 PIB-PET（匹兹堡化合物 B PET 成像法）检测结果为标准，该技术的准确率超过 90%。

研究人员指出，与目前的技术相比，这种从血检中寻找生物标志物的方法创伤性较小，有利于在临床上得到广泛应用。如果能够进一步验证此技术及检测方法的有效性，

将有助于阿尔茨海默病的早期诊断，并进行疾病干预。他们希望，这种血液测试方法在未来几年内可以广泛应用。

2019 年 6 月，新加坡国立大学下属医疗健康创新与科技研究院副教授邵惠琳带领的团队在《自然—通讯》报告称，他们研发出一套名为 Apex 的检测系统，可通过检测血液样本快速确诊阿尔茨海默病。

Apex 检测系统利用传感器上的



数以百万计的纳米孔捕捉血液中可能存在的 β -淀粉样蛋白，一旦捕捉到就会发出红色信号。感应器捕捉到的这种蛋白质越多，红色信号就越强，代表病情越为严重。

研究团队招募了 84 名志愿者进行临床试验，其中包括已确诊的阿尔茨海默病患者、轻度认知障碍患者、其他类型神经退行性疾病患者以及身体健康者等。PET 扫描和 Apex 系统血液测试对比结果显示，Apex 能准确识别阿尔茨海默病和认知障碍患者，并能将他们与健康人及其他神经退行性疾病患者区分开来，准确程度与 PET 扫描相当。

研究人员表示，Apex 测试费用只需 30 美元，仅为 PET 扫描价格的 1%，且操作简单，结果可在一小时内出炉。这一新型检测系统将作为现有阿尔茨海默病诊断和管理体系提供强大和有效的辅助作用。

2019 年 11 月，日本名古屋市立大学、大分大学、福祉村医院和爱知医科大学的研究小组报告称，利用蛋白质印迹检测浮肌蛋白的生物化学法可早期诊断阿尔茨海默病或者轻度认知功能障碍者。

名古屋市立大学道川诚团队发现，阿尔茨海默病患者血液及脑脊液中浮肌蛋白浓度明显下降，这在 PiB-PET 检查确诊的阿尔茨海默病患者和轻度认知功能障碍者得到确认。

另外，研究团队还对 PiB-PET 检查确认脑 β -淀粉样蛋白沉积的轻度认知功能障碍患者（MCI）和临床诊断 MCI 但 PET 检查未见 β -

淀粉样蛋白沉积的老年人的血清进行了比较，发现 PiB-PET 阳性的 MCI 者的浮肌蛋白值也显著下降，而 PiB-PET 未见 β -淀粉样蛋白沉积的 MCI 者血清浮肌蛋白值未有改变。研究人员表示，血清浮肌蛋白的含量与 PET 检查的 β -淀粉样蛋白沉积程度呈负相关，与认知功能障碍呈正相关。

谨慎对待 前景可期

目前国外有多家医疗机构利用血液检查技术来预测阿尔茨海默病发生的危险性，国内相关机构也正在进行相关方向的研究工作。

近日，首都医科大学宣武医院教授贾建平带领的团队在《阿尔茨海默病和痴呆》期刊发表了最新研究。他们发现，阿尔茨海默病和轻度认知障碍受试者中的外泌体突触生长相关蛋白 43（GAP43）、神经颗粒素、突触体相关蛋白 25（SNAP25）和突触素 1 显著低于对照组。此外，他们还发现外周血神经源性的外泌体和脑脊液中表达的 GAP43、神经颗粒素、SNAP25 和突触素 1 的水平高度相关。进一步分析表明，外泌体生物标志物可能反映了大脑的病理变化，可用于辅助诊断阿尔茨海默病，准确率高达 87%~89%。

该研究是国际上首次表明外周血神经源性的外泌体突触蛋白可作为阿尔茨海默病无症状期的生物标志物。对此，贾建平表示，外泌体突触蛋白的联合检测可以在认知损

害发生前 5~7 年预测阿尔茨海默病，这对阿尔茨海默病的早期诊断与治疗具有重要意义。

日前举行的 2020 年阿尔茨海默病协会国际会议，也对利用血液检测助力阿尔茨海默病早诊断早治疗给予很大关注。

会上，科学家们报告了有关 tau 蛋白异常的血液检测的多项研究进展。他们表示，tau 蛋白也许能在痴呆症状出现前 20 年检测到大脑的变化。

例如，瑞典和美国的国际研究团队通过测量血液中特殊 tau 蛋白 p-tau217 的含量，确定了一种检测阿尔茨海默病的高度准确的血液生物标志物，并在多个不同的人群中验证了这一发现。报告指出，p-tau217 似乎对阿尔茨海默病具有最高特异性，也最早显示出可测量变化，血液中 p-tau217 可以将阿尔茨海默病与其他神经退行性疾病区分开来，准确率达 89%~98%。

同时，阿尔茨海默病创新药物——“九期一®”的研究团队，基于阿尔茨海默病的脑肠轴机制研究，根据肠道菌群和血液代谢物的变化，也提出了一种新的 AD 生物标志物研发策略。

不过，尽管利用血液检测预测阿尔茨海默病具有诸多优势并被给予厚望，但在接受《科学新闻》采访时，专家也提醒，通过外周血检查和预测阿尔茨海默病的技术目前还没有通过国家药品监督管理局的批准，因此相关研究需严谨负责，谨慎对待。■

（责编：倪伟波）

基因检测有助早期发现阿尔茨海默病吗？

► 见习记者 辛雨



阿尔茨海默病发病原因多样，其中遗传因素是阿尔茨海默病重要的风险因子之一。以 65 岁为界，阿尔茨海默病可分为早发型及晚发型两种。其中约 62% 的早发型阿尔茨海默病有家族史，大部分以常染色体显性方式遗传。

随着分子遗传学技术的发展，阿尔茨海默病的遗传学研究也取得了一定进展。目前为止，研究已证明有数十种基因与阿尔茨海默病发病相关，如 APP（淀粉样蛋白前体基因）、PS1（早老基因 1）、PS2（早老基因 2），以及 APOE4（载

脂蛋白 E-4）等。其中，早发家族型阿尔茨海默病相关的基因主要与 APP、PS1、PS2 有关，最常见的为 PS1 突变。

有专家指出，作为慢性疾病的一种，人群中大部分散发性阿尔茨海默病患者的发病原因尚不明确，

目前明确的危险因素多与人们中年期的生活习惯有关，基因所起的作用相当有限。尤其对散发性阿尔茨海默病患者来说，年龄比基因更“危险”。

筛查确定危险基因可预防治疗

流行病学数据显示，早发型阿尔茨海默病的遗传力高达 79%。此前，研究人员通过传统连锁分析发现，APP、PS1 和 PS2 基因突变与早发家族型阿尔茨海默病有关。2010 版欧洲神经科学协会联盟诊断指南和 2014 版欧洲成立的国际工作组诊断指南中均提到，家族聚集性阿尔茨海默病中发现的显性遗传突变基因主要位于 PS1、PS2、APP 基因上。

作为确定性基因，任何携带 PS1、PS2、APP 致病突变基因的人群最终都会发生阿尔茨海默病，且相较于散发性阿尔茨海默病在 65 岁或之后出现症状，这 3 种基因突变所致的阿尔茨海默病在 40 岁早期或 50 岁中期开始出现症状。值得注意的是，这类遗传性的阿尔茨海默病大约只占总患病人数的 1%。对绝大部分患者，尤其是晚发性散发病例而言，大量的遗传易感风险基因有待发现。

一位长期从事阿尔茨海默病研究的专家告诉记者，对确定性基因来说，通过基因检测筛查阿尔茨海默病是靠谱的。“尤其是对早发家族型阿尔茨海默病患者，通过基因筛查可以在致病基因携带者发病前

对其进行干预，有望延缓疾病的发生时间。”该专家说。

然而，也有临床医生表示，目前不建议对阿尔茨海默病进行常规基因检测。“在临床上，除非有家族型聚集的倾向或家属有要求，我们才做基因检测”。

对此，上述专家表示赞同：“不宜强调基因的作用，毕竟绝大多数阿尔茨海默病并不是遗传性疾病。”由于目前尚无治愈阿尔茨海默病的治疗方法，基因检测的结果对医疗决策没有实际影响，反而会给基因携带者带来困惑和负担，因此这类基因检测通常会应用在阿尔茨海默病的研究中。

特殊的 APOE

多项研究表明，APOE 基因的多态性与散发性阿尔茨海默病密切相关，是阿尔茨海默病的易感基因。APOE 可通过参与 β -淀粉样蛋白生成、tau 蛋白与微管蛋白连接、突触可塑性及脂质代谢等途径，影响阿尔茨海默病的发生。

APOE 基因位于第 19 号染色体的长臂，由 3 种常见的等位基因型编码产生 3 种蛋白亚型：APOE2、APOE3 和 APOE4。其中，APOE4 是高风险基因，最早发现于 1993 年，是发现的第一个阿尔茨海默病风险相关基因。确诊的阿尔茨海默病患者中 APOE4 等位基因型频率较正常人显著增高。

APOE3 是最常见的基因型，有研究指出，相较于该基因纯合子的

人群来说，含一个 APOE4 等位基因的人群患阿尔茨海默病的风险增加 3.7 倍，含两个 APOE4 等位基因的人群会增加 12 倍的发病风险。而 APOE2 基因被阐明可以降低阿尔茨海默病的发病风险。

哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科主任医师马兰表示，APOE4 等位基因作为易感基因与散发性阿尔茨海默病相关联，较多实验也发现多数迟发型阿尔茨海默病患者表达 1 个或多个 APOE 等位基因。

进一步研究发现，APOE4 会使神经细胞膜的稳定性降低，导致神经元纤维缠结和细胞死亡。此外，APOE4 的增多还会抑制 APOE2 和 APOE3 的功能。

然而，与确定性基因不同，携带 APOE4 基因并不意味着一定会发展成阿尔茨海默病。约 15% 的健康人携带 APOE4 基因变异，从另一个角度而言，并非所有的 APOE4 携带者都会患病，一些携带者在 85 岁甚至 90 岁时都不会有认知障碍症状。

马兰指出，APOE4 基因型是轻度认知功能障碍向阿尔茨海默病转化的危险因素，但 APOE4 携带者不一定会成为阿尔茨海默病患者，且在其他一些痴呆（如额颞叶痴呆、路易体痴呆）中 APOE4 携带率也较高。有研究者发现，大约有 40%~65% 的阿尔茨海默病人携带了 APOE4 基因。因此，APOE 基因的检测不能作为阿尔茨海默病的诊断依据，仅能提高阿尔茨海默病诊断准确率。

根据美国斯坦福大学医学院团队近日发表于《美国医学会杂志—神经病学》的最新发现，如果同时携带另一种 klotho 基因变异，相当一部分 APOE4 携带者则不会患病。换言之，klotho 基因变异可能起到了保护作用，是抵消 APOE4 影响的候选基因。这一发现为患者风险识别、药物和疗法研发都提供了新洞见。

是什么因素起到了保护作用？研究团队在动物研究中发现，血液中 klotho 蛋白含量高预示着长寿，在人类研究中也发现了类似的证据。携带一个拷贝的 klotho 基因变异会增加 klotho 蛋白的循环水平，可以防止衰老和认知能力下降。

美国梅奥诊所神经科学系主席 Guojun Bu 评论认为：“这是令人振奋的发现，科学家一直在寻找可以抵消 APOE4 基因不良影响的其它基因，klotho 可能正是其中之一，表现为长寿基因对抗短寿基因。”

值得肯定的是，检测 APOE 基因多态性可协助临床早期评估阿尔茨海默病的患病风险，尤其是预测家族性受检者的发病几率。若能早

值得肯定的是，检测 APOE 基因多态性可协助临床早期评估阿尔茨海默病的患病风险，尤其是预测家族性受检者的发病几率。若能早期发现并给予恰当的思维训练和行为干预，还可延缓阿尔茨海默病进展及并发症相关死亡的发生。

期发现并给予恰当的思维训练和行为干预，还可延缓阿尔茨海默病进展及并发症相关死亡的发生。

首个中国 AD 全基因组测序

2018 年 2 月，香港科技大学深圳研究院“分子神经科学和药物创新研究孔雀”团队在《美国国家科学院院刊》发表了国际上首个关于中国阿尔茨海默病人群的全基因组数据。

此前，国际上关于阿尔茨海默病的研究主要集中于高加索人群，尚未有中国人群的全基因组测序数据。鉴于遗传背景、环境和生活习惯等方面的差异，高加索人群的研究结果并不完全适用于中国人群。

中科院院士、香港科技大学副校长叶玉如联合复旦大学附属华山医院、中科院深圳先进技术研究院、英国伦敦大学学院等团队，选取了 2007~2016 年间收集的不同程度阿尔茨海默病患者和对应年龄的健康人群作为研究对象，进行了全基因组测序研究，发现了阿尔茨海默病的新风险基因，如 GCH1 和

KCNJ15 基因。

研究团队在非亚洲人群的阿尔茨海默病患者中也验证了 GCH1 和 KCNJ15 基因的变异与病变的关系，并且发现这两个基因的变异与阿尔茨海默病患者血浆生物标志物的表达有密切关联。进一步分析发现，这些阿尔茨海默病风险基因与人体免疫信号存在相互作用，揭示了免疫系统功能失调与阿尔茨海默病病变的关系。

叶玉如表示，此次研究提出了基因变异导致病变的内在生物学机制，对阿尔茨海默病的早诊早治和精准医学研究有重要意义。

上述专家表示，目前，临床各类疾病均有开展全基因组关联研究，希望通过基因检测寻找易感基因、探究疾病的发病机制、相关致病因素及预后。同时，全基因组检测也有助于相关药物研发。

专家指出：“考虑到药物治疗的有效性有个体化差异，了解药物基因组学，可以针对某一临床疾病基因表型不同的个体采取精准的治疗方案。”

（责编：倪伟波）

AI 解锁大脑“隐秘角落”

► 记者 倪伟波

近年来，人工智能成为医疗领域当之无愧的“宠儿”。

语音录入病历、医疗影像辅助诊断、药物研发、医疗机器人、个人健康大数据的智能分析……人工智能技术通过赋能各个场景，引发了医疗健康领域历史性的革命。

与此同时，层出不穷的新研究也探索了人工智能技术在制药、分

子结构以及生物蛋白质等方面的可能，不断拓展着人工智能技术的应用疆界。

如今，在令全世界科学家棘手的疾病——阿尔茨海默病面前，人工智能技术凭借着在认知计算、机器学习以及深度学习等方面取得的突破，在该疾病的早期精准诊断与预测方面不断发力，力求探究大脑内的“隐秘角落”。

与时间赛跑

其实，在健康老化与阿尔茨海默病之间有一个中间阶段——轻度认知功能障碍，这是一种常见于老年人群的认知障碍，大约有 15% 的轻度认知障碍会恶化为阿尔茨海默病。因此，早期诊断不仅可以预防疾病的恶化，还能让患者有更多的时间安排未来的生活。

毕竟，对许多患有阿尔茨海默病的人而言，能够有尽可能多的时间参与个人决策是至关重要的。

目前，医学界还没有单一的测试来诊断阿尔茨海默病，只能结合病史、检查、脑成像结果和实验室检查（比如血生化及计算机断层扫描、磁共振成像、单光子发射计算机断层扫描和正电子发射断层扫描等脑部扫描检查），再通过医生来分析患者病情。一般而言，完成阿尔茨海默病及相关疾病的诊断评价往往需要几个星期。

如何能更快、更准确地预测或诊断出患有阿尔茨海默病的风险，成为科学家们探索的重要目标。

尽管磁共振成像能在一定程度上揭示这种神经退行性病变的脑改变，并提示疾病的发展等信息，但

由于阿尔茨海默病患者临床表现具有异质性，且磁共振成像在研究方法上存在局限性，因此，将磁共振成像研究成果应用于阿尔茨海默病的早期监测与诊断，仍然面临不小的挑战。

随着图像识别、深度学习、神经网络等关键技术的突破，人工智能获得了前所未有的发展，这为阿尔茨海默病的精准治疗打开一扇大门。

目前，科研界主要利用磁共振结构成像（sMRI）、功能磁共振成像（fMRI）、弥散张量成像（DTI）等基于磁共振成像基础上的神经影像单一或多模态数据，应用人工智能数理思维方法，进一步提高人工智能对医学脑图像复杂数据的分析能力，从而提升阿尔茨海默病诊断的评估效率。

磁共振结构成像研究多是通过显示脑萎缩来评估阿尔茨海默病的分期与进展。早在 2008 年，来自伦敦大学的 Stefan Klöppel 等人便建立了根据阿尔茨海默病患者单个的磁共振成像扫描图来预测患者临床评分的连续性模型。该研究能将阿尔茨海默病患者与健康个体区分开来，分类准确度高达 96%。

2011 年，希腊约阿尼纳大学计算机科学系教授 Evanthia E.Tripoliti 和该校材料科学与工程系教授 Dimitrios I.Fotiadis 等人提出从功能磁共振成像中提取信息来辅助阿尔茨海默病的诊断与分类，最终他们的实验结果显示，该方法对健康个体与阿尔茨海默病患者的分类准确度达 88%。

此外，能追踪脑白质纤维束变化的弥散张量成像，同样可以对阿尔茨海默病与轻度认知功能障碍进行分类。例如，北卡罗来纳大学教堂山分校放射学系 Chong-Yaw Wee 等人曾根据脑区的纤维数量作为特征，构建白质纤维连接网络，用于轻度认知功能障碍分类。结果发现，前额叶皮质、眶额皮质、顶叶和导叶区域的特征的分类性能最佳。

