

气管导管需要“绕个弯”才能进入声门,这也就导致临床上常见的“看得见,插不进”情况出现。临床实践中主要通过调整气管插管弯曲角度、旋转气管导管改变导管斜面方向、抬高患者头部或后退喉镜降低声门高度、左右移动喉镜前段以及重新置入喉镜、气管导管套囊充气,使用探条等方法来协助完成气管插管<sup>[8]</sup>,插管过程中调整的程序较 Macintosh 喉镜多,因此完成气管插管的时间相应延长。

本研究使用 Glidescope 视频喉镜气管插管时,有 6 例出现在置入喉镜时喉镜柄顶在患者前胸壁的情况,解决方法是将喉镜片侧向置入口角,而后恢复至口腔正中。颈椎活动受限病人由于张口度小,气管插管角度大等,为明确的困难气道,因此在全麻诱导前必须充分给氧去氮以保证病人安全。Glidescope 视频喉镜可改善该类病人的 C-L 分级,提示我们可采用两种或多种气道管理工具联合使用,比如 Glidescope 视频喉镜与纤维支气管镜(FOB)或光棒等联合,或许可提高一次插管成功率。

#### 4 结论

用于 Ambu 颈托固定模拟颈椎活动受限病人气管插管,Glidescope 可改善该类病人的 C-L 分级,虽然一次插管成功率及完成插管时间与 Macintosh 喉镜比较无优势,但两种工具的总插管成功率无显著差异,提示 Glidescope 视频喉镜仍是颈椎活动受限病人气管插管的一种选择。

#### 参考文献

- [1] Kawamoto E, Wakamatsu M, Fujikake K, et al. A case-control study of airway management for 68 patients with cervical spine injury: comparison of the direct laryngoscope with a Macintosh blade and the fiberoptic bronchoscope [J]. Masui, 2010, 59(8): 976-980.
- [2] Lennarson PJ, Smith DW, Sawin PD, et al. Cervical spinal motion during intubation: efficacy of stabilization maneuvers in the setting of complete segmental instability [J]. J Neurosurg, 2001, 94(2 Suppl): 265-270.
- [3] Peterson GN, Domino KB, Caplan RA, et al. Management of the difficult airway: a closed claims analysis [J]. Anesthesiology, 2005, 103(1): 33-39.
- [4] Gray H. Use of Cormack and Lehane grading with videolaryngoscopy [J]. Anaesth Intensive Care, 2013, 41(1): 123-124.
- [5] ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, International ATLS working group. Advanced trauma life support (ATLS(R)): the ninth edition [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(5): 1363-1366.
- [6] Agro F, Barzoi G, Montecchia F. Tracheal intubation using a Macintosh laryngoscope or a GlideScope in 15 patients with cervical spine immobilization [J]. Br J Anaesth, 2003, 90(5): 705-706.
- [7] Malik MA, Maharaj CH, Harte BH, et al. Comparison of Macintosh, Truview EVO<sub>2</sub>, Glidescope, and Airwayscope laryngoscope use in patients with cervical spine immobilization [J]. Br J Anaesth, 2008, 101(5): 723-730.
- [8] Cuchillo JV, Rodriguez MA. Considerations aimed at facilitating the use of the new GlideScope videolaryngoscope [J]. Can J Anaesth, 2005, 52(6): 661; author reply 661-662.

(收稿日期: 2015-02-26)

### 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.010.032 文章编号: 1671-4695(2015)010-0871-03

## 阿尔兹海默病发病原因及机制的研究进展

宋昕<sup>1</sup> 洪羽蓉<sup>2\*</sup> 胡秋莹<sup>3</sup> (煤炭总医院 1 干部医疗科; 2 肾内科; 3 老年综合内科 北京 100028)

