

·综述·

基于阿尔茨海默病常见症状的非药物治疗

刘慧瑛,夏兆云,刘旺,陆征宇

作者单位
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科
上海 200437
基金项目
国家自然科学基金(No. 81973803);
上海中医药大学杏林中青年人才培养项目(No. RY411.1 4.08);
上海中医药大学高峰高原学科临床人才专项(No. KY11 1.20.83);
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院临床师资优教人才培养计划(No. JY611.20.02.12)
收稿日期
2019-04-10
通讯作者
陆征宇
lu_zhengyu@163.com

摘要 阿尔茨海默病(AD)是痴呆的最常见类型,其发病年龄群多为65岁以上,起病隐匿、发展缓慢。随着患病人群的不断扩增,AD已成为当今社会主要医疗卫生问题之一,亟待寻找有效治疗AD的方法。随着研究不断深入,目前尚未找到可以阻止或逆转AD病情的有效药物。早期识别AD的临床症状不仅是临床诊断的关键,对于AD的治疗也至关重要。因此,针对AD常见症状进行非药物治疗对于控制和延缓AD病情进展发挥重要作用。本文综述AD的症状与非药物治疗,为AD诊治提供新理念和新思路。
关键词 阿尔茨海默病;症状;非药物治疗;认知障碍;非认知障碍
中图分类号 R741;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnej.2020.01.007
刘慧瑛,夏兆云,刘旺,等. 基于阿尔茨海默病常见症状的非药物治疗[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1): 26-28.

阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease, AD)是一种中枢神经系统退行性病变,约占老年期痴呆的50%~75%,即通常所说的“老年性痴呆”。流行病学研究显示,目前全世界约有4 400万人患有痴呆症。据预测,到2050年,这一数字将增加2倍以上^[1]。AD病因复杂,是由β淀粉样蛋白学说、tau蛋白学说、炎症反应学说、线粒体级联假说等多种发病机制、多通路共同发挥作用引起的复杂病变^[2,3]。一旦患病,AD患者会逐渐呈现整个身体机能的衰退,最终严重影响日常生活能力,给家庭和社会带来巨大的负担。AD常见的临床症状主要包括记忆力下降、语言障碍、视空间障碍、执行障碍及抑郁、焦虑等神经精神症状等^[4]。局限于有效药物的缺乏,非药物治疗主要侧重于控制或延缓AD患者症状的恶化。针对AD症状进行早期非药物干预治疗会改善患者症状,提高生活质量,减轻患者及照顾者的身心负担,这是目前的研究热点。为此,本文从AD的常见临床症状和非药物治疗方面进行论述。

1 临床症状

1.1 记忆力下降

AD患者是由于海马-内侧颞叶萎缩,损害信息的储存,从而出现严重的记忆力下降,主要以情景记忆障碍为主^[5]。情景记忆是一种记住过去经历的记忆系统。情景记忆的损害在AD早期就已出现,相关的生物标记物可以证实AD患者早期脑内的病理生理与形态的改变^[6]。在AD早期主要以近事记忆减退为主,如患者会重复问几分钟或几小时前问过的问题;至疾病中晚期,可出现远期记忆减退,主要表现为对过去发生已久的人物和事情的遗忘。

1.2 语言障碍

AD患者的语言障碍是由于大脑皮质及皮质下的语言网络结构及其联络纤维广泛受损所引起^[4]。由于病变部位和病程阶段的不同,AD患者会表现

出不同特点的语言障碍症状,其中logopenic型进行性失语发生率最高,进展性非流利性失语次之,语义性痴呆最低,临床需结合认知功能评价、病灶定位、相应的生物学标记物及影像学检查加以鉴别^[7]。早期典型AD患者的语言障碍主要表现为找词困难和流畅性下降,而复述、发音没有损害,表现为说话缓慢有停顿、读报纸的时间明显延长等。随着病情的进一步进展,中晚期AD患者会出现语言空洞、理解能力受损、书写障碍等表现,如说出的或写出的词语、句子顺序颠倒、让人难以理解等^[5]。

1.3 视空间障碍

视空间障碍是AD最早的表现之一。有外国团队研究提出在AD早期,视空间障碍症状可先于典型的记忆功能障碍症状出现^[8]。同时有病理学家证实很多AD患者最初的病变部位是在视觉联系皮质区,而不是大众所熟知的海马区域,这也就说明视空间功能的减退可能先于海马受累症状(如记忆力减退等)出现^[9]。同时,视空间功能区别于记忆和语言功能,对于AD临床诊断更具特异性。记忆和语言功能由于所在的神经解剖定位(即额叶和颞叶)可能受其他病理因素的影响,对于AD的诊断缺乏特异性^[10-12],而视空间功能主要依赖于顶叶结构的完整性。因此,视空间能力的测试可能比其他认知能力测试更能准确地分辨AD和非AD^[13]。AD患者早期的视空间功能障碍主要表现为不能正确临摹立体图形、不能正确组装积木等^[5]。至疾病中晚期,表现为不能临摹简单的二维图形,生活中不能判断物品的位置等^[5]。