查找大脑里的蛛丝马迹

伴随着大数据技术的快速发展，简单的机器学习方法已无法满足这种复杂疾病的需求，深度学习技术由此而被引入。

作为机器学习研究中的一个新领域，深度学习的目的就是建立模仿人脑的神经网络。其神经网络的

层数越多，可以处理的数据就更庞大，再加上长期的训练，就能达到更高的准确度。

2016 年，麦克马斯特大学电子与计算机工程系教授 Saman Sarraf 与瑞尔森大学电子和计算机工程系 Ghassem Tofighi 使用卷积神经网络中著名的 LeNet-5 框架结构将阿尔茨海默病的功能磁共振成像和磁共振结构成像数据进行训练，分别获得了 98.84% 和 96.85% 的诊断准确率。

这是首次将功能磁共振成像数据用于训练基于深度学习的网络模型。与之前 Tripoliti 等人的方法相比，该方法显著提高了准确度，凸显出深度学习的优势。

去年 5 月，来自加州大学戴维斯分校和旧金山分校的研究人员表示，他们已经找到了训练计算机精确检测人类大脑组织中阿尔茨海默病的生物标志物的方法，该研究发表在《自然—通讯》上。

在这项研究中，研究团队尝试是否可以教一台计算机自动识别和分析微小淀粉样蛋白斑块以及各种类型的大片尸检人脑组织。其中，淀粉样斑块是阿尔茨海默病患者大脑中蛋白质碎片的团块，可破坏神



在寻觅夕阳红“杀手”踪迹的过程中,人工智能技术的确发挥了不容小觑的潜力。然而,在快速、精准预测或诊断患有阿尔茨海默病风险的道路上,仍有不少瓶颈等待突破。

经细胞的连接。

为此,研究团队设计了一个旨在识别基于数千个人类标记示例模式的“卷积神经网络”。为了创建足够的训练样例来教授卷积神经网络算法,研究团队专门设计了一种方法,允许其快速注释或标记来自50万个特写图像的数万张图像、来自43个健康和患病大脑样本的组织。

研究表明,他们的算法可以处理整个脑片切片,准确率为98.7%,速度仅受他们使用的计算机处理器数量的限制。

除了在精准诊断阿尔茨海默病方面,人工智能技术“大显身手”外,在预测轻度认知功能障碍向阿尔茨海默病转化方面,人工智能技术也取得了一些值得关注的进展。

2019年2月,发表在 *Radiology* 杂志上的一项新研究指出,将神经影像学与机器学习相结合,可以预测患者在首次出现记忆障碍时是否会患上阿尔茨海默病(这是对其进行干预的最佳时机),并最终成功使诊断时间比常规方法提前了近6年。

在该研究中,来自加州大学旧金

山分校的 Jae Ho Sohn 博士及其同事收集了来自阿尔茨海默病神经影像学计划(ADNI)的一些图像来训练深度学习算法。ADNI是一个来自阿尔茨海默病患者、轻度认知障碍患者或无障碍患者的庞大的公共正电子发射断层扫描(PET)数据集。

“我们对这项算法的表现非常满意。它能在阿尔茨海默病确诊之前提前预测每一起病例。”Sohn 坦言。不过,他也指出,这项研究规模并不大,而且这些发现还需要验证。在未来,这种算法可以作为放射科医生的有力补充,并为早期治疗阿尔茨海默病提供机会。

未来仍可期

在寻觅夕阳红“杀手”踪迹的过程中,人工智能技术的确发挥了不容小觑的潜力。然而,在快速、精准预测或诊断患有阿尔茨海默病风险的道路上,仍有不少瓶颈等待突破。

当下,此类“研究的样本量太小,无法评估这类用途的可靠性。”瑞士理工大学苏黎世分校的生物医学图像计算助理教授 Ender

Konukoglu 就曾明确指出。更大的队列研究可能更有说服力,“但在那之前,很难谈论一些方法的临床适用性”。

来自阿姆斯特丹自由大学医学中心放射科和核医学系的高级研究员 Alle Meije Wink 对此表示赞同,他认为,提高精确度的一种方法就是使用更大的数据集。

不仅如此,多数研究仍局限于单一模态,多模态信息并未得到充分利用,这可能是目前研究准确度偏低的原因之一。

从方法学层面来说,尽管深度学习方法在阿尔茨海默病研究中炙手可热,但现阶段多处于理论阶段,想要应用于临床还有很长一段路要走。

诚然,未来的发展总是以过去的事件和经验为基础,阿尔茨海默病的研究亦是如此。

随着大量、完整的数据库和算法的发展与精进,人工智能技术有望不断突破现有瓶颈,在阿尔茨海默病研究方面取得更多令人激动的成果,并使成功地管理甚至预防这种可怕疾病的潜力变成现实。■

(责编:泉琳)

阿尔茨海默病治疗史: “灵魂的绝症”,不绝的宣战

► 记者 李晨阳

阿尔茨海默病,被称为“灵魂的绝症”。

它以患者的理智、思想、情感、记忆为餐,一路蚕食鲸吞,至死方休。而我们引以为傲的科学技术和现代医学,至今仍然无法扭转病魔的步伐。

但人类向阿尔茨海默病的征伐,百余年间从未止息。虽然胜利远未到来,但其中的艰辛不容忘却。

寻药:虽百折而不挠

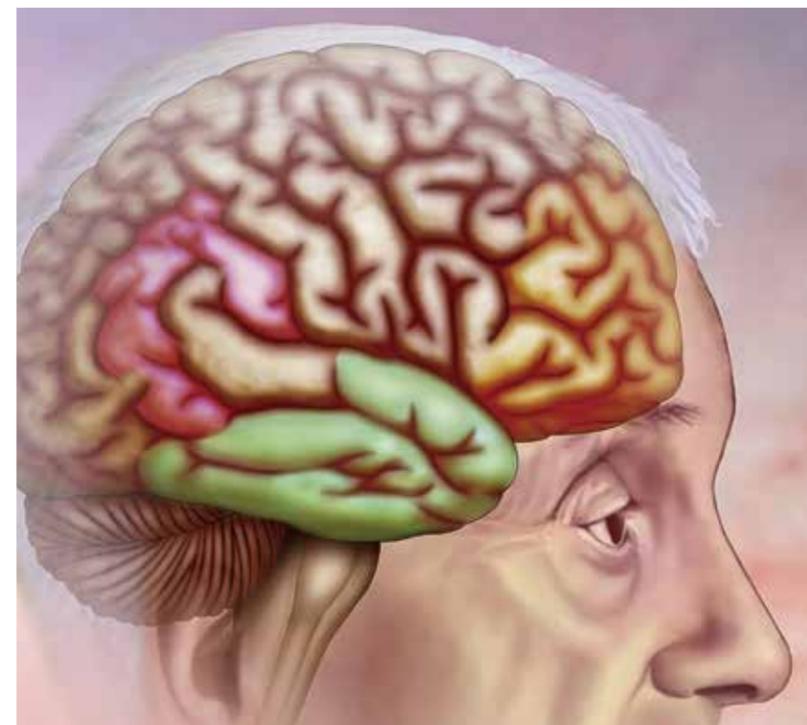
20世纪40年代起,科学家提出了最早的阿尔茨海默病发病机理假说——胆碱酯酶假说和谷氨酸功能假说。人们发现,阿尔茨海默病患者大脑内乙酰胆碱水平降低可引起记忆力下降,而谷氨酸水平升高可致神经元兴奋性中毒而死亡。

这两个假说,是人类认识阿尔

茨海默病的重要里程碑。目前仅有的5种被FDA批准的阿尔茨海默病治疗药物中,有3种是胆碱酯酶抑制剂:安理申(多奈哌齐)和 Exelon(卡巴拉汀)被批准用于阿尔茨海默病的各个阶段,Razdyne(加兰他敏)被批准用于轻度至中度阿尔茨海默病; Namenda(美金刚)则是建立在谷氨酸功能假说之上的NMDA受体拮抗剂;组合药物 Namzaric(多奈哌齐和美金刚),均已批准用于中度至重度阿尔茨海默病的治疗。

在上述两种假说后,科学家又陆续提出了 β 淀粉样蛋白($A\beta$)假说和tau蛋白假说。 $A\beta$ 是由淀粉样前体蛋白经 β -和 γ -分泌酶的蛋白水解作用而产生的多肽物质。沉积状态的 $A\beta$ 能直接毒害细胞、破坏神经传递,在阿尔茨海默病的病程进展中发挥着重要作用;而不溶性tau蛋白可导致神经纤维缠结,过度磷酸化的tau蛋白可损伤轴突,而且与淀粉样斑块相比,神经纤维缠结与神经元丢失及认知功能损坏的关系正相关性更好。

$A\beta$ 假说和tau蛋白假说燃起了人们巨大的期待,围绕这两大假



说的科学研究在阿尔茨海默病研究工作中占据了相当比例。近20年间，诸多生物医药领域的巨头公司都在基于Aβ假说开展相关的药物和疫苗研究，但是无一例外，均告失败。与此同时，高度磷酸化的tau蛋白因为存在于细胞内，靶向定位困难，其临床潜力尚未得到充分开发。

阿尔茨海默病的药物研发走进了一个漫长的低谷：2012年，强生与辉瑞合作的单抗药物Bapineuzumab遭遇3期临床失败；2014年，瑞士制药巨头罗氏的单抗药物Gantenerumab同样在3期临床阶段折戟，2017年罗氏重启相关研究，2020年再次宣告失败；2016年，备受瞩目的礼来新药Solanezumab，3期临床试验数据也未达预期；2017年，默沙东宣布停止开发BACE抑制剂药物verubecestat；2018，礼来和阿斯利康宣布正在停止口服β分泌酶裂解酶（BACE）抑制剂Lanabecestat治疗阿尔茨海默病的全球3期临床试验……

自2003年以来，全球在17年间再也没有迎来阿尔茨海默病新药的诞生。直到2019年12月29日，国产阿尔茨海默病治疗新药“九期一[®]”在国内上市。

与过去上市的药物相比，“九期一[®]”最大的特点，在于其以脑肠轴理论为基础的作用机制。根据2019年9月6日发表在《细胞研究》的相关论文，“九期一[®]”的主要作用机理是通过重塑肠道菌群平衡，抑制肠道菌群特定代谢产物的异常增多，减少外周及中枢炎症，降低β淀粉样蛋白沉积和tau蛋白过度磷酸化，改善认知功能障碍。

在既往研究中，该研发团队表示，“九期一[®]”可以直接与Aβ结合，同时保护神经系统免受Aβ毒害；可以抑制过氧化氢、苊砒碱等有毒物质对神经系统造成的伤害；还可以直接作用于神经元或神经胶质细胞……这些效应在药物靶标、有效位点的位置和治疗机制方面都显著不同。

“尽管‘九期一[®]’的治疗机理上在学界还存在一些讨论，但有一点值得注意——随着针对单一机制开展的药物研发纷纷失败，多种机制、多种病因、多种模式齐头并进的研发思路，正在发出更多的声音，甚至逐渐形成一股趋势。”四川大学华西医院精神心理科主任医师况伟宏说。

但况伟宏也提示，通常来讲FDA很难接受两个以上靶点和作用机制的药物——“毕竟单一靶点单一机制单一结局的药物更易于用科学的GCP方法予以验证。”

非药：从治病到“治未病”

传统的5大药物，都只能有限地改善症状、延缓病程。新生药物“九期一[®]”虽然在临床实验中表现出了可能有改变疾病进程的潜力，但是仍然需要更多的临床试验、真实世界研究来验证。

在同阿尔茨海默病斗争的过程中，人们还需要探索药物之外的干预方法。

现有的阿尔茨海默病非药物疗法，包括认知功能训练、情绪维持、心理干预、心理咨询、环境干预、营养支持、行为处理、娱乐疗法、生活护理等多种治疗和干预。

认知训练包括记忆、注意、定向、思维、执行功能、解决问题的能力、语言、运用等方面的训练，有些专注于记忆力、注意力等特定领域的认知能力提升；更多的则注重改善日常生活能力、社会技能和行为障

碍等。

即便是在阿尔茨海默病患者备受摧残的大脑中，神经系统仍然具有可塑性。方法适当的康复训练可以改善患者的认知，改善他们行使社会功能的能力，如记忆路线和电话号码等。

近年来，芳香疗法、多感觉刺激、电磁物理理疗等新兴疗法也纷纷涌现。但大多数没有经过FDA等机构认证，有些治疗效果不够稳定，还有一些主要作为传统治疗方法的补充。

仅仅这样当然是不够的。鉴于人类应对阿尔茨海默病的手段依然局限，或许最好的应对手段仍然是“治未病”。

“事实上，近10年来阿尔茨海默病领域最令人振奋的进展就是‘全病程管理’理念的提出。”况伟宏说。所谓“全病程管理”，就是把阿尔茨海默病的临床服务从痴呆阶段向

前推，直至覆盖全生命周期。

“从优生优育到幼年期的营养教育，乃至童年时期的不良心理暴露……这些生命早期的经历，都可能影响一个人晚年罹患阿尔茨海默病的风险。”况伟宏说，“这听起来有些‘玄学’，但的确是有科学证据支撑的。”

随着“全病程管理”理念的深入人心，很多国家都开始开展相应举措。2018年，英国的卫生政策做出巨大调整，从国家政策到慈善资源的配置，都更多地倾斜向利于全民脑健康的生活方式推广；在中国，脑科学和脑健康方面的投入也在显著增加，脑健康中心在许多城市和地区如雨后春笋般蓬勃出现。

“治未病”的理念还体现在早筛早诊上。2020年8月，首都医科大学宣武医院贾建平团队在国际医学期刊《阿尔茨海默病与老年痴呆症》（*Alzheimer's & Dementia*）发

自1906年第一例阿尔茨海默病患者被报告以来，100余年间，人类对这种疾病的认知不断升级：提出第一个致病假说，发现第一个风险基因，发布第一套诊断标准，确认第一个生物标志……然而，越深入地了解阿尔茨海默病，人们就越惊叹于它的复杂和神秘，也越感慨现代科技和医学的局限。

表论文，称发现了可在症状出现前5~7年预测阿尔茨海默病的生物标志物。研究人员表示：“对阿尔茨海默病早期或无症状期的有效诊断可为在其超早期干预赢得时间，从而增加治疗的有效性，降低疾病发病率。”

自1906年第一例阿尔茨海默病患者被报告以来，100余年间，人类对这种疾病的认知不断升级：提出第一个致病假说，发现第一个风险基因，发布第一套诊断标准，确认第一个生物标志……然而，越深入地了解阿尔茨海默病，人们就越惊叹于它的复杂和神秘，也越感慨现代科技和医学的局限。

正如况伟宏所言，“我们现在处于一个瓶颈期，每向前走一步都异常艰难。但也像黎明前的黑暗那样，随时可能迎来突破性的曙光。”

（责编：倪伟波）



“九期一[®]”全球战略发布会

阿尔茨海默病的“中国处方”

► 记者 李晨阳

在中国，有超过 1000 万阿尔茨海默病患者——不仅数量位居全球第一，增速也是全球最快。

65 岁以上人群发病率 5%；80 岁以上发病率超 30%；患者平均年龄大幅提前，年轻化趋势明显……随着老龄化加剧，阿尔茨海默病正在给中国造成越来越沉重的社会负担。

阿尔茨海默病是一套棘手的国际考卷，而中国拿到的考题尤为宏大复杂。面对挑战，中国正在探索自己的“处方”。

从论文到新药

2019 年 9 月 6 日，中科院上海药物研究所研究员耿美玉带领的团队在《细胞研究》发表封面文章——《甘露特钠治疗重塑肠道微生物群，抑制肠道细菌氨基酸型神经炎症，抑制阿尔茨海默病的进展》。论文指出，一种叫做甘露特钠（即阿尔茨海默病新型治疗药物“九期一®”，试验代号：GV-971）的寡糖类物质能通过重塑肠道菌群平衡，抑制肠道菌群特定代谢产物的异常增多，减少外周及中枢炎症，降低 β 淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白过度磷酸化，改

善认知功能障碍。

论文一发布，就引起了各界的广泛关注。

研究人员利用阿尔茨海默病小鼠模型开展试验，发现在阿尔茨海默病的进程中，肠道菌群失衡能导致外周血中苯丙氨酸和异亮氨酸的异常增加，进而诱导外周促炎性 Th1 细胞的分化和增殖，并促进其脑内浸润。而浸润入脑的 Th1 细胞和脑内固有的 M1 型小胶质细胞共同活化，可导致阿尔茨海默病相关神经炎症的发生。

与此同时，作者验证了“九期一®”对阿尔茨海默病转基因小鼠认知功能障碍的改善作用。研究人员利用水迷宫和 Y 迷宫试验证实，阿尔茨海默病模型小鼠接受“九期一®”治疗 3 个月后，认知功能障碍得到明显改善。同时，在 2018 年结束的为期 36 周、多中心、随机、双盲、治疗轻、中度阿尔茨海默病患者的临床 3 期试验中，“九期一®”能明显改善轻、中度患者的认知功能障碍。

2019 年 12 月 29 日，新药“九期一®”正式在国内上市开售。这是中国科学家原创、中国企业投入、拥有完全自主知识产权的治疗阿尔

茨海默病新药，也是自 2003 年以来全球第一个被批准用于治疗阿尔茨海默病的新药。

从肠菌到大脑

在“九期一®”发明者、中科院上海药物所研究员耿美玉看来，阿尔茨海默病药物研发的要点之一，是跳出“头痛医头、脚痛医脚”的思维定势——“传统主流的药物设计针对单一靶点，很难找到阻止阿尔茨海默病发生发展的药物。”