【关键词】 阿尔兹海默病 发病原因 发病机制

阿尔兹海默病(AD)是致死性神经退行性疾病,表现为认知和记忆能力降低<sup>[1]</sup>。随着社会发展,老龄化速度的加快,AD的患病率也逐渐上升<sup>[2]</sup>。据统计,全世界 65 岁以上人口患有 AD 有 5 000 多万,并且估算 2020 年将增加 50%<sup>[2-3]</sup>。我国正逐渐步入老龄化社会,1998 年我国 60 岁以上人口已达 1.2 亿,并且迅速增加<sup>[4]</sup>,估计 21 世纪可达 4 亿左右。我国现在患有 AD 患者大约 300~400 万,大样本流行病学调查我国 55 岁 AD 的患病率分别为 2.57%,65 岁以上为 4.6%<sup>[5]</sup>。根据大量的流行病学研究资料显示 AD 患病率呈现上升趋势,并且女性患病率高于男性(女:男为 3:1)<sup>[6]</sup>。据统计美国

在 2000 年 AD 例 450 万例,50 岁以上每增加 5 岁,患病人数上升 2 倍,即 60 岁 AD 患病率 1%,85 岁患病率就可以达到 30%<sup>[7]</sup>。我国 AD 人数达 500 万数据显示,我国 60 岁人群中患病率为 5%,80 岁为 20%<sup>[8]</sup>。AD 由于发病时间较晚,并且没有特异性指标,早期很容易被忽略,因此错过最佳的治疗时期,当被确诊时已经到了晚期。AD 已经成为老年人的第四大杀手,可以与心脑血管疾病、肿瘤、脑卒中相匹敌,严重的危害老年人的身体健康和老年生活质量<sup>[9]</sup>。国际老年痴呆协会已经将每年的 9 月 21 日是世界老年痴呆日。本文就 AD 的国内外发病现状及对人们生命健康主要危害、前期临床表现等进行综述,同时总结可能引起 AD 主要发病原因和发病机制的研究进展以及阐述相应存在的问题,提出建议。

\* 通讯作者: 洪羽蓉, E-mail: hyrgaz@163.com

## 1 AD 早期征兆

AD 起病缓慢或隐匿,发病年龄男性平均 73 岁,女性 75 岁。极少数病人在受到外界严重应激后病情迅速恶化<sup>[10]</sup>。主要表现为发生精神症状、日常生活能力及认知功能下降以及出现行为障碍,从简单失忆忘事到生活不能自理直到死亡大约在 8~10 年之间。AD 患者具有一些早期症状变化:人格改变,懒散不喜欢活动,对周围环境提不起兴趣,缺乏主动性,并且不喜欢与人交流,心理极度的孤独,有类似于抑郁症的表现,容易受周围环境影响,对新环境难以适应<sup>[13]</sup>。同样也有医生总结 AD 早期典型表现:转瞬即忘、顾前不顾后、词不达意、时间和地点判断不清、判断力下降、抽象思维能力丧失、随意乱放物品、喜怒无常等、书写困难:写出的内容词不达意,甚至写不出自己的名字。精神功能障碍:常常出现狂躁、幻觉、性格改变等、判断力差,注意力分散等。

AD 主要临床表现为认知功能障碍和记忆功能障碍等<sup>[14]</sup>。根据临床上认知功能和身体机能恶化程度分为三个阶段<sup>[15]</sup>:第一阶段(1~3 年,轻度痴呆期);第二阶段(2~10 年,中度痴呆期);第三阶段(8~12 年,重度痴呆期)患者完全依赖别人,记忆力严重丧失,日常生活不能自理,大小便失禁,呈现缄默、肢体僵直,查体可见锥体束征阳性,有强握、摸索和吸吮等原始反射,最终昏迷,可能引起感染等致死。但是目前临床上对于 AD 的诊断还是缺乏特异性指标或者方法,AD 于早期发现并且确诊的概率还是很低,这也是现在临床上重点研究和亟待攻关的课题之一。

## 2 AD 发病原因

对于 AD 主要发病原因,现在还不是很清楚,还在研究阶段,目前为止认为 AD 可能是脑变性疾病,主要在环境、遗传、社会等多种因素作用下发病,主要损伤神经系统,导致患者智力和思想模糊等<sup>[16]</sup>。基于目前研究结果,这一疾病的引发因素可以达到 30 多种,其中包括头部外伤、教育水平低、病毒感染、遗传、甲状腺疾病等等。