1.4 执行功能障碍

执行功能主要依赖于前额叶皮质,被自上而下程序影响,当AD患者脑部病变累及到前额叶皮质时,即出现执行功能障碍^[4]。由于临床常用的认知量表不能很好地反映或忽视执行功能障碍,导致AD患者的执行功能损害被大大低估。AD患者的

执行功能障碍具体表现为不能作出计划,不能进行创新性的工作,不能根据规则进行自我调整等^[4]。

1.5 神经精神症状

神经精神症状是AD患者和看护者心身压力的主要来源,也是导致患者和看护者生活质量下降的主要原因^[14]。AD患者神经精神症状的基本病理变化主要位于皮质^[4]。在疾病的不同阶段AD患者会表现出不同的神经精神症状,在疾病早期,面对生疏和复杂的环境容易出现焦虑、抑郁等消极情绪,还会表现出人格方面的障碍,如不修边幅、不讲卫生、情绪不稳定、易激惹、自私多疑等^[4]。在疾病中期,患者常有较明显的行为和精神异常,性格内向的患者变得易激惹、兴奋、言语增多,而原来性格外向的患者则可变得淡漠、不爱说话等,出现明显的人格改变,甚至作出一些丧失羞耻感的行为^[2]。至疾病后期,甚至会出现错觉、幻觉等^[4]。

2 非药物治疗

2.1 音乐疗法

音乐疗法可有效改善AD患者的认知障碍和非认知障碍症状。研究显示音乐疗法有助于唤起既往事件及情感内容,从而增强患者的自传体记忆功能^[15],其中听患者自己选择的音乐能使患者自传体记忆功得到进一步改善^[16]。另外,一项单中心随机对照研究结果显示,音乐可消除AD患者的心理障碍、调节情绪、恢复或促进其身心健康^[17]。其作用机理主要是通过聆听活泼明快或宁静柔和的乐曲,如蓝色狂想曲、小夜曲等,激活患者的中枢神经系统,调节患者体内的激素分泌,舒缓抑郁、焦虑的情绪,进而改善精神症状。此外,近期一项荟萃分析表明音乐疗法可有效减少AD患者激越行为的发生,尤其在个体化音乐中^[18]。

2.2 针灸疗法

针灸是一种中医的治疗手段,有着悠久的历史。主要通过作用于体表皮肤、腧穴和经脉,以补气血、调阴阳、固脏腑,使气血调畅、阴阳调和、脏腑安宁,从而改善症状。临床试验显示针灸可通过调节血清 β 淀粉样蛋白水平及血液、脑脊液、尿液中异构前列腺素(8-IPF2 α)的含量改善AD患者的认知功能^[19-21]。此外,针灸还可通过抑制Tau蛋白过度磷酸化、抑制神经细胞凋亡、调控炎症反应等作用机制来干预AD,改善AD症状^[22-24]。针灸治疗具有多靶点、多途径、多层面的优势,且简便易行、副作用小,相对于西药治疗,针灸疗法有独特的优势^[25,26]。

2.3 运动疗法

运动有助于增强血流量和改善大脑环境。运动疗法的内容多样,主要是太极拳、有氧体操、慢跑、功率自行车等中的一项或几项,或联合其他疗法。研究显示,认知功能与运动量存在相关性,运动量过少可能是认知功能下降的危险因素,增加运动量可以减缓认知功能恶化的进程^[27]。大量研究证明运动可通过调节自噬、促进神经元再生等多种方式干预AD的进程^[28,29]。多数研究显示AD患者通过选择合适的运动疗法并维持长时间的锻炼可提高认知水平、日常生活活动能力,改善神经精神症状,延

缓病情的进展^[30,31]。运动疗法对于早期防治AD有重要而深远的意义。

2.4 综合康复治疗

综合康复治疗主要是通过认知功能训练、日常生活能力训练、情志训练等,在感官等多重刺激下,在中枢神经系统可塑性基础上进行功能重建^[32]。认知功能训练主要包括记忆力训练、定向力训练、注意力训练、智力训练、语言训练等,通过简单的图片、游戏、问答、交流等方式,锻炼大脑思维,改善认知症状。日常生活技能训练主要通过尽量督促患者独立进行吃饭、刷牙等基本的日常活动,使AD患者掌握基本的日常生活技能。此外,对于大小便失禁患者,应注意积极引导进行排尿、排便等训练。情志训练主要是培养患者的兴趣爱好,如学习书法、绘画等。这样既可以减轻患者焦虑的情绪,也可以把一些良好的生活习惯和劳动能力保存下来。临床研究证实综合康复疗法可有效改善AD患者的临床症状,显著提高患者的认知水平,增强日常生活活动能力^[33]。