作为一种神经退行性疾病，阿尔茨海默病可以直接进攻人体的总司令部——大脑。多年来，人们对这种疾病的研究主要集中在脑部，药物研发也大多以此为抓手。

从原理上看，仅有的几个经 FDA 批准的阿尔茨海默病药物大体分为两类：胆碱酯酶抑制剂，可增加脑中神经递质乙酰胆碱的数量，以增加细胞间通信；NMDA 受体拮抗剂，它可以阻断兴奋性神经递质谷氨酸浓度病理性升高导致的神经元损伤。这些药物无法逆转和治愈疾病，只能做到改善症状、延缓病程。

然而，阿尔茨海默病并不单纯是

一种“脑病”。作为一种复杂的系统性疾病，阿尔茨海默病受到肥胖、高血压、糖尿病、基因、炎症、精神状态等多种因素影响。直至今日，人们对它的病因机理，仍然所知甚少。

20 多年间，耿美玉团队针对“九期一®”开展了多方面的机制机理研究。最初他们发现“九期一®”可以直接与 $A\beta$ （ β -淀粉样蛋白，一种重要的阿尔茨海默病相关神经毒性蛋白）结合，同时保护神经系统免受 $A\beta$ 毒害。但在后续的动物实验和二期临床中，“九期一®”表现出更多潜在机理。

当时正是肠脑研究迅速发展的时期，肠道菌群与神经退行性疾病等慢性复杂疾病的种种关联被挖掘出来，在学术界和医疗界掀起阵阵热潮。关于“九期一®”的研究，也自然而然地把目光投向这个领域。最终在上述《细胞研究》论文中，阐释了“九期一®”与重塑肠道菌群有关的主要作用机理。

美国神经学协会主席、华盛顿大学 David M. Holtzman 教授在《细胞研究》上撰文表示：“九期一®”作用机制的阐述毫无疑问为深度理解靶向肠道菌群作为治疗阿尔茨海

默病新策略提供了重要的概念支持，为抗阿尔茨海默病这类复杂疾病的药物研发提供了全新的干预方法。

从临床到药房

从 2006 年获批开展一期临床试验，到 2018 年三期临床试验揭盲。10 余年间前后共有 1199 例受试者参与了“九期一®”的一、二、三期临床试验。

通常，二期临床试验只需 3 个月，三期临床试验只需 6 个月，但“九期一®”的二期临床实验做了 6 个月，三期临床试验做了 9 个月。

“因为我们发现，药物到 6 个月时仍对患者有作用，我们希望最大限度地探索该药物的效用。”牵头完成“九期一®”国内二期和三期临床试验的上海交通大学医学院附属精神卫生中心主任医师肖世富说，“该药也是阿尔茨海默病药物领域全球首个长达 9 个月的纯安慰剂双盲随机平行对照研究。”

三期临床试验共有 818 例受试者。试验结果显示，“九期一®”可明显改善轻、中度阿尔茨海默病患者认知功能障碍，与安慰剂组相比，

主要疗效指标认知功能改善显著，认知功能量表评分改善 2.54 分（ $p < 0.0001$ ）。“九期一®”对患者的认知功能具有起效快、呈持续稳健改善的特点，且安全性好，不良事件发生率与安慰剂组相当。

2019 年 11 月 2 日，国家药品监督管理局发布消息，“九期一®”被有条件批准上市。同年 12 月 29 日，“九期一®”在国内正式上市。

由于阿尔茨海默病的复杂性与特殊性，相关临床研究一直挑战重重。阿尔茨海默病的诊断一直是国际难题，研究人员需要排除掉其他病因导致认知障碍的个体，遴选出真正符合要求的阿尔茨海默病患者。与二期临床试验相比，“九期一®”的三期临床试验改善了诊断标准，对阿尔茨海默病患者的脑萎缩程度、血管病灶状态等提出精细要求，从而相对更精准地从 1200 余例病人中筛选出 818 例受试者。

在历时 22 年的研发历程后，“九期一®”的上市申请从受理到获批不到 1 年，这是国家药品审评审批制度改革后，通过优先审评审批通道获批的第一个神经精神类中国原创药物。■

（责编：倪伟波）

上海交通大学医学院附属精神卫生中心主任医师肖世富： 突围临床试验“百慕大”

► 记者 李晨阳

100 余年来，全球用于阿尔茨海默病临床治疗的药物只有 5 款。过去 20 余年间，超过 320 个进入临床研究的药物宣告失败。

这是一个被视为临床试验“百慕大”的领域，多少医学科研工作者，矢志而来，铩羽而归。是什么让阿尔茨海默病如此诡异难缠？面向未来，我们的希望又在何方？

针对这些问题，《科学新闻》专访上海交通大学医学院附属精神卫生中心主任医师肖世富。在长达 9 年的时间里，他先后牵头完成“九期一[®]”的国内 II 期和 III 期临床试验，深知其中甘苦，也相信未来充满希望。

《科学新闻》：阿尔茨海默病是如何成为临床试验“百慕大”的？和其他药物相比，阿尔茨海默病药物的临床试验有哪些特点和难点？

肖世富：最根本的原因，是阿尔茨海默病本身就是一种多病因的复杂疾病：遗传基因、后天环境因素、生活习惯、饮食、社会交往都有可能影响这种疾病的发生和发展。这给人们认识和处理这种疾病带来了很大的困难。

对临床试验来说，入组患者的

选择是开局的关键一步。但是阿尔茨海默病首先从诊断上就是一个国际难题。因为表现出相似认知障碍的患者，背后是不同的病因和机理，准确筛选出符合要求的阿尔茨海默病患者，是我们面临的第一个挑战。

目前国内常用的阿尔茨海默病诊断工具仍然是 MRI（显示脑萎缩和脑室扩大）、PET 检查（发现 β 淀粉样蛋白在大脑沉积，尤以额、颞叶为主）。一些较为先进的诊断方式，如脑脊液检查、A β 示踪剂等，在国内都尚未得到临床推广，这是我们亟待提高的一个方面。

此外，判断一款阿尔茨海默病药物的疗效究竟如何，一直以来缺乏特别客观的指标。因为阿尔茨海默病的病因和症状很复杂，人类的大脑和意识更加复杂。而且阿尔茨海默病患者往往丧失了自知力，很难描述自己的感受，告诉别人服药是否见效，很多时候只能依靠照料者的观察、描述和反映——这也是没办法的办法。

目前全世界唯一认可的客观评估标准就是神经心理测试，通过类似于考试的方法，来检验患者的认知功能。

最后，阿尔茨海默病临床试验对

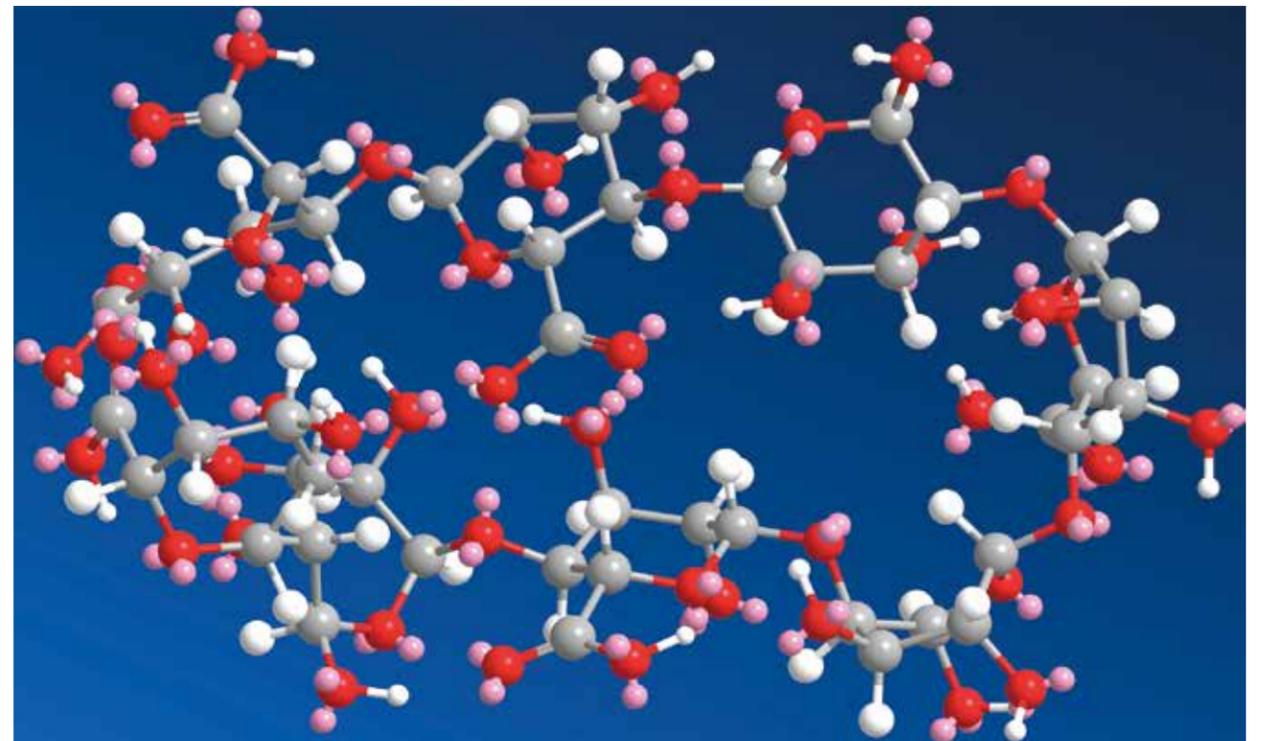
临床医生的经验要求很高。同时普通大众对临床研究也有误解，很多人不愿参加临床试验。

《科学新闻》：可否介绍一下您牵头的“九期一[®]”临床试验，在开展过程中有哪些问题和挑战？

肖世富：从 2006 年“九期一[®]”获得临床批件，到 2018 年 7 月 III 期临床试验揭盲，中间经历了 10 多年。在这十几年间，人类对阿尔茨海默病的认识有了很多改观，诊断标准长足发展，与此同时治疗方面却迟迟没有突破——这是我们开展这项工作的时代背景。

当初开展 II 期临床试验时，用现在的眼光来看，采用的诊断标准是比较粗糙的。到 III 期临床试验时，我们就更新了诊断标准，最终从 1200 余例病人中筛选出 818 例受试者。应该说是更加细化和准确的。

通常来说，II 期临床试验只需 3 个月，III 期临床试验只需 6 个月，但我们 II 期做了 6 个月，III 期做了 9 个月。因为我们发现，药物到 6 个月时仍对患者有作用，我们希望最大限度地探索该药物的效用，所以在伦理允许的情况下尽量延长了临床试验的



甘露特钠化学结构式

时间。这在当时并不容易，但最后还是做到了。

《科学新闻》：据报道称，今年 4 月“九期一[®]”国际 III 期临床试验获美国 FDA 批准。为什么要在美国做临床试验，目前情况如何？

肖世富：这个药要走向国际化，就必须国际上做临床试验。目前我们已经在欧美国家开展了全球多中心的 III 期临床试验。中国的 III 期临床做了 818 例受试者，预计国际 III 期临床试验会做到 2000 例以上。

但据我所知，受疫情影响，这些临床试验应该都还未正式开展。

《科学新闻》：从去年 11 月“九期一[®]”上市至今，大半年已经

过去了，这个药物在临床应用的效果如何呢？

肖世富：我只能谈谈个人经验。今年上半年由于疫情影响，很多老年人不出来看病了。根据疫情前开始服药的病人反馈，跟我们之前临床试验的情况大体相似，70% 左右的人反映有效果。经我诊断的 5 名病人中，有一名服药后没有效果，其他几人症状都出现了或多或少的改善。

像临床试验的结果一样，每个个体对药物的反应是不一样的。因为阿尔茨海默病机理更加复杂，我们目前很难做到像肿瘤药物那样通过基因检测，预测某个病人是否适合服用这种药物。

《科学新闻》：患者服药后的症状改善，一般表现在哪些方面？

肖世富：主要表现在认知能力和行为变化上：有些是冲动、吵闹甚至伤人的行为有所缓和；有些原本表现比较淡漠的，开始出现笑容等表情；有些人记忆力有所好转，能叫出亲人名字了，等等。通常对这些变化，负责看护的家人还是比较敏感的。

但在服药期间，患者的症状也不是一直渐进性改善的，中途也会因为各种原因而出现波动和反复。

《科学新闻》：与其他已上市的阿尔茨海默病药物相比，这款药物在临床效果上有哪些优势？

肖世富：经过为期 9 个月的 III 期临床试验，与安慰剂组相比，服用“九期一[®]”的患者神经心理测验平均得分提高 2.54 分（满分 75 分）。

而此前已经上市的药物，平均改善分值在 2 分左右，所以“九期一®”在阿尔茨海默病患者的认知改善方面还是有一定优势的。

《科学新闻》：在您的临床试验和行医过程中，有没有遇到一些令您印象深刻的典型案例？

肖世富：媒体和大众都喜欢典型案例，喜欢听令人振奋的故事。但是我们关心的不是个案，而是统计数据。个别疗效很显著的个体，不能反映这个药物的整体效果。

事实上最让我印象深刻的，反而是那些治疗效果不理想的人，他们身上反映的，恰恰是我们对这个疾病和药物认识的局限。

《科学新闻》：您给“九期一®”这款新药打多少分？

肖世富：我不知道这个“打分”指什么。就像刚才说的，患者反馈有效果的比例大概在 70%~80%，至少我们知道这个药确实是有一定疗效的。

结合当前国内外阿尔茨海默病药

物效果的整体水平，“九期一®”应该说还是不错的。

《科学新闻》：“九期一®”为什么可以通过多种靶标和路径治疗同一种疾病？

肖世富：阿尔茨海默病本身就是一种很复杂的疾病，所以在药物研发过程中，我们需要探索药物在各个机制上对这个疾病的作用。其实很多药物研发的过程都是这样的，科学家首先关注到药物某一方面的机制作用，接下来就要从其他角度开展进一步的探索，比如炎症反应、肠道菌群等。

历史上，多靶点多机理的药物并不少见。比如阿司匹林，最初只是一种止痛药，后来又发现了抗血小板凝集、解热镇痛、治疗不孕症和习惯性流产等作用，近期还有研究显示它可能预防肺癌。这个药至今 120 多年了，人们还没有把它探索完；再如口服 2 型糖尿病药物二甲双胍，也可以通过许多种不同机制来控制血糖，包括降低肝葡萄糖生成，减少肠道葡萄糖吸收，改善外周组织对葡萄糖的吸收和利用等；一种常用的阿尔茨海默病药

物美金刚，最初也是用来抗病毒的。

药物研发本身就是一个充满偶然和意外的过程，“九期一®”能通过多种机制改善阿尔茨海默病症状，也并非难以想象。

《科学新闻》：阿尔茨海默病药物的研发和临床试验，的确还有很多局限性。未来我们有希望真正战胜这种疾病吗？

肖世富：我想未来还是有很多希望的。首先就是我们之前提到的，阿尔茨海默病缺乏客观的疗效指标。事实上目前欧美已经有一些开始应用的方法，比如说观察治疗前后老年斑的病理变化情况、tau 蛋白神经纤维残节的变化等；未来通过人工智能技术检查脑萎缩程度，也会更加敏感。我想至少在治疗的客观指标方面，我们的生物标志会越来越来，也会有越来越多的前沿科技成果被应用到临床中。

在治疗方面，原来的传统思路是通过调节神经递质或者抗老年斑来对抗阿尔茨海默病，现在发现这个效果是有限的。有别于当前的对症治疗为主，未来的研究方向在于寻找切实延缓和阻止这种疾病进展的方法，比如修复受损的神经系统。

最近一段时间，这方面有了很多的重大理论突破。比如星形胶质细胞可以原位再生变成神经干细胞等，这是不得了的事情。我认为今后最有可能产生突破的还是神经干细胞研究，或许这才是逆转神经退行性疾病的根本方法。■

（责编：倪伟波）



原料车间

疫苗研发：一场对抗“岁月神偷”的持久战

► 记者 倪伟波

不可否认，毁灭性的神经退行性疾病——阿尔茨海默病至今仍无法治愈。

如今，全世界有数千万人患有阿尔茨海默病，而开发有效的疾病修饰疗法的尝试仍然停滞不前。截至目前，仅有几种药物可以部分缓解阿尔茨海默病的症状，尚无有效方法能阻止该病的进展，更不用说治愈这种疾病了。

