

让老小孩的“遗忘”慢一些

复旦大学附属华山医院神经内科
郁金泰 主任医师 黄钰媛 助理研究员

9月21日是世界阿尔茨海默病日。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),正以一种特殊的方式侵蚀着患者的内心世界:它悄然抹去记忆,扰乱时空感知,最终剥离一个人的经历与身份。它常被称为“老年痴呆”,事实上,这是一种严重的神经系统退行性疾病,是大脑出现了病理改变,而非自然衰老。

阿尔茨海默病的发生,与两种异常的病理密切相关:β-淀粉样蛋白(Aβ)斑块和tau蛋白过度磷酸化导致的神经元纤维缠结。这一病理进程往往在临床症状显现的15至20年前便已启动。

真实世界中Aβ-PET与Tau PET的大规模临床研究,我们发现PET技术显著改变了认知障碍的诊断路径,并大幅提升了病因诊断的置信度。通过对超千例临床病例的分析,新型Tau PET示踪剂18F-Florzolotau在早期AD诊断中准确率达到96%。通过整合大规模蛋白质组学数据与人工智能算法,我们成功鉴定出4种可显著预测未来痴呆风险的血浆蛋白质——GFAP、NEFL、GDF15和LTBP2,依据其水平变化可提前15年对痴呆发病风险进行预测。

早期精准干预 靶向治疗破局

近年来,疾病修饰疗法(DMT)的出现打破了AD领域数十年无新药的僵局。这类药物不再只是缓解症状,而是直击疾病的核心病理,试图延缓疾病的进展。

2024年至今,仑卡奈单抗(Lecanemab)和多奈单抗(Donanemab)先后在我国获批,适用于早期AD患者。临床研究表明,经过约18个月的治疗,患者病情恶化的速度可以显著减缓,这意味着患者可以更长时间地维持良好的认知功能和日常生活能力。然而,这类药物也可能引发一定的副作用,如淀粉样蛋白相关影像学异常(ARIA),包括脑水肿或微出血,尤其在携带某些基因的患者中风险更高。因此,接受此类治疗前必须进行全面的生物标志物检测、基因筛查和磁敏感加权成像(SWI)评估,治疗过程中也需密切监测安全性。

我们团队牵头开展了一项全国多中心、大样本真实世界研究,系统评估了仑卡奈单抗的疗效、安全性及患者获益。结果显示,该药物可于短期内有效清除大脑Aβ沉积,超半数患者认知功能获得改善。同时,我们研究发现AD新靶点TREM1和TREM2,证实其靶向调控可用于AD治疗,并牵头开展针对TREM2的单抗新药VHB937的临床试验。此外,团队还在国内牵头开展了包括Remternetug、Trontinemab、HMTM在内的多项创新药物Ⅲ期多中心临床试验。

随着科技的飞速发展,我们已经站在了一个新时代的起点,虽然彻底治愈仍是未来的目标,但通过“精准预防+精准诊断+精准治疗”的组合拳,我们完全有信心将阿尔茨海默病变为一种可防、可治、可管理的慢性病。

医生手记

别忽视大脑发出的求救信号

上海市精神卫生中心老年科 岳玲 主任医师

就诊时说自己不记得医生说过的话。经过深入评估,我们发现他确实存在阿尔茨海默病,而焦虑失眠只是疾病发展过程中产生的精神行为异常。这也提醒我们,对于老年患者出现的情绪行为问题,不能简单地归结为心理问题,而应该进行全面的认知评估。

相信科学评估

研究已经明确,在阿尔茨海默病出现痴呆症状前15—20年,患者大脑中就已经开始出现病理改变——淀粉样蛋白沉积。因此,早期干预至关重要。当我还是年轻医生的时候,门诊处理的往往都是处于痴呆中重度阶段的患者,这时往往只能对症处理,缓解情绪和行为问题。随着公众对阿尔茨海默病认知的提升,越来越多的患者能够在早期得到诊断和治疗,这是医疗意识的巨大进步。

我曾遇到过一位苏州的老人,他的兄弟姐妹中有痴呆患者,在外人看来他完全正常,却非常担心自己是否也会患病。经过检查,我们发现他是APOE4纯合子阳性,这是阿尔茨海默病的高危因素。而且最终精准检测也证明他已经存在阿尔茨海默病病理改变,尽管他的MMSE认知评分是满分。我们商量下来,他首先通过积极的生活方式干预(参加社交、旅游、锻炼身体、搓麻将),继续门诊随访,如果后期认知功能有轻微下降,就来积极用药治疗。1个月前,他来门诊随访,认知功能保持得非常好。

当然也遇到过“想多了”的患者,曾接诊过某医院的一位科研人员,60岁的他主动来门诊咨询,说自己记忆力下降、睡眠不好,很担心是否患上了阿尔茨海默病。经过详细的量表评估、磁共振检查,我们发现他的认知功能基本正常,为了进一步确认,我们给他做了Aβ-PET检查,结果是阴性的,这意味着他近几年不用担心自己会患上阿尔茨海默病,而“焦虑”情绪是最主要的原因。技术在不断进步,现在我们可以通过科学的评估手段为那些有担心的患者给出确切的答案,从而消除他们的顾虑。

过去,许多家庭习惯将长辈的记忆力衰退、情绪波动简单归结为自然衰老现象。他们看着老人反复询问同一问题、忘记关水龙头,总安慰自己:“人老了都这样。”直到老人出门迷路、不认识家里人,出现转身即忘、反复问同一个问题等症状时,才匆忙送医,却往往发现已错过最佳干预时机。