2.5 刺激疗法

刺激疗法主要包括脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等。DBS是一种特殊的治疗方式,主要通过立体定向手术在脑深部的神经核团植入刺激电极,对其进行慢刺激,调节异常电活动,达到临床治疗的目的^[34]。rTMS是从经颅磁刺激基础上发展而来的。通过交变磁场诱发生成感应电流,作用于特定区域的脑组织,使该组织内的神经细胞去极化,诱发电位而产生生物效应^[35,36]。rTMS主要通过调节神经可塑性、神经递质及营养因子等多种途径改善AD患者的认知功能和神经精神症状^[37]。tDCS主要是通过促进大脑可塑性,改善生理和病理性老化来缓解症状^[38,39]。tDCS刺激强度在运动和认知领域有非线性依赖效应,较高的电流并不意味着效果更好^[40,41]。刺激疗法是一种有前景的AD辅助治疗方法,但是如何结合这些疗法确定最佳干预方案,仍是未来的研究方向。

2.6 其他

一项病例配对研究显示,宠物疗法能减少AD患者激越或攻击性行为的发生,并且可以降低照料者抑郁发生率^[42]。此外,有其他研究发现芳香疗法、光照疗法、触摸疗法等均可改善患者的激越行为^[43],但其疗效方面尚缺乏多中心、大样本的临床研究及循证医学研究的支持,有待深入研究。

3 结论

随着世界人口老龄化进程的加快,AD已成为影响人类健康的又一重大疾病。目前,AD的发病机制和病因尚未明确,药物治疗的临床试验进展也收效甚微。临床上的药物治疗仅限于改善症状和延缓病情进展,缺乏高效特异性治疗方法。由于我国对AD的宣教不足,导致患者对此类疾病的认识不全面,就医时常常已经是痴呆中晚期,给患者及家庭造成巨大的精神压力和经济负担。局限于目前的诊疗环境,我们能做到的就是根据

AD症状早期进行非药物干预,延缓病情恶化,减轻家庭和社会负担。近年来,非药物治疗逐渐成为人们关注的焦点,因无毒副作用等优点被广泛运用到临床,且疗效很好。尽管非药物治疗有诸多优势,但是尚在探索阶段,治疗体系尚未成熟,今后能否在AD治疗中最大程度地发挥优势仍是未来努力的方向。今后仍需深入研究,不断更新AD的治疗手段,以应对已经到来的老龄化社会的挑战。

参考文献

- [1] Hosseini SM, Kramer JH, Kesler SR. Neural correlates of cognitive intervention in persons at risk of developing Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 231.
- [2] 田杰, 孙荣欣, 王萍, 等. 阿尔茨海默病的发病机制研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58: 97-100.
- [3] 刘艳萍, 陆征宇, 董强. 阿尔茨海默病病理改变的线粒体机制[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 239-241.
- [4] 贾建平, 陈生弟. *神经病学* [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 217-222.
- [5] 贾建平, 王荫华. *中国痴呆与认知障碍诊治指南* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [6] 韩玉梁, 贾建军, 吴卫平. 阿尔茨海默病的情景记忆障碍研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19: 555-558.
- [7] 陈涵丰, 罗本燕. 阿尔茨海默病的语言障碍研究进展[J]. *现代实用医学*, 2017, 29: 421-423.
- [8] Robitaille A, Muniz G, Piccinin AM, et al. Multivariate longitudinal modeling of cognitive aging: associations among change and variation in processing speed and visuospatial ability [J]. *Gero Psych (Bern)*, 2012, 25: 15-24.
- [9] Carrasquillo MM, Khan Q, Murray ME, et al. Late-onset Alzheimer disease genetic variants in posterior cortical atrophy and posterior AD [J]. *Neurology*, 2014, 82: 1455-1462.
- [10] Castiglioni S, Pelati O, Zuffi M, et al. The frontal assessment battery does not differentiate frontotemporal dementia from Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 22: 125-131.
- [11] Hornberger M, Wong S, Tan R, et al. In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2012, 135: 3015-3025.
- [12] 龚雪琴, 罗利俊. 血管性痴呆与阿尔茨海默病患者的认知功能及精神行为症状对比分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 122-127.
- [13] Geldmacher DS. Visuospatial dysfunction in the neurodegenerative diseases [J]. *Front Biosci*, 2003, 8: 428-436.
- [14] 韦道明, 朱雪红. 阿尔茨海默病神经精神症状的识别与治疗[J]. *中外医疗*, 2013, 32: 179-180.
- [15] El HM, Fasotti L, Allain P. The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease [J]. *Conscious Cogn*, 2012, 21: 238-246.
- [16] El HM, Antoine P, Nandrino JL, et al. Self-defining memories during exposure to music in Alzheimer's disease [J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27: 1719-1730.
- [17] Narme P, Clément S, Ehrlic N, et al. Efficacy of musical interventions in dementia: evidence from a randomized controlled trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38: 359-369.
- [18] Millan-Calenti JC, Lorenzo-Lopez L, Alonso-Bua B, et al. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions [J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 175-184.
- [19] 朱宏, 董克礼, 困吴岳, 等. 针刺对阿尔茨海默病患者异构前列腺素的影响[J]. *中国针灸*, 2010, 30: 18-21.
- [20] 张立娜, 张晓, 杨春壮. 针灸治疗阿尔茨海默病的动物实验研究进展. *牡丹江医学院学报*, 2015, 36: 91-94.