一直以来，人们都期待能通过研发疫苗的方式，来及早预防阿尔茨海默病，以免被它悄然偷走我们的岁月记忆。

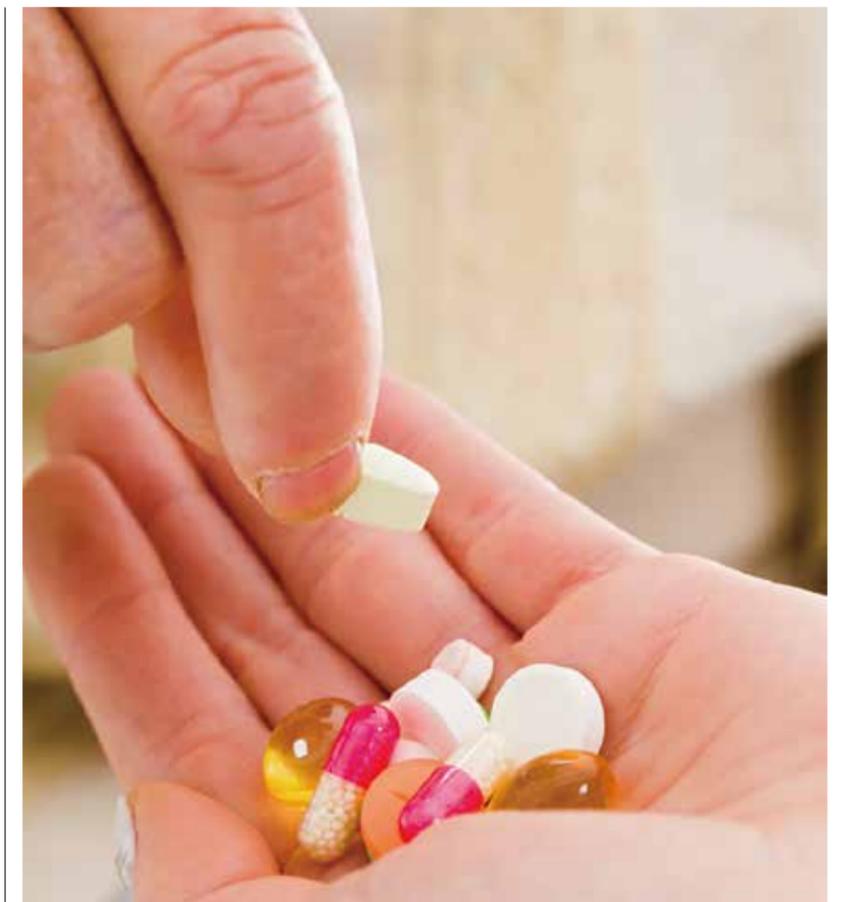
其实，阿尔茨海默病疫苗的研发始于 1997 年。在过去的 20 多年里，世界医学界的科学家们都在为缓解并治愈阿尔茨海默病而不懈努力。

那么，我们离急需的阿尔茨海默病疫苗究竟是一步之遥还是千里之外呢？

逐梦前行

将指针拨回 1997 年。

彼时，一位患有阿尔茨海默病的 72 岁英国妇女成为世界上第一批



针对该病进行疫苗实验的人。

从 2000 年 7 月开始，医生们给她和其他大约 70 名患者注射了一定剂量的疫苗——AN-1792，旨在促使他们的免疫系统攻击并清除那些许多人认为能导致阿尔茨海默病症

状的蛋白质团块。

在这项小型安全性试验取得可喜的结果后，该疫苗背后的制药公司——位于加州旧金山的 Elan 制药公司在第二年启动了一个更大规模的试验。然而到了 2001 年夏天，

其实,阿尔茨海默病疫苗的研发始于1997年。在过去的20多年里,世界医学界的科学家们都在为缓解并治愈阿尔茨海默病而不懈努力。

灾难性的结果出现了:二期临床试验中有16位病人出现严重的脑炎,其中包括这位72岁的英国妇女。2002年1月,Elan制药公司停止了这项大型临床试验。

人们对疫苗的希望似乎也随之破灭,科研人员再次回到最初的起点。

试验被终止了,但研究并未止步。鉴于AN-1792疫苗具有明显的副作用,且只有20%的接种者会产生高滴度抗体,所以科研人员改变策略,重新设计了新的疫苗——Bapineuzumab。这种疫苗为单克隆抗体,不需要首先诱导人体产生免疫应答便可直接与淀粉蛋白结合,从而降低了脑炎的风险。可是,经过所有三期临床试验发现,相比安慰剂,Bapineuzumab并未改善记忆力或其他认知能力。

随后,东京神经科学研究所的Yoh Matsumoto和他的同事通过修改控制 β -淀粉样蛋白产生的

DNA,研制出了新型疫苗。研究人员随后在两种情况下测试了疫苗:一种是预防斑块形成,另一种是在斑块形成后进行治疗。不过,该疫苗在后期临床试验中并未取得成功。

当然,类似围绕清除淀粉蛋白展开的疫苗研究远不止这些,但大多数努力丝毫不见起色。于是,一批科研人员开始转向以tau蛋白理论为支撑的疫苗研发方向。

另辟蹊径

tau蛋白,也称为微管相关蛋白,其主要功能之一便是维持轴突微管的稳定性。

一旦tau蛋白过度磷酸化,则会导致神经元内缠结的形成,从而导致微管脱落并影响神经递质以及其他物质在神经元内的运输,并逐渐致使突触退化,轴突消失,最后只剩下神经元残存的细胞体。

而脑内神经元磷酸化tau蛋白高度聚集正是阿尔茨海默病的主要病理特点之一。因此,通过激活免疫系统帮助患者清除病原性的tau蛋白,有望减缓或压制阿尔茨海默病的进展。

事实上,tau蛋白的免疫疗法有两种:主动免疫和被动免疫。主动免疫是用抗原激活人体的免疫细胞产生对抗某一类型的病原性tau蛋白的抗体,而被动免疫则是直接使用单克隆抗体。

目前,主动免疫疗法进入临床的有两款疫苗:由生物技术公司Axon Neuroscience SE研发的AADvac-1活性疫苗,以及AC Immune/Janssen制药公司研发的ACI-35。

如今,ACI-35正在进行1b/2a期的临床试验。而AADvac-1于2019年9月公布的二期临床试验结果显示,注射疫苗的患者中有

98.2%对tau蛋白产生了抗体。阿尔茨海默病的几个生物标记的变化显示出趋势,提示AADvac1可能减缓疾病的进展。基于这些结果,Axon目前正在寻找一个经验丰富的全球合作伙伴,以帮助计划和实施下一阶段的临床试验,以便迅速将这种疗法的益处带给更广泛和不断增长的患者群体。

在被动免疫疗法中,由AbbVie和C2N诊断学公司研发的单抗ABBV-8E12现阶段正在进行II期临床试验,预计2021年7月结束。百时美施贵宝公司(BMS)从生物技术公司IPierian收购的BMS-986168也正处于II期临床试验。

2019年6月,一条有关“阿尔茨海默病疫苗研制成功”的新闻在国内引发广泛关注。

彼时,这项发表在Nature子刊npj Vaccines杂志上的新研究取得了令人鼓舞的结果,让人们在不断失望中再次看到了光明和希望。

“我希望把它当成一项挑战,来看看我们是否能研制出治疗方法。”新墨西哥大学健康与科学部副教授Kiran Bhaskar在过去的十年里一直热衷于研究阿尔茨海默病,他对治疗方法的研究始于2013年产生的一个想法。

“从这个想法的产生到获得有效的疫苗需要大约五年左右的时间。”Bhaskar表示。他带领团队将目光瞄准了tau蛋白的聚集和沉积,他们使用病毒样颗粒(VLPs)设计出一种新疫苗并在实验鼠身上进行测试。

“我们找到一些患有阿尔茨海默病的老鼠,给它们注射了疫苗。”参与该项研究的新墨西哥大学博士生Nicole Maphis表示,该疫苗针对一种特定的蛋白质,该种蛋白质在阿尔茨海默病患者的大脑中很常见。

“我们所做的是追踪到tau蛋白的一个特定区域,这个区域里病理性的tau是红色结构,这在阿尔茨海默病中很常见,我们想制造可以对抗它的疫苗。”Maphis直言。

该研究的测试结果显示,这些抗体似乎已经清除了病理性tau蛋白,这些病理性的tau蛋白是在阿尔茨海默病患者中发现的神经纤维缠结的组成部分。而且磁共振成像扫描显示,接种疫苗的动物脑萎缩较少,表明疫苗可以减少神经元坏死。

同时,实验鼠在一系列迷宫测试中的表现表明,注射了疫苗的老鼠表现明显比未注射的更好。尽管如此,该项试验还尚未完全成功。将疫苗用于人身上不仅仍需要数年的时间,还需要花费数十亿美元。

仍在路上

阿尔茨海默病疫苗研发20余年来,科研人员屡战屡败,许多药物在晚期临床试验中遭遇失败。仅2002年至2012年间进行的研究,该类药物的试验失败率就高达99.6%。

为什么阿尔茨海默病疫苗研制如此艰难呢?

“阿尔茨海默病的发病机理太过于复杂了。”华盛顿大学阿尔茨海默病研究中心主任John C. Morris曾一语中的地指出。

你知道吗,在不到5%的情况下,阿尔茨海默病是由一个人的基因标记的特殊变化引起的,这种变化表明这个人最终会得这种病。其他时候,阿尔茨海默病则是由环境、生活方式和遗传因素等共同引起的。换句话说,我们真的不知道是什么导致了这种可怕的疾病。

虽然阿尔茨海默病出现并被人知晓已百年有余,然而它仍是令科研人员捉摸不透的“最熟悉的陌生人”。

“当我们的团队十多年前开始研究阿尔茨海默病时,我们的目标是为阿尔茨海默病患者提供更好的治疗方法。”拉瓦尔大学医学院教授Serge Rivest直言。“可如今,我们仍在路上。”

Bhaskar及其团队对此也持同样的观点。“我们必须确保我们有疫苗的临床版本,才可以在人身上进行测试。”Bhaskar强调,这种疫苗距离问世可能还需要数十年的时间。

路漫漫其修远,阿尔茨海默病疫苗的研发之路还处于艰难求索之中,但我们仍怀揣梦想,充满希望。

或许正如哈佛大学神经生物学家Cynthia Lemere所说的那样,“我们的终极梦想就是研制出一种疫苗,在人们20多岁或30多岁的时候给他们接种,从疾病还未开始就防止其发生。”

(责编:泉琳)

他山之石

美国：与沉默“杀手”的攻坚战

► 记者 许悦

阿尔茨海默病是无声的“杀手”，全球各个角落都有它的身影。

2019年3月，美国阿尔茨海默病协会发布美国《阿尔茨海默病对公共健康的影响报告》。报告显示，平均每65秒就有一个美国人患上阿尔茨海默病；到本世纪中叶，美国65岁及以上患有阿尔茨海默病的人数或增加到1380万人；2050年，这一数字将升至1400万，使该病症成为美国第六大致死原因。

阿尔茨海默病对美国的威胁不言而喻，而该国很早便打响了这场与沉默“杀手”的攻坚战。

政策密集支持

美国政府很早就意识到了阿尔茨海默病带来的威胁。

1999年，美国参议员 Susan Collins 和众议员 Edward Markey 创立了阿尔茨海默病国会特别工作组，以期推动本国阿尔茨海默病的研究和治疗。

经过10多年的努力，两位立法者于2011年共同起草了《国家阿尔茨海默病项目法案》。该法案提出，美国应制定计划加强相关研究，以改善阿尔茨海默病和相关痴呆症患者的治疗。此后，美国国会通过了这一法案。

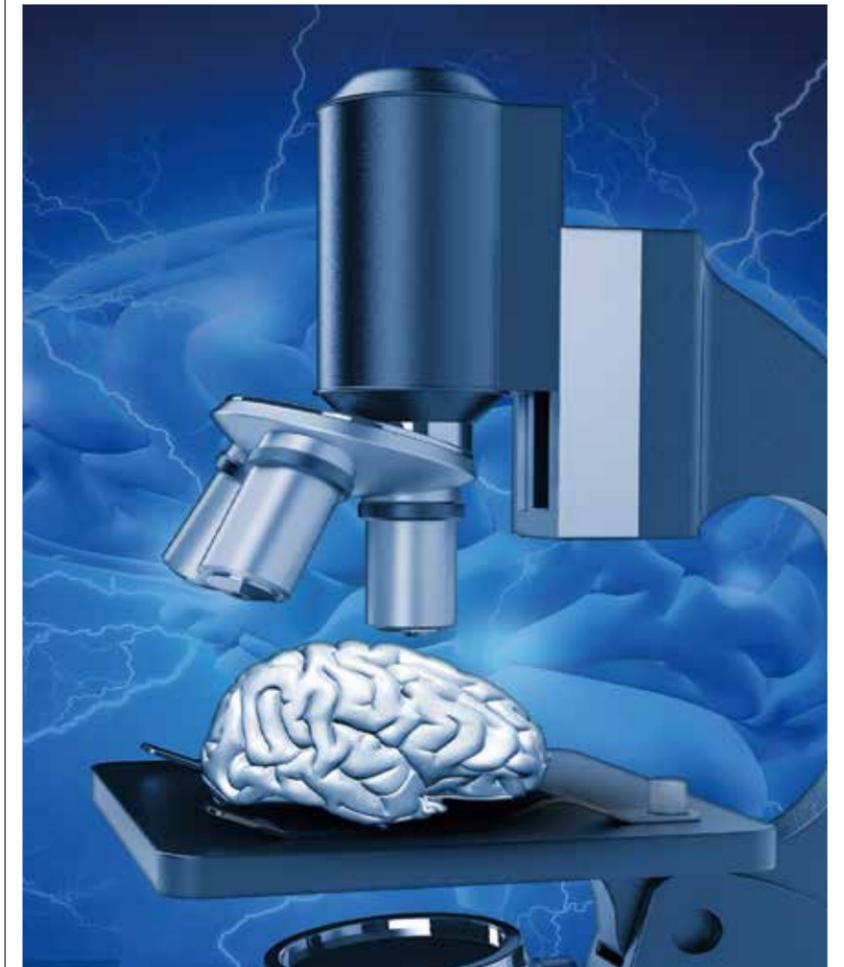
美国卫生与公众服务部（HHS）也制定了目标——到2025年，能够做到预防和有效治疗阿尔茨海默病。

2012年1月，时任美国总统奥巴马签署阿尔茨海默病国家治疗计划，紧接着于2月签署了一项促进阿尔茨海默病研究的基金项目。

在该项目中，美国政府将支付

5000万美元用于阿尔茨海默病的遗传性及早期可检测性研究。美国国立卫生研究院（NIH）也表示，会投入4.5亿美元用于研究和治疗阿尔茨海默病。

同年5月，美国政府宣布在全国范围内启动大型阿尔茨海默病研究计划。其中，第一步将针对阿尔



美国拥有多家权威的健康信息提供机构,为阿尔茨海默病患者家属提供全方位服务。类似的咨询服务机构会定制简单易懂的操作手册,指导患者家属如何照顾病患。比如,它们会指导患者家庭定制未来计划,并通过分析患者家庭帮其组建合理的支持团队,确定各位家属的分工。

茨海默病高危患者进行预防研究,测试一种胰岛素鼻喷雾剂能否帮助患者恢复记忆。该尝试作为阿尔茨海默病国家治疗计划的初始项目,分别得到了1600万美元和790万美元的两项基金支持。

据统计,自2000年以来,仅美国联邦政府对阿尔茨海默病药物研发的投入总经费就已达100多亿美元,囊括了900多家机构、3万多个项目。

在密集的政策支持下,美国针对阿尔茨海默病的高质量研究项目大幅增加,助力阿尔茨海默病等认知病症的治疗探索。

与此同时,美国从1983年开始尝试制定阿尔茨海默病诊断标准,并不断更新。

其最新标准是由美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会(NIA-AA)于2011共同制定的诊断指南,发表于《阿尔茨海默病与痴呆》杂志。

这一新标准相较之前的诊断标准具有极大的灵活性,并且纳入了仅以研究为目的的临床前期阿尔茨海默病

诊断标准,旨在推进阿尔茨海默病高风险人群的早期发现,以及在病理生理层面上对该疾病的诊断。

充足的经验和完善的机制

除了加大投入、推出相关政策,美国在应对阿尔茨海默病方面还建立了一套相对完善的照护和社区关怀机制。

美国拥有多家权威的健康信息提供机构,为阿尔茨海默病患者家属提供全方位服务。类似的咨询服务机构会定制简单易懂的操作手册,指导患者家属如何照顾病患。比如,它们会指导患者家庭定制未来计划,并通过分析患者家庭帮其组建合理的支持团队,确定各位家属的分工。

有的机构甚至细致到帮助患者家庭提升住家安全性,如确保尖锐危险物品不乱放、收起小件装饰物防止老人误食、安装摄像头时刻注意老人行动和需要的帮助等,从而为阿尔茨海默病患者营造安全舒适的环境。

除了专业机构,美国还形成了诸多认知友好社区,以帮助患有阿尔茨海默病等认知障碍症的病人和家庭。

位于密西根西部的小城市——战溪,就是美国友好社区发展的一个典型案例。战溪加上周边地区只有不到14万人口,其老年人服务中心是美国老年社会服务体系“国家、州和地区”三级服务体系里最基层的一级,但其友好社区的建设却并不逊色。

从2015年开始推广认知友好社区起,除了组织协调各个部门之间的合作、提供各种培训和支持服务,战溪还通过数字化手段建设认知友好社区。

例如,他们为患有阿尔茨海默病等认知障碍疾病的老人佩戴装有全球定位系统芯片的手环,方便定位;同时,创建包含认知症老人、家属、医院、警察和社区急救系统的数据系统。认知症老人走失被发现后,急救人员可以及时通知家属;而医院接收到病患,也能及时获得患者的健康信息。

在战溪,认知友好社区与高校的联系也十分紧密,许多老人会积极参与高校认知障碍的相关研究,增加其获得尖端专业医疗服务的机会。

认知友好社区不仅提高了公众对阿尔茨海默病等的认识和理解,还为患者营造了安全、舒适的环境,极大地促进了对阿尔茨海默病患者的照护。■

(责编:唐琳)

德国:挣脱阿尔茨海默病的牢笼

► 记者 许悦

和其他国家一样,德国也难逃阿尔茨海默病的困扰。

有数据显示,2018年德国约有170万阿尔茨海默病患者,并且这一数字还在快速增长。如果相关疗法没有取得突破,预计到2050年,该国阿尔茨海默病患者将达到300万人。