**2.1 家族史** 根据流行病学研究发现家族中患有 AD 者,后代患 AD 的危险性大大增高,说明具有 AD 家族史是患 AD 的危险因素<sup>[13]</sup>。另一方面如果患者先天性愚钝,患有 AD 危险性也会增加。临床上通过分子生物学研究发现改变可能是由于常染色体显性基因所致,AD 病理基因主要定位在 21 对染色体上,进一步确定与遗传具有显著的关系<sup>[14]</sup>。

**2.2 躯体疾病** 在 AD 发病中癫痫、甲状腺以及免疫疾病均认为是其危险因素。其中甲状腺疾病可导致患者甲状腺功能退化,患 AD 危险度高<sup>[15]</sup>。在相关研究中发现具有抑郁症病史人员,尤其是老年患者的 AD 发病率更高。最近在对临床病例进行研究中发现,除去抑郁症患者,另外一些功能性精神障碍也均属于是 AD 危险因素,包括有偏执性精神病以及精神分裂症等等<sup>[16]</sup>。

药品、杀虫剂以及重金属盐等化学物质均曾经作为 AD 危险因素进行了相应的研究,最引人注意的则是铝的作用,在进行动物实验研究中发现铝盐对学习以及记忆力均具有一定的影响作用。另外在对痴呆患者研究中发现饮水中铝含量和患者发病率具有密切关系。其机制可能为铝或硅等神经毒素在体内的蓄积,加速了衰老过程<sup>[17]</sup>。

**2.3 头部受伤** 头部以外的撞伤或者其他的外来创伤,造成患者意识障碍,也可以增加患 AD 的危险性<sup>[18]</sup>。

**2.4 其他** 免疫系统功能障碍,机体解毒功能降低和慢性中毒等。另外 AD 发病因素还包括有经济困难、丧偶以及独居等等相关心理因素<sup>[19]</sup>。

## 3 AD 发病机制

引起 AD 的发病机制非常复杂,到目前为止对于 AD 具体的发病机制还不是很明确,仍然在探索阶段,研究方向主要有:①因为  $\beta$ -淀粉样蛋白异常可以导致患者蛋白成分中有细胞膜的暴漏,从而可致细胞死亡以及神经元纤维缠结,其位置是在 21 号染色体。②和 APO-E4 基因具有一定相关性,随着 APO-E4 的不断增多,可以和 APO-E2 或 APO-E3 功能出现一定的对抗。APO-E4 则可以降低神经细胞膜的稳定性,引发出细胞死亡以及神经元纤维缠结,和杂合子相比 APO-E 基因纯合子具有更高患病率。

**3.1  $\beta$ -淀粉样蛋白毒性机制**  $\beta$ -淀粉样蛋白对神经系统具有特异毒性,进一步诱发炎症变化。现在大量的文献研究显示, $\beta$ -淀粉样蛋白大量沉积于 AD 患者脑部,形成淀粉样蛋白斑。另一个重要的特征就是神经元纤维缠结和细胞死亡,这是引起患者记忆减退、意识模糊的重要因素<sup>[20]</sup>。 $\beta$ -淀粉样蛋白相对分子质量约为 4 kDa,长度在 39~43 个氨基酸短肽,前体  $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白经由  $\beta$ -和  $\gamma$ -分泌酶连续剪切后形成的<sup>[21]</sup>,主要与细胞生长和粘膜有关, $\beta$ -淀粉样蛋白则是各种细胞前体  $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白正常加工的产物。神经系统多个细胞在前体蛋白表达的基础上,还可以产生  $\beta$ -淀粉样蛋白,在正常人体中  $\beta$ -淀粉样蛋白量是恒定的,当由于各种刺激打破这种平衡时就会出现异常<sup>[22]</sup>。现在一贯认为 AD 发病机制大致分为家族型和散发型两类,家族型是因为  $\beta$ -淀粉样蛋白产生过多积累而引起,而散发型 AD 主要是因为受到环境以及其他遗传因素的影响,从而提高  $\beta$ -淀粉样蛋白的产出量,或者是降低其清除量,造成  $\beta$ -淀粉样蛋白累积所致,患者的发病时间通常比较晚<sup>[23]</sup>。经过动物实验还发现只有细胞内积累或者沉积  $\beta$ -淀粉样蛋白可以引起 AD,但是细胞外沉积不引起该病<sup>[24]</sup>。