- [21] 余静, 楚佳梅, 高灵爱, 等. 麦粒灸对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力及脑内淀粉样蛋白沉积的影响[J]. *针刺研究*, 2014, 39: 58-62, 82.
- [22] 吴羽楠, 陈吉祥, 陶静, 等. 电针百会对APP/PS1转基因小鼠学习记忆能力及Tau蛋白磷酸化的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30: 432-436.
- [23] 李向宇, 徐乐, 柳垂亮, 等. 电针对异氟醚引起的APPswe/PS1 dE9小鼠学习记忆能力及海马激活型Caspase-3、Bcl-2/Bax变化的影响[J]. *针刺研究*, 2016, 41: 24-30.
- [24] 姜美驰, 梁静, 张玉杰, 等. 针刺“四关”穴对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及海马区 β 淀粉样蛋白b42、白介素-1 β 和白介素-2 β 的影响[J]. *针刺研究*, 2016, 41: 113-118.
- [25] 吴琼, 邢恩龙, 鲍文扬, 等. 针灸治疗阿尔茨海默病的临床研究进展[J]. *湖北中医药大学学报*, 2016, 18: 109-113.
- [26] 周雪, 王月花, 王艳, 等. 针灸干预阿尔茨海默病的机制研究进展[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38: 229-233.
- [27] Tanigawa T, Takechi H, Arai H, et al. Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14: 758-762.
- [28] Kang EB, Cho JY. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice [J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2015, 19: 199-209.
- [29] Campos C, Rocha NB, Lattari E, et al. Exercise-induced neuroprotective effects on neurodegenerative diseases: the key role of trophic factors [J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16: 723-734.
- [30] 吴丹, 黄葵. 步行对阿尔茨海默病患者认知功能和生活质量的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25: 94-97.
- [31] 杨思雨. 有氧运动对早期阿尔茨海默病患者干预作用的临床研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [32] 谢晓娜, 沈永梅, 陈亚容. 综合康复护理对老年痴呆患者的认知功能及日常生活自理能力的影响[J]. *中外医学研究*, 2018, 16: 124-125.
- [33] 黄丹. 康复综合治疗对阿尔茨海默病患者脑电特征影响分析[J]. *中国处方药*, 2018, 16: 131-132.
- [34] 张建国. 脑深部电刺激治疗阿尔茨海默病的现状和进展[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2018, 4: 379-381.
- [35] DeJean D, Giacomini M, Vanstone M, et al. Patient experiences of de-pression and anxiety with chronic disease: a systematic review and qualitative meta-synthesis [J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2013, 13: 1-33.
- [36] Mehndiratta MM, Khan M, Mehndiratta P, et al. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85: 1308-1312.
- [37] 黄娜雁, 宋鲁平, 童志前, 等. 重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的应用进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25: 261-266.
- [38] Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9: 501-517.
- [39] 雷幸幸, 顾彬, 宋鲁平. 经颅直流电刺激对老化和阿尔茨海默病认知功能影响的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25: 255-260.
- [40] Jamil A, Batsikadze G, Kuo HI, et al. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2017, 595: 1273-1288.
- [41] Hoy KE, Emonson MR, Arnold SL, et al. Testing the limits: investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls [J]. *Neuropsychologia*, 2013, 51: 1777-1784.
- [42] Majić T, Gutzmann H, Heinz A, et al. Animal-assisted therapy and agitation and depression in nursing home residents with dementia: a matched case-control trial [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21: 1052-1059.
- [43] 张家瑞, 孙达亮, 刘庆贺, 等. 痴呆伴发的精神行为症状的非药物治疗干预[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45: 302-304, 310.

(本文编辑:王晶)