事实上,阿尔茨海默病和德国是“老相识”。作为最早识别出这一无声“杀手”身份的国家,德国一直在与其较量,从各个方面探索针对该疾病的治疗以及对患者的照护。

多方位围堵

目前,世界上还没有能完全治愈阿尔茨海默病的方法,因此如何预防和缓解病症成为各国都在关注的问题。

德国政府首先在饮食上提出了建议。2019年,德国联邦食品与农业部召集专家专门研讨饮食与阿尔茨海默病之间的关系。有专家指出,地中海式饮食或有助于预防阿尔茨海默病。

地中海式饮食是指地中海沿岸一些地方流行的饮食方式,其中含

有较多的果蔬、鱼、坚果等,食用油则以橄榄油等植物油为主。这意味着加大蔬菜和白肉摄入、减少红肉摄入,或有助于预防阿尔茨海默病。

不过,专家也强调,饮食只是影响患病的因素之一,目前研究尚不能证实某种特定食物能被用于预防阿尔茨海默病。

对于已经被阿尔茨海默病深深困扰的老人,德国的社会公益团体则试图通过诗歌唤醒他们沉睡的记忆。

德国文学青年拉尔斯·鲁佩尔



德国作为最早发现和研究阿尔茨海默病的国家之一，在相关疾病的治疗机制等方面有着较为完善的体系，特别是在对阿尔茨海默病患者及其照护的人文关怀方面，是许多国家借鉴、学习的典范。

和来自美国纽约的诗人加里·格拉茨内尔于2009年发起诗歌唤醒活动。他们成立了名为“阿尔茨海默病人诗歌康复计划”的联合工作室，向照顾阿尔茨海默病患者的护理者传授相关技巧，同时招募青年志愿者直接与患者进行面对面交流。

2012年，该社会公益团体开始在德国全境推广其创新的“唤醒沉睡的词句”计划。该计划旨在用过去很受欢迎的老歌和脍炙人口的诗篇来帮助阿尔茨海默病患者唤起深度记忆，从而对病症起到有效的辅助治疗作用。

活动中，工作者和志愿者会面对病人大声朗诵著名诗歌、有韵律的词句及吟唱曾经流行的老歌，选用的诗句和歌曲多数是听者耳熟能详的篇章和曲目。

实践表明，当患有阿尔茨海默病的病人听到这些记忆深处的词句和旋律时，他们的注意力会很集中，做出反应持续的时间较长，许多病人甚至在第二天还记得头一天吟诵过的词句和歌曲。

有关专家也表示，这种用生动活泼的诗句和老歌唤起病人深度记

忆的做法被证明是切实可行的，并且对于患者自身身体及脑力机能可以起到良好的激励和刺激作用。

此后，德国许多阿尔茨海默病照护机构采用了该方法作为一种辅助治疗，使患者放松。

人文关怀

德国作为最早发现和研究阿尔茨海默病的国家之一，在相关疾病的治疗机制等方面有着较为完善的体系，特别是在对阿尔茨海默病患者及其照护的人文关怀方面，是许多国家借鉴、学习的典范。

德国设有许多老年照护机构，这些机构以其极具人文关怀的照护来减少阿尔茨海默病患者的安全隐患、延缓病情发展、减轻照护人员和家属压力等。

相关照护机构在其建筑的设计装潢、病人日常生活结构、机构内社会环境营造等方面都有着专业的设计和规划。

比如，在阿尔茨海默病患者的居住环境上，德国的照护机构会为每位病患提供单独的房间，并

在房门张贴如患者喜欢的花草、动物等特殊的个性化标签，以便为患者导航，使其更容易找到自己的房间。

而在房间的布置上也有细致的要求，强调舒适性。房间色彩丰富，采光要有自然光线，床铺尽量靠近窗户且可见房门，并且卫生间为无障碍设计等。

此外，这些机构还会为老年人设计一些具有社交性的活动，比如一起唱歌、阅读诗歌、讲故事等，为患者情绪带来积极影响。为老人安排的活动每次时间控制在20分钟以内，且每两次活动间会为患者设置一个回复过渡的平静期。

小到日常起居、大到研究治疗，德国的照护机构拥有照护阿尔茨海默病患者完整、严谨的体系和流程，为饱受病痛折磨的老年人提供了一个舒适安全的环境，为病人家属减轻了负担。

阿尔茨海默病虽然是无声“杀手”，但是人文关怀和充满理解的社会环境，将拯救独自承受痛苦的患者脱离冰冷的牢笼。■

(责编：唐琳)

日本：让认知障碍政策成为国家战略

► 记者 许悦

日本国立社会保障和人口问题研究所曾预计，到2040年，该国老龄人口的比例将达到35.3%。作为一个人口老龄化严重的国家，阿尔茨海默病对日本的冲击不容小觑。

为此，日本政府从21世纪初就开始调整政策，将阿尔茨海默病等认知症问题提升为国家战略。

政策探索

日本九州大学教授二宫利治在2015年发表的一项研究显示，2012年日本65岁以上老人中，每7人就有1人患老年认知障碍；预计到2025年将提高至每5人中有1人患老年认知障碍。

为应对快速增长的老年认知障碍风险，日本政府积极向其他国家吸取经验，并组织学者进行详细的调查和学术研讨，于2013年召开“认知症国际政策研讨会”，随后于2014年在东京召开“认知症峰会日本后续活动大会”。

紧接着，2015年1月，日本发布“新桔色计划”，即《认知症施策推进综合战略——面向构建认知症老年人友好社区》，提出了推动

加深对认知症理解的普及和启发(扩大社会的理解)；提供认知症病状的适时、适当的医疗与介护；推进面向认知症患者在内的老年人友好社区的建设等7大综合政策。一连串政策加深了阿尔茨海默病在日

本社会中的认知度。

为进一步深化相关政策，2018年，日本为制定认知症国家战略专门设置了“推进认知症施策相关阁僚会议”，并于2019年审议通过了《认知症施策推进大纲》。其中首



条政策，便是“推广与理解、支持患者本人发声”。

这一大纲的颁布，标志着包括阿尔茨海默病在内的认知症问题升级成为日本国家战略的一部分，为阿尔茨海默病的相关研究和治疗提供了有力支撑。

行走在治疗前沿

随着阿尔茨海默病患者人数的不断上升，加之其难以彻底被治愈，因此如何及时诊断、尽早治疗成为各国关注的研究热点。

而日本作为脑研究较为发达的国家之一，在阿尔茨海默病的研究、治疗和诊断方面作出了许多新探索。

2006年，日本研究人员 Takahashi K 等报告了他们利用鼠成纤维母细胞诱导产生了类似胚胎干细胞的诱导干细胞。次年，其研究更进一步，在《细胞》发表文章称人类的皮肤成纤维细胞也可以诱导成多能干细胞，并可将其作为细胞替代治疗的另一种细胞来源。而这对于通过诱导多能干细胞代替其他干细胞移植治疗神经退行性疾病如阿尔茨海默病等，具有很大的优势。

经过 10 多年努力，2018 年，日本成为世界上首个批准使用干细胞治疗法对阿尔茨海默病进行治疗

的国家。

2019 年，名古屋市立大学、大分大学、福祉村医院和爱知医科大学的研究小组带来了一种新颖且简便的检测方法，仅需一滴血就能对阿尔茨海默病进行早期诊断……

可以说，日本研究人员开辟了对抗阿尔茨海默病的另一个“战场”。

爱与理解

当前，很多国家都在探索如何解决阿尔茨海默病患者的看护问题以及增进公众对患者及其家庭的理解和帮助。

日本是认知友好运动最早开始的国家之一。早在 20 世纪 80 年代中期，日本民间以阿尔茨海默病等认知症患者为对象的照料支援便已起步。

历经 30 多年的发展，目前日本面向阿尔茨海默病患者的各类服务机构已经普及流行，其照料服务主要分居家照料和设施照料两种。通常轻、中度患者在家接受照料服务的较多，而重度患者较多选择设施照料。

众所周知，日本人很爱喝咖啡，因此在日本还存在以阿尔茨海默病为主题的咖啡馆。

2015 年，日本厚生劳动省推出支援阿尔茨海默病患者的举措，专门开设了阿尔茨海默病咖啡沙龙。患有该病的老人及其家人、关心阿尔茨海默病问题的人，还有支援者和医疗专家等定期在咖啡沙龙聚会，为病人和家属提供帮助。到 2016 年，日本阿尔茨海默病咖啡店已有 655 家，现在则达到数千家。

在上述背景下，日本有的咖啡连锁店也开始定期举办阿尔茨海默病沙龙，让患者及家属等在喝茶、喝咖啡的同时，交换治疗信息、学习相关知识，一起唱歌、做游戏等。此外，沙龙还会邀请专家接受患者及其家人的咨询。有的咖啡沙龙还推出患者和家属可以共同体验的临床美术和音乐刺激疗法。

为提高公众意识，日本还会在必要的店铺放置和阿尔茨海默病相关的手册。比如，横滨市西区的商店里就放有阿尔茨海默病科普手册，让店员了解患者的特征，以耐心应对患者，并且在必要时及时寻求医疗机构的支援。

通过政策支持和相关活动的举办，关心爱护阿尔茨海默病患者的文化已在日本社会逐渐形成，为阿尔茨海默病患者及其家属营造了充满理解与关爱的环境。■

(责编：唐琳)

远景智略

应战阿尔茨海默病：黑暗犹深 未来可期

► 记者 李晨阳

病因机理依旧神秘，新药研发屡屡失败，医药巨头纷纷退出……

在第 27 个“世界阿尔茨海默病日”到来之际，在人们确认这种疾病的第 115 年，放眼全球，人类应对阿尔茨海默病的“战况”依然不容乐观。

这是一个热门领域，却也是一个寂寞的领域，更是一个失望远远多于振奋、困惑远远多于信心的领域。那么未来，我们能否突破逆境、扭转颓势，能否迎来一个更有希望的明天？

“虽然我们当前面对的局面很黑暗、很悲观，但是随着人类科技的迅速发展，或许爆炸性的突破就在前方。”四川大学华西医院心理卫生中心神经精神障碍与老年精神卫生单元主任医师况伟宏对《科学新闻》表示。

《科学新闻》：当前阿尔茨海默病研究还有哪些重要问题尚未得到解答？

况伟宏：主要还是机理问题。尽管我们研究阿尔茨海默病已经 100 多年了，但我们对这种疾病的

致病机理依然所知甚少。

人们一度认为 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白可能是阿尔茨海默病的病因。但随着研究的深入，越来越多证据显示这两种蛋白并非疾病的原因，而只是阿尔茨海默病病理发展过程中的关键节点。一旦病情发展到 β 淀粉样蛋白沉积和 tau 蛋白相关的神经纤维缠结阶段，病情就开始爆发式发展，形成一个连续的瀑布效应。

要继续向更上游处探究致病机理是非常艰难的。因为再往前推，同样的早期异常状态，可能会发展为阿尔茨海默病，也可能会发展为帕金森病，又或者是其他神经疾病。究竟什么样的环境因素会决定患者的病情向何处发展？这些问题会变得越来越精细，也越来越难以解答。

我们现在处于一个瓶颈时期，每向前一步都非常艰难。但从另一个角度来看，一旦有突破，就很有可能是爆炸性的。

《科学新闻》：除了围绕几大传统假说开展的研究外，阿尔茨海默病的研究还有哪些可能取得突破

的新兴方向？

况伟宏：神经炎症损伤假说、递质功能缺陷假说、脑血管损伤假说以及肠-脑循环紊乱假说等，都有一些研究工作正在开展。针对这些机理的阿尔茨海默病干预方法也都在开发中，但是大多数方法的特异性和效果稳定性都还存在争议。

值得注意的是关于线粒体功能异常的研究。线粒体是细胞利用糖进行呼吸产生能量的工厂，是神经元维持正常功能的基础。有研究提示，在阿尔茨海默病的病理进程中，线粒体功能改变引起的紊乱可能远远早于 β 淀粉样蛋白沉积。部分动物实验发现，在出现 β 淀粉样沉积之前大约小鼠五分之一生命周期的时间，就已经出现了线粒体功能的异常。

此外，衰老相关的自身免疫功能紊乱机制研究，将来也很有可能获得突破性进展。人类很多疾病都和自身免疫的病理性紊乱紧密相关，阿尔茨海默病也不例外。现在一谈免疫治疗，大家首先想到的都是肿瘤免疫疗法。但不仅仅是肿瘤，免疫疗法同样可能是神经退行性疾病

的突破点。

最后，多种机制、多种病因、多种模式齐头并进的干预方法，也是未来可以依赖的思路。

《科学新闻》：很多人认为干细胞再生医学也很有可能成为神经

退行性疾病的突破点，对此您怎么看？

况伟宏：我个人认为，干细胞疗法对帕金森病等神经退行性疾病是比较有希望的，但对阿尔茨海默病治疗的前景则不太好说。

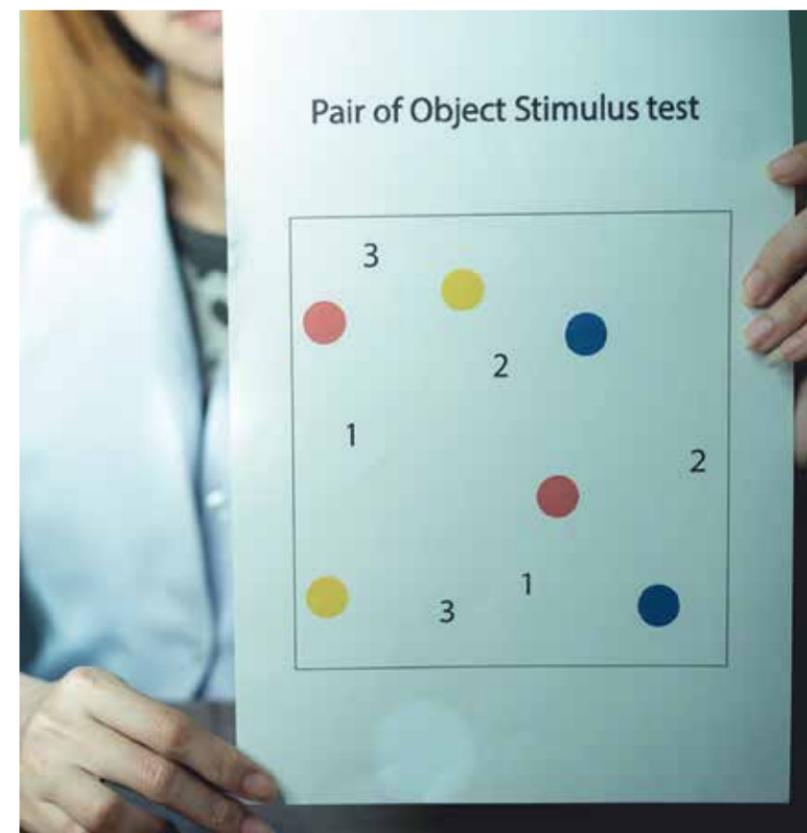
因为帕金森病等疾病的病理损

害相对而言比较局限——部位局限、细胞局限、区域局限，这样有利于用干细胞进行点对点治疗。与之相比，阿尔茨海默病病理性改变要广泛得多。在所有疾病中，以阿尔茨海默病为代表的以广泛性脑萎缩为主的疾病，相对于其他局限性神经损伤疾病而言，用干细胞进行治疗的前景是最不乐观的。

《科学新闻》：随着阿尔茨海默病新药临床研究屡屡失败，一些大型制药公司正在退出这一领域。我们对这一疾病治疗的未来还能保持乐观吗？

况伟宏：的确，最近 20 年间，辉瑞、礼来、默沙东、百健、卫材等生物医药巨头公司都在基于阿尔茨海默病的 β 淀粉样蛋白沉积假说开展相关的药物和疫苗研究，但是纷纷以失败而告终，很多公司正在逐渐退出这些研究。

但我们要看到，仍有一些知名公司在坚守阿尔茨海默病这一“阵地”。今年 8 月，百健和卫材两公司合作开发的阿尔茨海默病疗法“aducanumab”的生物制品许可申





请，已获得美国食品药品监督管理局（FDA）受理并且授予优先审评资格。如果获批，aducanumab 将成为首个 FDA 批准的延缓阿尔茨海默病临床症状衰退的疗法，也将成为首个证明去除 β 淀粉样蛋白可获得更好临床效果的疗法。这项疗法是有一定前景和希望的。

还有一些公司在拓展 β 淀粉样蛋白以外的其他方向。比如，丹麦灵北公司正在开展五羟色胺通路神经递质相关的药物研发。

《科学新闻》：除了治疗之外，诊断也是疾病干预非常重要的方面，而阿尔茨海默病的诊断同样也是世界难题。未来，我们在诊断方面有哪些值得期待的突破呢？

况伟宏：我们知道，在阿尔茨海默病诊断领域有一个划时代的里程碑，那就是 2011 年美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会发布的新诊断指南，简称为“NIA-AA 诊断标准”。与之前被广泛应用于临床的 NINCDS-ADRDA 标准相比，

NIA-AA 诊断标准的最大亮点是将阿尔茨海默病视为一个包括轻度认知损害在内的连续的疾病过程，并将生物标记物纳入到阿尔茨海默病的诊断标准中，以增加诊断特异性。

阿尔茨海默病的生物标记物包括 β 淀粉样蛋白沉积、脑脊液 tau 蛋白等，基于生物标记物的脑显像技术，如 pet-CT、pet-MRI 等，都是应用前景非常好的技术。

现在的问题在于，我们的技术已经有了，但是方法还不太稳定，推广也远远不够。未来如果能克服这些问题，把上述方法用好、普及，就能很好地实现阿尔茨海默病高危人群的早期诊断。

《科学新闻》：除治疗和诊断外，未来还有哪些可以发力的方向？

况伟宏：近 10 年来，阿尔茨海默病领域最令人振奋的进展就是“全病程管理”理念的提出。所谓“全病程管理”，就是把阿尔茨海默病的临床服务从痴呆阶段向前推，直至覆盖全生命周期。