神经突触前膜和后膜的功能结构是人类认识和记忆的生理基础,容易受到环境因素影响,AD 的发生与突触功能减退密切相关,而经过大脑病理切片分析发现是由于突触处突触标记蛋白含量显著减少,在体外实验

中,对 $\beta$ -淀粉样蛋白实施相应的处理,就可以使大鼠海马神经元的树突棘密度有所降低,神经连接发生退化。除了发现 $\beta$ -淀粉样蛋白对神经突触传导功能造成损害外,还研究发现 $\beta$ -淀粉样蛋白可引起过氧化损伤、介导神经元细胞凋亡、介导炎症反应等等<sup>[25]</sup>,目前为止对于 $\beta$ -淀粉样蛋白对突触的损伤机制研究取得了一些成绩,但是还是有很多问题没有解决,需要进一步深入探讨。

**3.2 某些蛋白被异常修饰** 现在研究最多的就是 tau 蛋白,它是一种微管结合蛋白,主要作用与微管结合维持微管稳定性。正常情况下 tau 蛋白会在磷酸化、乙酰化等修饰下起作用,AD 的发生原因就是 tau 蛋白修饰异常和含量变化。AD 发生时 tau 蛋白异常过度磷酸化过程可能有蛋白激酶的参与作用,但是目前还不能肯定。和正常人相比,AD 患者脑中的 tau 蛋白总量显著偏高,同时异常 tau 蛋白也有明显的增多<sup>[26]</sup>。AD 患者脑中的过度磷酸化还会出现和糖分子具有一定相关性的过度磷酸化异常修饰;同时 tau 蛋白分子中所具有的丰富赖氨酸,也有可能因为细胞中的糖分子作用而发生不可逆非酶促修饰,导致出现不溶性抗酶解的交连体分子(AGFs)。现阶段对 AD 发病机制的研究有很多学说,但是公认的就是以上两种,而还有很多问题没有解决,还需要大量研究去证实人们的假设<sup>[27]</sup>。

#### 4 治疗进展

治疗 AD 的药物,常见药物包括胆碱能药物、改善脑循环或脑代谢的药物、神经保护药物、抗氧化剂、中药等。乙酰胆碱酯酶抑制剂能够抑制乙酰胆碱酯酶的活性,减少脑内乙酰胆碱的分解,从而缓解 AD 症状,是现阶段最有效的治疗药物<sup>[28]</sup>。免疫疗法(包括主动免疫和被动免疫)作为一种新的治疗手段,可减少 AD 的病理损害,延缓或逆转认知能力下降<sup>[29]</sup>。寻找高选择性、高效、低毒的 AD 治疗方法和药物将是基础研究和临床工作者继续努力的方向。

#### 参考文献

- [1] 章莹,付伟. 国外 AD 预防研究现状[J]. 实用老年医学, 2014, 28(8): 685-687.
- [2] 付正兴. AD 发病机制及其药物治疗[J]. 心血管病防治知识, 2014, 8: 123-127.
- [3] 张艳娟,王迎,吕程. AD 的早期预防研究进展[J]. 中国疗养医学, 2014, 23(1): 14-17.
- [4] 陈翠婷,石祥秋,张维珍,等. 特殊群体发生 AD 的日常生活影响因素调查分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(2): 171-173.
- [5] 王小霞. 责任制护理干预对 AD 患者认知功能、MMSE 与 CDT 的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2014, 20(5): 18-22.
- [6] 杨兴华,肖隰,吴锋. 基于支持向量机的 AD 头发微量元素相关性研究[J]. 计算机与应用化学, 2013, 30(2): 125-128.
- [7] 李修英,潘雨利,邵立平. 离退休老干部 AD 患病情况及相关影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(34): 3413-3416.
- [8] Sharma AK, Kim J, Prior JT, et al. Small bifunctional chelators that do not disaggregate amyloid  $\beta$ -fibrils exhibit reduced cellular toxicity[J]. Inorg Chem, 2014, 53(21): 11367-11376.