随着公众认知的提升,越来越多的家属开始认识到“阿尔茨海默病”,开始关注到亲人为中的细微异常,并主动寻求专业评估。这种转变不仅是医疗意识的进步,更折射出社会对“衰老”与“疾病”边界的重新思考:原来,那些被误认为“老糊涂”的表现,可能是大脑发出的求救信号。

“他还认得我”

在临床常常遇到这样的情况:来就诊的老人已经出现了严重的认知问题,但当被问及为何现在才来看病时,家属却一脸认真地说:“医生,你看看是不是抑郁症,她怎么不说话、不出门了?”“你问我她有没有老年痴呆的表现?我觉得老年人都这样,你看她家里人都认得呀。”其实病人已经处于中度痴呆状态了。这背后折射出的,是大众对阿尔茨海默病认知的第一个误区——前讲后忘不是问题,只要还认识家里人,就不是痴呆。有些家属还会说“他以前的事情都记得很清楚的”。实际上,阿尔茨海默病的发展是一个渐进的过程,早期症状恰恰就是“近期的事情容易忘”。

另一个常见的误区是,将阿尔茨海默病与其他精神疾病混淆。我曾遇到过一位患者,因为焦虑失眠来就诊。一开始,他言谈举止条理清晰,但后来我们发现他吃药不按医嘱,家里人管不了,

阿尔茨海默病 早期症状



认知能力下降



记忆减退



空间定向障碍



语言能力退化

提醒与呼吁

最好的治疗是预防,最好的干预是早期。面对阿尔茨海默病这一日益严峻的公共卫生挑战,我们要怎么做呢?

■ 警惕“主观认知下降”(SCD):这可能是阿尔茨海默病的早期表现。如果你感到自己的记忆力、注意力等认知功能有所下降,不要忽视这些细微的变化,及时寻求专业评估。

■ 管理共病:阿尔茨海默病患者常伴有其他慢性疾病,如高血压、糖尿病等。这些共病不仅会加重认知障碍,还会影响治疗效果。因此,管理好共病是治疗的重要组成部分。

■ 拥抱健康生活方式:健康的生活方式可以降低阿尔茨海默病的风险。这包括均衡饮食、适度运动、保持社交活动、进行认知训练等。特别是认知训练,如阅读、下棋、打牌等,可以激活大脑的可塑性,延缓认知衰退。

■ 关注心理健康:阿尔茨海默病患者常常伴有抑郁、焦虑等心理问题,不仅影响患者生活质量,还会加重认知障碍。

早诊 | 早治

阿尔茨海默病

■ 阿尔茨海默病出现痴呆症状前15—20年,患者大脑中就已经开始出现病理改变——淀粉样蛋白沉积

■ 积极干预有望预防47%—73%痴呆的发生

■ 每天晚上10时入睡,睡眠时长在7小时左右可降低认知障碍发生风险

■ 联合进行中高强度体育锻炼,并将每日静坐时间控制在4小时以内,可进一步降低41%的痴呆发生风险

本版图片 IC

早期精准预防 科学管控风险

年龄,是阿尔茨海默病最相关的风险因素。数据显示:65岁后,每14人有一人患病;到80岁后,每6人中就有一人面临此风险。但我们并非无能为力。我们团队基于大规模人群队列开展了系统探究,发现在生活方式、居住环境、心理因素、共患病、躯体生理指标和社会经济地位这6大类中的62个风险因素显著影响认知功能,积极干预有望预防47%—73%痴呆的发生。

睡眠不足已被广泛认为会引发脑健康问题,我们的研究发现,白天经常犯困、夜间睡眠不足或睡眠过多均可增加认知障碍发生风险,而每天晚上10时入睡,睡眠时长在7小时左右可降低认知障碍发生风险。

在此基础上,如能联合进行中高强度体育锻炼,并将每日静坐时间控制在4小时以内,可进一步降低41%的痴呆发生风险。在饮食模式方面,我们提出一种命名为“MODERN饮食”的新型膳食模式。

该模式推荐优先摄入以下六类食物:橄榄油、浆果与柑橘类水果、绿色蔬菜、鸡蛋、土豆及家禽肉类,并建议减少含糖饮料的摄入。“MODERN饮食”提供了一份基于大数据和人工智能的“护脑食谱”,该饮食策略最高可降低57%的痴呆发病风险。

早期精准诊断 生物标志物领航

过去,阿尔茨海默病的确诊非常困难。如今,诊断技术已实现革命性飞跃。2024年,美国更新了诊断标准,标志着阿尔茨海默病正式进入生物标志物诊断的新时代。

目前,我们可以通过三种技术手段来捕捉生物标志物:其一,正电子发射计算机断层扫描(PET):给大脑拍一张特殊的“照片”,能让医生直接看到大脑中堆积的Aβ斑块和神经纤维缠结;其二,脑脊液检测:通过腰椎穿刺获取脑脊液(CSF)样本,进行精准的生化分析,就像对大脑的“循环系统”进行直接采样;其三,血液检测:一项具有颠覆性意义的突破。只需抽一管血,利用超灵敏技术就能检测出疾病的微小信号。这种方法快速、简单且相对无创伤,使得大规模早期筛查成为可能。

目前,PET和CSF检测已在临床常规应用,血液检测虽处于研究阶段但数据可靠性良好,预计不久将广泛应用于临床。基于这些生物标志物,医生不仅能实现更早、更精准的诊断,还可对疾病进行分期,为后续的个体化治疗奠定坚实基础。

在这一背景下,我们的研究进一步推动了生物标志物的开发与转化。基于