未来，我们希望看到“全病程管理”理念越来越深入人心，越来越多人从优生优育、生活习惯出发，及早干预阿尔茨海默病。

《科学新闻》：阿尔茨海默病作为一种病因和机理都非常复杂的疾病，需要多学科介入。在可见的未来，还有哪些新兴学科可能加入进来？

况伟宏：人工智能技术。现在在“第三脑”的说法：所谓“第一脑”就是人脑，“第二脑”是电脑，“第三脑”则是人机结合的“复合脑”。先进的人工智能技术可以基于大脑的信息捕捉和分析大数据，协助患者进行认知决策。

简单来说，就是如果自己天生自带的大脑不好用了，加上一个芯片，就又变得好用了。

所以还是那句话，虽然现在看起来，我们面对的阿尔茨海默病前景很黑暗、很悲观，但人类科技的发展也不容小觑，未来还是有可能出现极大突破的。■

（责编：唐琳）

循证预防指南：不可错过的 21 条建议

► 见习记者 辛雨

据世界卫生组织预计，每 20 年阿尔茨海默病的发病率就会翻一倍。但从欧美发达国家的经验来看，由于当地教育水平高、人群健康意识普及，阿尔茨海默病发病率已逐渐走低。

对此，复旦大学附属华山医院神经内科教授郁金泰表示：“由此可见，阿尔茨海默病可防可控，这样的现实令我们都很惊喜，相关研究也应该更着重于预防。”

近日，郁金泰团队联合国内多家研究机构以及美国、加拿大、英国等国的该领域知名学者，对现有研究证据进行了系统回顾和荟萃分析，制定了全球首个阿尔茨海默病循证预防国际指南。

该指南对于阿尔茨海默病预防策略的制定具有重大意义，相关研究成果发表于《英国医学杂志》子刊《神经学、神经外科学与精神病学杂志》。

提出 21 条推荐

上述联合团队从 44676 项研究中，筛选出符合入组标准的研究做

循证医学分析。其中涉及 104 项可调控因素和 11 项干预因素，最后形成 21 条具有 I 级推荐证据的阿尔茨海默病预防推荐指南：19 个影响因素 / 干预措施被列入 I 级推荐建议（10 个影响因素 / 干预措施具有 A 级证据水平）；2 项干预措施并不推荐（III 级推荐）用于阿尔茨海默病预防，即雌激素替代疗法（A2 级证据）和乙酰胆碱酯酶抑制剂（B 级证据）。

值得注意的是，预防推荐指南中一些推荐具有颠覆性意义。如过往认为女性发病率较高可能与绝经有关，但研究发现并非如此，因此不建议绝经后妇女服用雌激素替代疗法预防阿尔茨海默病。

老年人过胖、血压过低会诱发阿尔茨海默病吗？指南指出，相关认知不该“一刀切”，65 岁以上人群体重减轻，出现身体质量指数（BMI）下降趋势，发病风险反而增高。

郁金泰提出，以上多个基于循证的临床建议的联合应用可能是预防阿尔茨海默病的最佳选择，未来应开展真实世界大样本研究，致力

于探寻 I 级推荐 A 级证据的多项建议的最优化组合，着重关注尚未发病但具有痴呆高风险的人群，尽快建立全方位和个体化的最优预防策略。

健康生活最有用

北京老年医院精神心理一科主任张守宇认为，健康的生活方式是预防阿尔茨海默病的最好方法，从年轻时代就要培养爱好运动和正常的休闲、艺术、交友等生活习惯。

对有心脑血管疾病危险因素的老人来说，要积极地进行治疗，去除或控制脑卒中的危险因素。如高血压患者要积极进行抗高血压治疗；糖尿病患者要严格控制在血糖水平，定期进行检查和适当治疗。

对已经发生脑卒中的患者，应及早进行溶栓治疗，并尽早给予抗血小板聚集及改善脑代谢等药物治疗，挽救濒死的脑细胞，降低脑卒中导致的血管性痴呆的发生。

张守宇还指出，抑郁是阿尔茨海默病的独立危险因素。抑郁还会引起人体免疫功能降低，是很多疾病的诱

发因素。老年人要时刻保持情绪乐观，保证规律的睡眠，一旦发生抑郁焦虑的征兆如情绪低落、兴趣较少、容易疲劳及心烦意乱等，要及早就诊治疗。

“努力学习新知识，加强脑力锻炼，多与身边的亲人朋友接触，培养一定的兴趣爱好，有助于缓解身心压力。”张守字特别提到，老年人一定要勤于动手，特别是针对手指灵活性的锻炼。还要勤于用脑，这对于预防老年性痴呆及精神类疾病是有帮助的。

“六艺”可陶冶情操、益智健脑

中国传统文化博大精深，其中一些精华对修身养性益处颇多。如“六艺”就是倡导积极乐观的生活，对预防阿尔茨海默病等身心疾病很有帮助。

“六艺”的大意是要知悉“礼、乐、射、御、数、术”等技能，对应现代生活中的广泛爱好和乐天知命的生活态度。“业余时间多参加社会活动，多参与琴棋书画、唱歌跳舞活动，不仅能陶冶情操，也能益智健脑。”张守字表示。

“礼”，按照现代的诠释是社会交际及内心自省的过程。老年人退休后交际圈变小，但和新老朋友相处相伴、参加社会活动，会体验到自我价值，不再为名利所累，奉献自己的专长。“这样能让自己的身心得到真正释放，让人生有一些全新的体验。”张守字告诉记者。

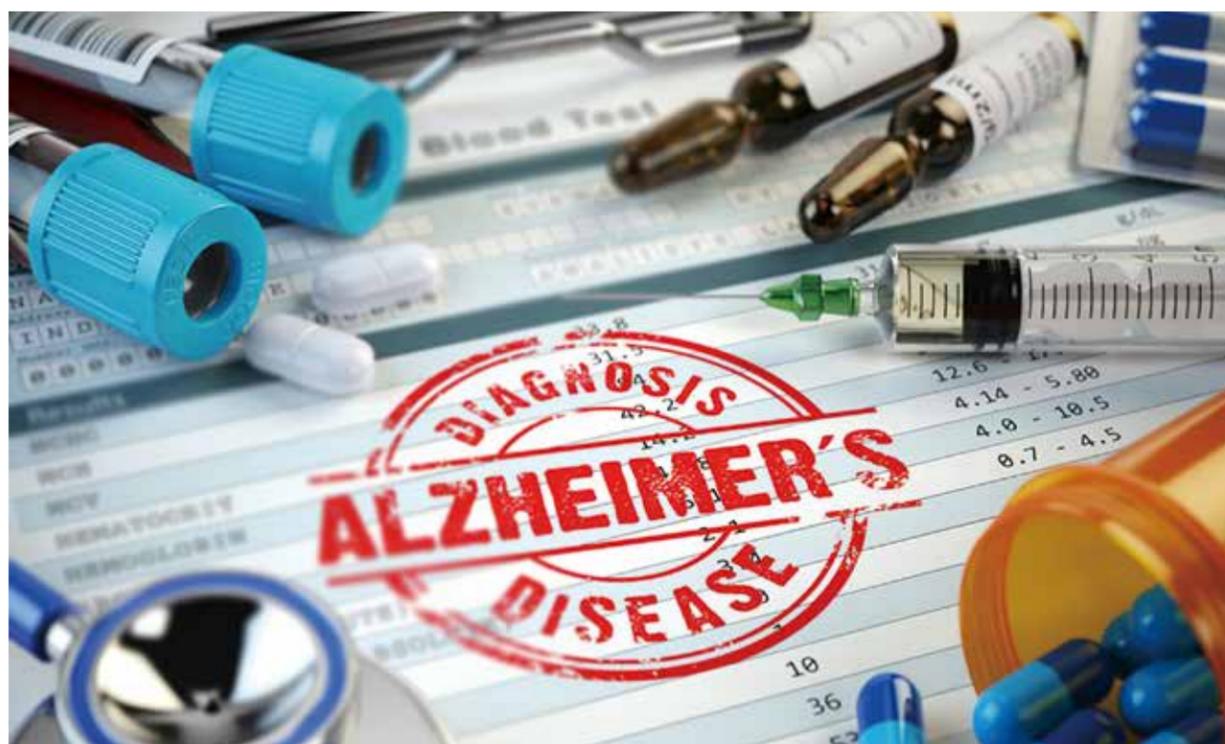
“乐”，即音乐和舞蹈。音乐与人类文明的轨迹如影相随，是不同民族文化的标签。当今时代，音乐的形式百花齐放、雅俗共享，老

年人可以在公园唱歌、在街头舞蹈、参与老年合唱和弹奏乐器。研究发现，音乐治疗对预防阿尔茨海默病等疾病有很大好处。

“射”，古代为射箭、狩猎，意味着凝神专注、操作技能的培养。

“对应的可以是画画、陶艺、手工制作、园艺等创造性活动。”张守字指出，多动手、勤用脑不仅能丰富晚年生活，同时也能适当刺激神经系统的多个环节，激活和兴奋相应脑区的功能。脑功能核磁共振研究显示，脑区各个功能区域兴奋性和联络通路会受到外界视觉、声音及触觉的刺激，适当刺激可保持神经活动的兴奋性，对阿尔茨海默病也有一定的预防作用。

“御”，即为驾车，意味着灵敏的躯体反应能力，包括视、听觉



和动作的完美协调。可以对应的活动为现代体育运动、跳舞、打太极拳等。适当的运动对预防抑郁等心理疾患有益。张守字表示，实验证明运动可以缓解焦虑、抑郁的情绪。

“书”，意味着语言和阅读，博览群书，勤用脑。可以通过练习书法、画画、摄影及参加一些传统文化活动，锻炼语言文字能力。

“数”，即数字、数学。延伸为现代的技能是执行功能及思维分析综合能力，具体的行为可以是下棋、玩牌、上网、理财等。一般情况下，人脑的左侧半球侧重于语言等功能，右侧半球侧重于抽象思维及推理功能。“认知障碍的老年患者受损的功能往往是执行能力和社会生活能力，因此锻炼这方面技能对预防老年人身心疾病的好处不言而喻。”张守字表示。

平日预防吃啥

越来越多的研究显示，阿尔茨海默病与饮食有一定关系，乙酰胆

碱、自由基、异黄酮等物质与阿尔茨海默病的发生机制密切相关，合理膳食有助于预防阿尔茨海默病的发生。

北京老年医院副主任营养师姬长珍告诉记者，维生素E、C具有清除自由基、延缓衰老的作用。因此，建议老年人多摄入富含维生素E、C的蔬菜水果，如马铃薯、番茄等，并适量食用植物油，这对预防阿尔茨海默病有一定作用。

研究发现，早发性阿尔茨海默病的发生与机体叶酸、维生素B12的缺乏有关，因此老年人应保证B族维生素的摄入量，同时食用新鲜的绿叶蔬菜。维生素D具有多靶点的神经系统保护作用。姬长珍建议，要多晒太阳并适量补充维生素D。

阿尔茨海默病还可能与大脑缺乏乙酰胆碱有关，因此老年人应多摄取胆碱和卵磷脂丰富的食物，如卵黄、麦胚、豆类、花生。此外，大豆含有丰富的异黄酮、皂甙、低聚糖等活性物质，具有预防老年期痴呆的功效。“动物的肝脏也有助

研究发现，早发性阿尔茨海默病的发生与机体叶酸、维生素B12的缺乏有关，因此老年人应保证B族维生素的摄入量，同时食用新鲜的绿叶蔬菜。维生素D具有多靶点的神经系统保护作用。姬长珍建议，要多晒太阳并适量补充维生素D。

于预防阿尔茨海默病的发生，可适量食用。”姬长珍说。

“鱼类等深海食物富含不饱和脂肪酸，如二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸，多吃鱼类可以预防阿尔茨海默病。”姬长珍提醒，平时饮食过饱可能也是诱发阿尔茨海默病的危险因素之一，因此老年人应做到食不过量，维持适当体重。

既往研究显示，阿尔茨海默病患者额叶颞叶等相关大脑功能区，铝的含量会增高。动物实验也提示，给予过量的铝负荷后，猫的行动会变得迟缓。因此，一定程度上认为，阿尔茨海默病与铝的过多摄入有关。

对此，姬长珍建议，要合理使用铝制炊具，少吃或不吃含铝的食品，如粉丝、油饼、油条等油炸食品。值得注意的是，长期使用某些药物，如制酸药、降血脂药、止痛、止泻药等，也会造成铝的过多摄入。因此，含铝药物要少用。■

(责编：唐琳)

专业照护是最科学的陪伴

► 见习记者 辛雨

国内首个《阿尔茨海默病患者家庭生存状况调研报告》显示，超八成照护者不得一直看护患者，超六成照护者心理压力巨大。照护能力不足、照护资源匮乏、治疗服务单一成为阿尔茨海默病患者家庭面临的三大困境。

目前尚无药物可治愈阿尔茨海默病。对于患者而言，除了医学治疗，守护他们的健康还需要亲人付出更多的爱心和耐心，这便对照顾患者的家人提出了很大的挑战。

北京老年医院精神心理二科主任护师马宗娟在接受记者采访时表示，可以根据阿尔茨海默病的一些表现，寻求适合患者个体化的非药物疗法，并给予对应的护理照顾。有时，亲情的陪伴可能会延缓患者疾病的进展。

生活照顾道阻且长

睡眠障碍是阿尔茨海默病患者常见的临床问题。这类患者经常睡眠颠倒、晚睡早醒。患者家属如果不能及时识别和帮助患者维持正常的睡眠节律，不但会影响患者健康，

对家人正常睡眠也有很大影响。

针对有睡眠障碍的阿尔茨海默病患者，马宗娟建议增加日间活动量，尽量维持正常睡眠节律，必要时及时就医，寻求医生给予药物帮助。

很多时候，一些阿尔茨海默病患者会出现幻觉、妄想等精神行为症状。如何应对，通常是照料者非常头疼的问题。“如果发生这种情况，不要急于纠正患者的认知，可顺应其行为，这是缓解患者情绪和症状的好方法。”马宗娟表示，一些对疾病认识不足的家属，可能会纠正和批评患者，这样只会激化患者情绪，甚至会让患者产生激越行为。

“当患者出现精神行为症状时，要走进老人的内心世界，从他的角度体会他的感受，耐心寻找安抚方法。”马宗娟说。

对于大多数阿尔茨海默病患者家属而言，与综合治疗相比，预防走失更为重要。马宗娟建议，应尽快给患者配置“能打电话的手表”。

这种手表带定位和通话功能，并能在佩戴者无法主动接电话时自

动接听，同时配备语音监控，有的手表还能实现可视对讲和视频监控。这样，患者家属可以通过客户端实时掌握患者的地理位置，谨防走失。

“当然，万全起见，同时还应该在患者随身衣物中放置身份识别卡片，详细记录联系人电话及患者情况等信息。”马宗娟提醒。

精神和食粮都不能少

阿尔茨海默病最常见的表现是智能变差，其他症状包括丧失自主性和进食障碍，常见体重减少，发生感染机会增加，从而导致生活质量下降。

体重减轻可因能量摄入减少引起，或因激动和紧张导致能量需求增加。当病情加剧时，患者的一些日常生活能力下降，如购物、做饭及进食会变得更加困难。北京老年医院副主任营养师姬长珍建议，要保证这类病人的食物多样和营养均衡。

“患者的饮食要少量多餐、清淡少盐，进食的食物应细软好消化，多选用蒸、煮、炖等烹调方式。同时，

应避免摄入过多脂肪，少食用动物内脏、鱼子、蟹子等食物，以防胆固醇超标。”姬长珍说。

姬长珍特别提到，某些阿尔茨海默病患者可能会出现过度进食的问题。如食欲亢进，刚吃完就忘记，这就可能导致体重增加。“此时应有技巧地限制患者进食，可以用其他活动转移其注意力。”姬长珍表

示，为防摄入热量超标，患者饮食尽量多选择含糖量低的食物。此外，适当增加活动量有助于保持吃动平衡。

有研究资料表明，音乐在改善注意力、增强记忆力、活跃思想、丰富和改善情绪状态方面有显著效果。“阿尔茨海默病患者的不幸在于当他们试图保持感知时，却失去

了这种能力，包括丢失当下的存在感，在时间和空间中失去判断力。”北京老年医院精神心理二科主任医师吕继辉告诉记者，想让患者得到充分的自我表达，核心在于当下的察觉和行为能力，而音乐可在当下的行动和过去的记忆之间架起桥梁，将记忆唤醒并带入当下。

很多文献报道，阿尔茨海默病患者尽管有语言障碍和记忆丧失，但仍能唱老歌。这说明音乐可能是一个适于回忆的交流通道。

吕继辉提起她曾接触的一位患者。平时交谈时，该患者经常谈吐不清、用词简短。但当熟悉的老歌响起时，患者就能伴着旋律一起歌唱，而且咬字清晰流畅。此时与他进行交谈，问及与这首歌相关的事件，他不仅能回答，甚至还会引发他对当时生活的更多记忆。

其实，音乐还能改善阿尔茨海默病患者的某些行为和情绪。在平时生活中，当人们感到压力或情绪低落时，经常会选择欢快的乐曲调节情绪；开心时，也经常会情不自禁地哼唱小曲来表达愉悦之情。

阿尔茨海默病患者亦然。在他



近几年,我国各地老年照护机构也在通过借鉴和合作,将国外有效的照护经验吸纳到探索非药物干预的定制化护理方案中,改善了专业医疗护理机构知晓率低、就诊率低、治疗率低的“三低”困境。