- [9] Lee JH, Kahn A, Cheng R, et al. Disease-related mutations among Caribbean Hispanics with familial dementia[J]. Mol Genet Genomic Med, 2014, 2(5): 430-437.
- [10] Ng A, Jion YI, Zainal NH, et al. Renal dysfunction contributes to episodic memory deficits and medial temporal atrophy in Alzheimer's disease: a pilot study[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(10): 1981-1982.
- [11] Loeff M, Walach H. Fruit, vegetables and prevention of cognitive decline or dementia: a systematic review of cohort studies[J]. J Nutr Health Aging, 2012, 16(7): 627-630.
- [12] 王静,李巧文. AD 的临床表现分析[J]. 临床合理用药, 2014, 7(8): 127-129.
- [13] 王秀华,吴婉清,耿梦雅,等. 康复训练对 AD 患者生活自理能力的影响[J]. 现代临床护理, 2014, 13(4): 31-34.
- [14] Salvador J, Andrada P. Extrapancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: an open window towards new treatment goals in type 2 diabetes[J]. Med Clin (Barc), 2014, 2: 28-34.
- [15] Acosta-Cabrero J, Nestor PJ. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease: insights into the limbic-diencephalic network and methodological considerations[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 2(6): 266.
- [16] 张雪莲. AD 的家庭预防与护理[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(6): 336-338.
- [17] Balducci C, Mancini S, Minniti S, et al. Multifunctional Liposomes Reduce Brain  $\beta$ -Amyloid Burden and Ameliorate Memory Impairment in Alzheimer's Disease Mouse Models[J]. J Neurosci, 2014, 34(42): 14022-31.
- [18] Liu J, Ma Y, Tian S, et al. T cells promote the regeneration of neural precursor cells in the hippocampus of Alzheimer's disease mice[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(16): 1541-1547.
- [19] Costin BN, Miles MF. Molecular and neurologic responses to chronic alcohol use[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 125: 157-171.
- [20] Livingston G, Barber J, Rapaport P, et al. START (STrategies for RelATives) study: a pragmatic randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of a manual-based coping strategy programme in promoting the mental health of carers of people with dementia[J]. Health Technol Assess, 2014, 18(61): 1-242.
- [21] Sakurai T, Ogama N, Toba K. Lower vitamin D is associated with white matter hyperintensity in elderly women with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(10): 1993-1994.
- [22] Ittner AA, Gladbach A, Bertz J, et al. p38 MAP kinase-mediated NMDA receptor-dependent suppression of hippocampal hypersynchronicity in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2014, 2(1): 149.
- [23] Engelhardt E, Gomes MD. Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2015, 73(2): 159-162.
- [24] Kayyali A, Singh Joy SD. The Role of the Pesticide DDE in Alzheimer's Disease[J]. Am J Nurs, 2014, 114(7): 56.
- [25] Wang T, Chen K, Li H, et al. The feasibility of utilizing plasma miRNA107 and BACE1 messenger RNA gene expression for clinical diagnosis of amnesic mild cognitive impairment[J]. J Clin Psychiatry, 2015, 76(2): 135-141.
- [26] Joshi P, Benussi L, Furlan R, et al. Extracellular Vesicles in Alzheimer's Disease: Friends or Foes? Focus on  $A\beta$ -Vesicle Interaction[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(3): 4800-4813.
- [27] Catafau AM, Bullich S. Amyloid PET imaging: applications beyond? Alzheimer's disease[J]. Clin Transl Imaging, 2015, 3(1): 39-55.
- [28] 王淇漫. 乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 科技信息, 2012, 24(24): 127.
- [29] 吕梦娜,张洪. 阿尔兹海默病免疫治疗进展[J]. 中华实验诊断与治疗杂志, 2014, 28(11): 1047-1049.

(收稿日期: 2015-03-03)