们焦躁不安时,播放一些柔和的轻音乐和他们喜爱熟悉的歌曲,常常能有效缓和其情绪。“很多患者最喜欢的歌曲是自己青年时代流行的曲目。”吕继辉说,音乐的听觉刺激能起到缓解疼痛和舒缓情绪的效果,为他们单调的生活增添色彩。

此外,音乐也能改善阿尔茨海默病患者的言语和社交能力。研究发现,阿尔茨海默病患者更倾向于团体音乐合作。吕继辉表示:“团体合作能带动孤僻的患者参与其中,在进行团体合唱和乐器演奏后,其社会行为也随之增多,他们会更喜欢与周围人交谈及抚摸、微笑等。”

专业照护势在必行

近年来,我国对老年照护事业日益重视,国家颁布了《“健康中国2030”规划纲要》《养老机构服

务质量基本规范》《老年人照料设施建筑设计标准》等一系列指导纲要和具体标准。

然而,和与日俱增的服务需求相比,能为失能失智老人提供照护服务的养老机构发展却相对迟缓,且阿尔茨海默病专业护理机构的经验和方法也不够成熟。虽然国外阿尔茨海默病照护机构的经验与我国存在很多方面的差异,但其中仍存在极具意义的借鉴价值。

法国的一家阿尔茨海默病专业护理机构以护理师、专业心理医生、神经科医生、老年病专家为主要团队成员,为每位老人量身定制专业治疗方案。根据各人的病情,老人们会有自己的“必修”和“选修”活动。如果老人情绪激动,那么可能每天散步半小时是他的“早操”;如果老人记忆衰退,那么就为他量身打造“益智游戏”训练;除了“必修课”,还有种花、唱歌等“选修课”……多

样的活动让老人们不再孤独。护理机构还会鼓励老人的孩子们多来看望,因为家庭的温暖、紧密的亲情纽带,对于缓解病情有很大帮助。

德国的老年照护机构通过提供极具人文关怀的照护满足阿尔茨海默病老人的需求,减少其行为问题的产生,对延缓病情进展、保障老人安全、减轻工作人员的压力等均产生了积极影响。

近几年,我国各地老年照护机构也在通过借鉴和合作,将国外有效的照护经验吸纳到探索非药物干预的定制化护理方案中,改善了专业医疗护理机构知晓率低、就诊率低、治疗率低的“三低”困境。

专业的认知症照护需要专业的知识和技术来支撑。期待未来我国会有更多专业照护机构涌现,为失智养老提供多样化解决方案、创造友好的社会环境。■

(责编:唐琳)

“入保”,没那么简单

► 记者 倪伟波



作为重大公共卫生问题,阿尔茨海默病正在悄然影响着全球的每一个家庭。

时间每过去3秒,全世界就会有1人进入阿尔茨海默病的世界,陷入记忆丧失的烦恼。

更为可怕的是,阿尔茨海默病还是一种致命型的痴呆症。相关数据统计,2018年,美国有12万余人死于阿尔茨海默病,而2000~2018

年间,美国因该病死亡的人数增长了约146%。

中国的情况同样不容乐观。据统计,2006~2016年的10年间,阿尔茨海默病的死亡人数增长了约57.8%。

在这些数字的背后还有着让人不得不直面的现实困境。一方面,治疗阿尔茨海默病的药物价格昂贵,进入医保的药物有限,长期用药成

为很多患者家庭难以承受的“经济包袱”。

另一方面,由于缺乏有效的药物治疗,长期护理便成为提高阿尔茨海默病患者生存质量和减缓疾病进展速度的重要手段之一。然而,长期护理并未被纳入医保范畴,不堪重负的经济负担让患者在医疗、护理机构面前望而却步,被迫在家中接受保守治疗。

由于缺乏有效的药物治疗,长期护理便成为提高阿尔茨海默病患者生存质量和减缓疾病进展速度的重要手段之一。然而,长期护理并未被纳入医保范畴,不堪重负的经济负担让患者在医疗、护理机构面前望而却步,被迫在家中接受保守治疗。

这种“温柔的绝症”正一步步侵蚀着每一位老人对世间的“印记”。

不能不算的“经济账”

美国阿尔茨海默病协会发布的《2020年阿尔茨海默病事实和数据报告》指出,到2020年,阿尔茨海默病和其他痴呆症将使美国损失3050亿美元;而到2050年,这一数据可能将高达1.1万亿美元。迅速增加的数字正在使这种无法被治愈的疾病位列美国最昂贵的疾病之一。

这绝非危言耸听。早在2018年4月,首都医科大学宣武医院贾建平团队曾联合国内30个省、市、自治区的81家中心,对2015年中国阿尔茨海默病患者的人均年花费、阿尔茨海默病所致总费用进行了调查。结果显示,2015年中国

阿尔茨海默病患者的人均年花费为19144.36美元,其所致社会经济负担总额高达1677.4亿美元。预计到2050年,我国阿尔茨海默病的经济负担将达到9.12亿美元。

无独有偶。今年年初,福建中医药大学附属第二人民医院神经内科主任医师吴成翰给阿尔茨海默病患者的家庭算了一笔经济账,结果与贾建平的调查结论不谋而合。吴成翰表示,阿尔茨海默病患者需要长期服药,以福建省为例,按每个月平均测算,患者仅药品就需花2400元左右,加上挂号费就要3000元以上。如果再加上头颅核磁共振检查、血液和脑脊液等生物标记物检测及日常的营养改善等费用,一年大概要花10万元左右。

“没有工作的老年人可能会因承担不起这些费用而选择放弃治疗,这会使患者病情加重,也会使其生

活质量下降。”吴成翰指出。

为此,吴成翰建议,将阿尔茨海默病纳入福建省医保特殊病种范围。这样,“报销额度会更大、范围更广,从而能减轻广大人民群众的经济负担”。

“入保”困难重重

尽管人们对阿尔茨海默病纳入医保体系抱有美好的期待,但想“入保”其实没那么简单。

作为社会保障体系的一部分,我国的医保目前仍处于“初级阶段”,在一些省、市及自治区,阿尔茨海默病并未被纳入医保范围。

“纳入医保与自费在阿尔茨海默病的药物治疗方面差距很大。”首都医科大学附属北京天坛医院认知障碍性疾病科主任医师张巍在接受《科学新闻》采访时坦言。

她介绍,目前进入北京医保范围的治疗阿尔茨海默病的药物主要有两大类:一类是胆碱酯酶抑制剂,包括安理申(多奈哌齐)及艾斯能(卡巴拉汀);一类是N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,如美金刚。这些进口药价格昂贵,一盒大多在千元左右。“有医保的患者按照报销比例,大约只用付百元左右;而自费的患者就很难承受长期服用这些药物所带来的经济压力。”

除了进口药以外,还有多个国内厂家生产的多奈哌齐仿制药,这些药物经过一次性评价达到标准后也可进入医院。“这类仿制药的出现就是为了让更多的阿尔茨海默病患者能够吃上药,坚持治疗,改善临床症状。”张巍说。

去年年底,我国原创的阿尔茨海默病新药“九期一®”正式在国内25个省的151家门店同步上架开售。

该药目前尚未进医保,单盒定价为895元,月费用约3580元,一年约4万元。尽管患者可凭医生处方在全国各大专业药房(DTP药房)购买,但大多数老年人并不只有这一种疾病,因此,经济负担仍然沉重。

不过,一种新药想进入医保绝非易事,需要经历一系列严格的考核及“验明正身”的过程。“医保相关职能部门、医院及厂家等在患者的需求、专家的呼吁、产品的价格确定及医疗基金支付能力等多方面达到共识后,新药才有可能进入医保目录。”张巍指出,“这是一个漫长而复杂的过程。”

长期护理难“入保”

截至目前,阿尔茨海默病仍是一种无法被治愈的疾病,其病情呈进行性的发展决定了患者对于医疗的需求——患者不仅需要长期就医服药,更需要长期护理。

相较于药物治疗,花费在护理与照顾患者上的费用其实要更多。贾建平的调研就曾指出,2015年,在我国阿尔茨海默病所致社会经济负担总额的1677.4亿美元中,超过67%是交通、住宿及家庭日常护理等非直接医疗费用,而这些费用则完全由患者家庭承担。

环顾全球,世界上已有不少国家将长期护理纳入医保。比如,德国是第一个将长期护理保险设为医疗保险品种的国家。经过十几年的探索与实践,德国将长期护理的保险算为非全额险种,即个人和企业各承担一部分,其中个人承担得较少。该政策于1995年1月1日正式实施,覆盖了所有需要护理的人群,而不只是老年人。

回到中国,想要将长期护理纳入医保是“很有挑战性的”。在张巍看来,中国正在快速进入老龄化社会,加上发展中国家的国情,“这么有限的医保资源要顾及中国这么大的‘盘子’”,确实颇有难度。

“需求和支付能力之间的差距是医保的一个永恒的困难。”中国社会科学院经济研究所副所长朱恒鹏在接受《科学新闻》采访时一语中的。

值得庆幸的是,为积极应对

人口老龄化带来的社会风险,解决失能人员的日常照料和长期护理难题,2016年,国家人力资源和社会保障部印发了《关于开展长期护理保险制度试点的指导意见》,决定在15个城市开展长期护理保险制度试点。

目前试点的成效已初步显现,其有力减轻了失能人员个人及家庭的经济和事务负担。失能人员也包括阿尔茨海默病患者,因此,可以将该意见的试点及探索视为是对阿尔茨海默病长期护理“入保”的有效尝试。

不过,张巍也指出,长期护理保险制度要在全国推开还有不少困难。除了考虑中国的国情外,还要对不同的老化疾病以及疾病的轻重缓急进行政策倾斜。“老年人有很多其他疾病,每一种疾病的轻重缓急各不相同,将政策倾斜到像阿尔茨海默病这种慢性、进展性疾病上是否可行,这需要全局考虑。”

此外,在全国推广长期护理保险制度还要建立一套完整的评估体系。“例如,什么样的患者、都有哪些疾病、具有什么症状及达到何种程度,都需要一套完整的评估体系来界定,否则就很可能造成有限医疗资源的浪费。”张巍解释道。

朱恒鹏也指出,考虑到失能和半失能群体数量巨大,“尽可能地发展适合于我们这个发展阶段和水平的多样化的长期护理保障机构,也是一种可行之选”。■

(责编:唐琳)

阿尔茨海默病研究：“整体观”的启示和探索

► 中国科学院院士、药物化学家 陈凯先



陈凯先

权威声音

作为一种给患者本人和家属带来巨大痛苦和沉重负担的神经退行性疾病，阿尔茨海默病（AD）一直面临有效治疗手段匮乏的局面。全球各大制药公司在过去的近20年里，投入数千亿美元研发抗AD药物，但均以失败告终。

一款新药的研发包含许多技术环节，大体上可分为发现和开发两个阶段。新药发现阶段，又可细分为药物作用靶点（机制）的发现和确认、先导化合物的发现和优化、

候选新药的初步评价和确认等环节。新药开发阶段的任务，包括完成新药的临床前研究并向国家申报临床研究批件，获得批准后开展新药临床研究和评价，通常包括I、II、III期临床试验。一般情况下，这个过程需要8至10年。

AD药物研发的三个阶段及中国科学家的探索

从全球范围看，AD药物的研发大体经历了三个阶段。第一阶段主要是以AD的病因源于胆碱能神经元功能异常的理论为基础开展的。目前，在国内已批准使用的5个症状类改善药物多奈哌齐、氢溴酸加兰他敏、卡巴拉汀、石杉碱甲和美金刚中，除美金刚外，其余4个都属于乙酰胆碱酯酶抑制剂。其中，1995年上市的石杉碱甲是中科院上海药物所的科学家从中药石杉属植物千层塔中提取出来的天然生物碱，这类药可以短期改善症状，但不能改善疾病的进程。在这一阶段，我国的研究与国际是相当的。

第二阶段是在过去近20年间，人们对AD发病机制的理解主要集中于 β 淀粉样蛋白沉积和tau蛋白

过度磷酸化导致的神经纤维缠结上，国际大制药公司致力于开发针对这两个靶点的抗体和小分子药物。然而，数千亿美金的投入迄今却无一成功。在这一阶段，面对AD领域临床研究的高失败率，国内仅有极少数药企开展了抗AD药物的研发。

面对靶向A β 和tau蛋白的药物研发的不断受挫，业内也在不断探索、反思。在“后A β ”时代，如何理解、治疗AD？

甘露特钠胶囊“九期一[®]”所揭示的脑肠轴理论，极有可能将AD药物的研发带入一个新阶段。作为中国原创新药，“九期一[®]”的成功上市为突破AD治疗这一世界难题提供了可供探讨和借鉴的“中国探索”。

“九期一[®]”的临床前研究工作显示，导致AD发生的病因是复杂的，具有多因素，不仅与大脑蛋白折叠错误诱导的神经退行性病变相关，更是一种大脑局部炎症反应异常导致的疾病，而肠道菌群失衡诱导的全身炎症—免疫紊乱，与这种大脑局部炎症反应异常有着密切的影响和调控关系。

这种对疾病发病机制整体观的理解与中医的理念不谋而合。中医

在对疾病的认识和理解中，很注重把人作为一个整体来看待，治疗的不是一个“生病的人”，而不是人的某个器官、某个分子上的异常，同时也很重视器官间的交互作用，讲究机体各器官功能上的平衡。这种对于疾病整体观的认识，打破了以往只关注脑内特定蛋白异常的认识局限，极有可能为AD这类慢性复杂疾病的治疗带来突破。

不仅如此，传统中药的配伍也是希望达到对机体各器官、各系统功能的整体调节，这与慢性复杂疾病的治疗需求正相契合。有意思的是，传统中药的很多有效成分都是糖类物质，“九期一®”的成功上市也提示了这类物质在治疗慢性复杂疾病中的巨大潜力。因此，中医药在治疗AD这类衰老相关慢性复杂疾病中具有很大的研究和开发价值。

从“整体观”审视研究神经退行性疾病

对于任何一种疾病的成功防治，都是以对疾病发病机制正确、全面的认识和理解为基础的。因此，在神经退行性疾病治疗上遇到的挑战，说到底还是在于对疾病发病机制认识上的局限。神经退行性疾病作为一种衰老相关的疾病，本身具有病程漫长、病理机制复杂的特点。以往的研究存在过于局部化、简单化的问题，将这样一个慢性复杂疾病简单地归结为大脑局部的蛋白聚集或过度磷酸化，现在看来并不能全面地反映疾病发病机制的真实面貌。

大脑疾病除在生理解剖水平上可以观察到的病变以外，也（而且往往更明显）表现为意识、认知功能和心理上的各种异常和障碍。而神经内分泌网络作为联接大脑和全身的调控系统，其与微生态、免疫、代谢间的交互作用和影响在大脑疾病发生、发展中发挥着不可忽视的作用。因此，对于神经退行性疾病，既要关注大脑自身发生的生理一病理变化，也要注重全身系统（微生态、免疫、代谢等）对脑部神经退行性疾病发生发展的影响。

因此，我们要打破该领域长期以来实际存在的“重局部、轻整体，忽视和淡化人体作为一个整体复杂系统对局部的影响”的研究局限，从“以人为本的整体观”的研究视角重新审视、研究神经退行性疾病。不再局限于单个基因、单个蛋白的神经功能异常所致大脑局部组织器官的异常，而是更多地关注全身机体微生态菌群失调、免疫炎症紊乱、代谢应激、神经内分泌网络失衡等多维度交互作用在脑部的特征性表现。这样的新思路有可能导致对神经退行性疾病发生发展病程防控的重大理论突破，带来早期诊断与精准干预的变革。

对于未来研究的建议

对于未来的相关研究，我有四个建议。

首先，最根本的是要在研究工作中坚持科学精神和科学态度。求真科学是科学研究最根本的目标，也是对科技工作者最基本的要求。既要坚持实事求是、尊重客观的科学原则，又要有勇于探索、敢于突破常规的创新精神和胆识。为此，科学界要形成有利于科技创新健康发展的科学氛围。

其次，以多维、开放和创新的思维，深入研究和全面揭示AD作为一种复杂疾病的发生发展机制。事实上，由于受研究理念与技术手段的局限，人类对AD等复杂疾病发生发展真实机制的认识还相当有限。其研究过程犹如盲人摸象，尽管摸到的每个部位都是真实存在的，但只有通过各个部位采集的信息进行全景式的整合及关联分析，才能获取一个接近原貌的真实结果。现在越来越多的研究提示，对AD发病机制的认识，需要有更加开放、多维和创新的思维。遵循“整体观”的研究理念进行AD发病机制研究及干预策略探索，将成为领域未来发展的新趋势。

同时，要加强早期诊断、病情监控评价新技术和相关生物标志物的研究。AD是一种慢性退行性疾病，其早期诊断、症状的监控和评估，迄今还缺乏灵敏度和准确性高的技术和方法，对新药研发和临床治疗带来许多困难，亟需在疾病发生发展机制研究的基础上，加强多学科的交叉融合，在相关生物标志物研究中取得进展和突破。

最后，坚持转化医学和循证医学的理念，进一步完善和提升临床研究。一方面，通过更大规模、精准设计的临床研究，对药物的疗效进行更深入和更准确的评价；另一方面，对于药物的作用特点、用药规律积累更多的认识和经验，推动后续研究的发展。■

（责编：唐琳）

预防及诊治神经退行性疾病未来可期

► 中国科学院院士、浙江大学医药学部主任 段树民



段树民

不过，虽然动物研究是脑科学基础和疾病研究的重要手段，但人脑研究仍是不可替代的。例如，很多脑疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症、双向情感障碍等，在动物身上并不自然发生，有些甚至没有理想的动物造模模型。

另外，很多脑疾病的最终诊断，脑组织的病理检查往往是一个金标准。由于脑的特殊性，人脑组织在生前是难以取得做病理检查的，所以不少脑疾病在生前没有得到精准的诊断和治疗。

人脑组织库的建立，使得一些脑疾病能得到最后的病理组织诊断。这些诊断可以返回给医生，从而使医生今后在面对类似脑疾病时，能做出更准确的诊断和精准治疗。

实际上，我们已经在脑库的一些脑组织病理检查中发现了一些生前没有被诊断出的疾病。例如被诊断为帕金森病的病人，被发现也合并有阿尔茨海默病。

值得一提的是，浙江大学的中国人脑库如今已经成为国家的资源标本库，其全名为“国家疾病和健康人脑组织资源库”，并且已收集近250例全脑标本。

随着国家的资助、挂牌，脑库

的发展得到各方的更大重视，进入了良好的快速发展时期。脑库已经和杭州多家医院建立了合作共建关系，也在全国范围内推进脑库联盟，统一标准和规范，做到共建、共享，更好地服务于科学家科研的需求。

现在的主要问题是捐献意向的人还不多。虽然我们国家人口众多，疾病资源也很丰富，但目前还没有形成普通民众遗体捐献的文化，这和一些西方发达国家有很大不同。

当然，这与我们的科普和宣传工作还没有做好也有关系，今后这方面工作要加强。

在大脑研究方面，美国、欧盟、日本等发达国家和地区很早便推出了各自的研究计划。当然，国内脑科学研究近年来的进展也是很快的。

与西方发达国家相比，中国还是有自己的优势的。比如，由于过度的动物保护，西方多数国家对灵长类动物大脑的研究基本处于停滞状态，而我国这些年在这个领域的研究进展很快。因为灵长类动物的大脑是最接近人类的，这方面的研究非常重要。

另外，中国人口众多、临床病人资源丰富，这使我们在脑疾病的研究方面有很大优势。当然，这些

推动新药研发的一个重要环节是要建立一个严谨的、有公信力的临床试验机制和体系，坚持严格的双盲和对照。没有这样一个机制，真正有效的新药就难以被开发出来，会被淹没在大量似是而非的东西里。

病人资料的收集和规范化，数据的挖掘、整合及共享都是我国亟需加强的工作。这些工作不做好，疾病资源就不能得到很好的利用，从而造成资源的浪费。

现在是大数据时代，做好这方面的工作将为我国脑科学研究和脑疾病的诊治提供重大机遇。如果我国的脑计划得到实施，应该可以协调、统筹这些资源的利用，建立良好的机制，推动这方面工作的深入开展，意义重大。

重视疾病防治，不能歧视病人

具体说到阿尔茨海默病的研究和防治，应该说基础和临床研究领域都还是很活跃的，不断有新的发现。由于重大的社会需求和国家对新药研发的重视，阿尔茨海默病的药物研发也很活跃。

但另一方面，我们也要清醒地认识到，很多基础研究的成果都需要一定的时间沉淀，需要更多后续研究的验证、补充和修正。

而这些成果转化成具体的疾病诊治手段和药物研发，更是一个漫长的过程。即使是最受关注和公认

程度比较高的阿尔茨海默病致病分子 β 淀粉样蛋白，针对它的一些治疗手段和药物的开发，目前看来还都不是理想。因此，无论是该疾病的致病机理还是干预靶点和手段研发，都需要更深入以及从更新的角度开展研究工作。

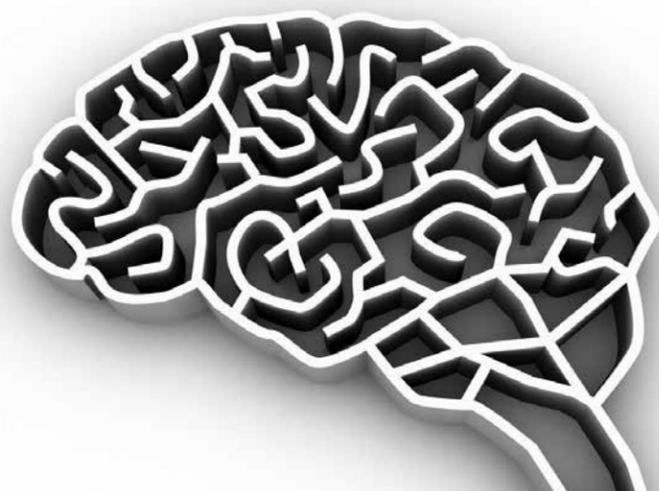
推动新药研发的一个重要环节是要建立一个严谨的、有公信力的临床试验机制和体系，坚持严格的双盲和对照。没有这样一个机制，真正有效的新药就难以被开发出来，会被淹没在大量似是而非的东西里。

虽然阿尔茨海默病目前还无法完全治愈，但它的一些致病风险因

素还是比较清楚的。例如一些遗传风险因素、脑血管疾病导致的慢性脑缺血缺氧、长期的负性情绪和孤独的生活状态。因此，乐观的情绪、主动健康用脑等良好的生活方式是预防阿尔茨海默病的最好办法。

同时，我们要做好阿尔茨海默病防治的科普宣传，正确认识和对待这一疾病。重视它的防治，更不能歧视病人。由于它是伴随衰老而发生的，病人往往会伴有多方面的身体功能障碍，无论是社会还是家人，都要给予病人足够的关爱和支撑。■

(责编：唐琳)



保证良好睡眠，预防阿尔茨海默病

► 中国科学院院士、北京大学第六医院院长 陆林



陆林

随着我国人口老龄化进程的不断加快，阿尔茨海默病患者的人数不断攀升，60岁以上人群中阿尔茨海默病等痴呆问题的患病率约为5%~6%，给家庭和社会带来沉重的负担。

由痴呆造成的疾病负担在疾病总负担中比重不断增加，从1990年的0.66%增长至2017年的1.88%，是疾病负担增长速度最快的神经精神疾病。

阿尔茨海默病是一类起病隐袭的神经退行性疾病，临床上以认知

功能进行性衰退为主要表现，可伴有情绪紊乱和行为异常。由于病因和发病机制未明，痴呆问题的治疗主要以延缓认知功能衰退和精神症状的对症处理为主，缺乏特效的干预手段。

近年来，包括礼来、默沙东在内的数十家制药巨头纷纷投入数十亿美元围绕痴呆可能的发病机制进行大量的药物研发，但均以失败告终，让痴呆领域成为了新药研发失败的重灾区。

睡眠障碍是一组以“睡不着、睡不好、睡不醒”为主要表现的临床常见疾病，约有1/3的人饱受各类睡眠问题的困扰。良好的睡眠是维持正常脑功能的基本保障，睡眠不足不仅会引起认知功能的短期受损，增加工作和交通事故的发生概率；还会显著增加痴呆的患病风险。

我们团队通过荟萃分析发现，失眠可增加阿尔茨海默病的发生风险，睡眠呼吸障碍则会显著增加阿尔茨海默病、血管性痴呆和全因痴呆的发生风险。

因此，科学家们围绕着睡眠与认知功能进行了大量的探索，以期对痴呆的干预提供新思路。

睡眠影响认知功能的神经生物学基础

近年来，随着分子生物学和脑成像技术的快速发展，大量研究证据表明良好的睡眠是维持正常脑功能的基础。

睡眠过程是大脑清除代谢毒物的关键时期。研究发现睡眠状态下大脑组织间隙的体积增加了60%，有利于脑脊液和组织液间的交换，从而促进A β 淀粉样蛋白的清除。此外，人在深度睡眠时大脑的血液会周期性的流出，脑脊液随之涌入对大脑进行清洗，以清除代谢废物。而睡眠剥夺和睡眠不足则会显著增加脑脊液中A β 淀粉样蛋白和tau蛋白的水平，从而损害认知功能，增加痴呆发生风险。

同时，睡眠在记忆加工过程中也发挥重要作用。北京大学的研究人员通过活体成像技术在动物模型上发现，快动眼睡眠期会对大脑前额叶中新形成的记忆突触进行修剪，能够有效地平衡学习过程中记忆的保存和消除，确保有限内存的大脑能够正常运行。

另一项来自加州大学的研究则发现非动眼睡眠期同样是记忆加工

尽早地识别和干预睡眠障碍可有效改善认知功能，延缓痴呆的进程。对伴有失眠障碍的认知障碍患者来说，治疗失眠障碍有利于改善认知功能。

的重要阶段，应用闭环光遗传学技术抑制慢振荡学习效果明显下降，而抑制 δ 波时学习效果明显增强，此结果进一步证实了睡眠在记忆加工过程的重要作用。

此外，我们团队发现在慢波睡眠过程中对恐惧记忆进行消退，可以显著降低受试者清醒状态下的恐惧反应，从而消除痛苦的记忆，这一研究结果为睡眠状态下操控记忆加工编码提供了可能。

睡眠障碍与认知受损相互作用影响预后

睡眠障碍和认知受损存在互为因果的关系：睡眠不足使脑内 $A\beta$ 淀粉样蛋白和 τ 蛋白水平升高，这些代谢毒物会进一步破坏睡眠结构，进而形成恶性循环。

睡眠紊乱是痴呆最常见的临床表现之一。大连医科大学研究人员发现在认知损伤出现前，阿尔茨海默病转基因动物模型就已经出现暗

周期睡眠增多而亮周期清醒增多的情况，提示睡眠结构紊乱可能是阿尔茨海默病早期表现之一。

睡眠障碍会进一步损害认知功能。我们团队通过整晚睡眠监测发现，伴有客观睡眠时长缩短的失眠障碍患者的认知功能严重受损，受损程度与脑源性生长因子 BDNF 的降低水平呈正相关关系，提示睡眠不足影响认知功能可能的机制与 BDNF 水平下降有关。

治疗睡眠障碍有利于改善认知功能，延缓痴呆进程

尽早地识别和干预睡眠障碍可有效改善认知功能，延缓痴呆的进程。对伴有失眠障碍的认知障碍患者来说，治疗失眠障碍有利于改善认知功能。

有研究将轻中度痴呆障碍患者随机分为褪黑素辅助治疗组和安慰剂对照组，发现褪黑素辅助治疗组患者的认知功能和睡眠状况均有明

显改善。

另一项随机对照试验发现，对轻度认知受损且伴有失眠障碍的患者进行失眠认知行为治疗，能够显著改善患者的认知功能和睡眠状况，且无毒副作用，这为痴呆的早期预防提供了可能。对伴有睡眠呼吸障碍的认知障碍患者来说，持续气道正压 (CPAP) 治疗具有延缓认知功能衰退、稳定情绪、改善主观睡眠质量和日间嗜睡状况的作用。

良好的睡眠对维持大脑正常的认知功能至关重要，在认知功能受损之前，尽早地识别和干预睡眠障碍有助于改善大脑的认知功能，从而延缓痴呆的发展进程。

学习睡眠卫生知识，养成良好的睡眠习惯，提升睡眠健康意识，摆脱睡眠问题的困扰，守护大脑健康，预防阿尔茨海默病，助力健康中国。■

(北京大学博士研究生阙建宇对本文亦有贡献)

(责编：唐琳)

缩短攻克脑疾病诊疗手段的进程

► 中国科学院院士、中科院神经科学研究所所长 蒲慕明



蒲慕明

目前，很多脑疾病都没有办法得到有效的治疗，亟需在基础研究上能够有所贡献，做出早期诊断和干预方法。

5年前，“中国脑计划”被正式提上筹划日程，把如何诊断和治疗重要脑疾病，包括幼年期自闭症和智障、中年期抑郁症和成瘾、老年期的退行性脑疾病如阿尔茨海默病，作为重要组成部分。

而随着基因编辑猴和体细胞克隆猴的成功，非人灵长类脑疾病模型的这一关键突破正在缩短攻克脑疾病诊疗手段的进程。

实现理想的大动物模型

脑疾病的药物研发，过去几十年进展非常缓慢，以阿尔茨海默病为例，失败率是 97%。根本原因就在于没有一个理想的大动物模型。

一直以来，研发脑疾病药物用的都是传统的小鼠模型，但小鼠和人相差甚远。有些候选药物对小鼠有效，但到了二期、三期临床实验才发现无效。为了动辄几十亿的研发经费，很多国际大制药企业不愿再冒这样的风险。

所以在十几年前，中科院神经所就做了一个比较大胆的布局——开展以非人灵长类为主要脑疾病模式动物的研究。我们的初衷，是为了让生理和大脑结构都与人更接近的猕猴成为理想的模式动物。

建立这一模式动物实验平台最为关键的一步就是要攻克体细胞克隆猴技术。

体细胞克隆猴技术，是利用猴的体细胞复制出相同个体的过程。它的重要性在于，能在一年内产生一批遗传背景相同的模型猴，减少个体间差异对实验的干扰。这不仅能够大大减少实验动物的使用数量，也能更好地解决实验动物的伦

理问题。

2017年11月，体细胞克隆猴“中中”“华华”的成功诞生，正式开启了以体细胞克隆猴作为实验动物模型的新时代。紧接着，我们又成功建立了世界首个遗传背景一致且无嵌合现象的生物节律紊乱体细胞克隆猴模型。

过去，猕猴仅用来做药物安全性和代谢过程的检测，极少涉及药效检测，原因就在于它们并没有携带疾病症状。现在有了疾病猕猴模型后，它们就可以广泛用于检测候选药物和其他物理干预手段的疗效，经过筛选后再进入人体临床实验，成功的几率就会大大增加。

批量化、标准化创建疾病克隆猴模型的实现，将有助于缩短攻克脑疾病治疗手段的研究进程。目前，我们的研究人员正在努力建立各种脑疾病的基因编辑猴和克隆猴模型，并希望未来几年内完成阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、精神分裂症等主要脑疾病的猕猴模型。同时，我们也在和中科院上海药物所等机构合作，开展创新药物和物理治疗手段的研发。

在这一过程中，作为模式动物的猕猴将成为国家重要的生物战略

我相信数十年后,脑疾病尤其是精神类疾病,将不再用目前的各种脑疾病的标签,如阿尔茨海默病、抑郁、精神分裂等等,这些标签都不能真正精准地说明那一种脑功能的异常状态。未来脑疾病都将以特定的脑功能的异常来定义,反映的是特定脑功能神经环路的异常。

资源,但仅靠神经所现有平台的规模远不能支撑脑疾病模型的产业化。

事实上,中国猕猴养殖企业规模庞大,但美国公司收购了我们绝大多数生产的猕猴,他们甚至把国内的猴场都买了下来,用来进行各种临床前实验。

这一点让我非常担忧。在此,我也呼吁,国家必须严格管控猕猴出口,保持自身的战略资源优势。

广谱脑认知功能检测工具集的“零突破”

非人灵长类对脑疾病基础研究的贡献,除了成为疾病模型,还与脑认知功能的研究密切相关。过去,科学家对于人类如何产生视觉、思维、抉择、意识、语言等高级脑认知功能的理解非常有限,而猕猴是最好的研究材料。

5年前,中科院脑科学与智能

技术卓越创新中心创立时,我们就组建了灵长类研究团队,它的目标之一就是利用对猕猴和人类的脑认知功能的基础研究模式,研发出针对人类的可广泛使用的认知功能检测工具集。

目前,老百姓的健康检查有个重大空白就是脑健康检查,我们不知道一个人的运动系统、认知系统、记忆系统、情绪系统随年龄的变化,怎样才算是正常的变化、怎样是异常,因为全世界都缺乏简易、有效、广谱的脑认知功能的检测方法和标准。

已有的脑认知功能检测和疾病诊断大多通过问卷的方式,而非心理物理的定量检测方法,这就容易受到主观因素的干扰。现在,我们的研究团队已经开发出第一代广谱的脑功能定量检测工具集,可在一个半小时之内完成十几项指标的定量测定,尤其是对大脑的认知功能

进行全面“扫描”。

我们计划5年内在上海市一些大医院率先将这一工具广泛融入常规体检中的一个选项,进而开始采集10~15年的正常人群数据。长期跟踪大批人群才能知道大脑各项认知功能的正态分布是什么、随年龄如何变化,从而建立起脑认知功能障碍的早期诊断标准。

除此以外,精准早期干预与康复治疗认知工具集也正在研发之中。我相信数十年后,脑疾病尤其是精神类疾病,将不再用目前的各种脑疾病的标签,如阿尔茨海默病、抑郁、精神分裂等等,这些标签都不能真正精准地说明那一种脑功能的异常状态。未来脑疾病都将以特定的脑功能的异常来定义,反映的是特定脑功能神经环路的异常。脑疾病的干预和治疗也应针对异常的神经环路功能进行调控。■

(责编:唐琳)

ScienceNet.cn

构建全球华人科学社区

新闻部: srnews@stimes.cn
 博客互动: blog@stimes.cn
 市场部: market@stimes.cn
 广告部: sales@stimes.cn | +86-10-62580810
 编辑部电话: +86-10-62580783
 编辑部传真: +86-10-62580899
 通讯地址: 北京市海淀区中关村南一条乙三号中国科学报社4层科学网编辑部
 邮编 | 100190

科学网微信二维码

联系方式 CONTACT

科学网博客账号注册流程

- 注册**
在科学网官网首页www.sciencenet.cn顶部点击“注册”按钮
- 填写用户名、密码、邮箱**
请填写您常用的邮箱,使用机构邮箱注册能更快的被审核通过
- 填写个人信息**
填写姓名、研究领域、教育经历和工作情况等信息,然后提交、等待审核
- 激活邮箱**
登录邮箱,查收激活邮件,点击激活链接
- 编辑部审核**
博客申请将在3个工作日内由管理员进行审核,审核结果将会发送到您的注册邮箱

有任何注册问题请联系科学网编辑部 (blog@stimes.cn)