

4 全国痴呆与认知障碍学术研讨会  
及高级讲习班北京 2015年5月21-25日  
主办：中华医学会  
承办：中华医学会神经病学分会  
协办：中华医学会神经病学分会认知障碍学组

编者按：5月21~24日，第4届全国痴呆与认知障碍学术研讨会及高级讲习班在京召开。中外认知领域50多位专家和1200余名国内临床医师参与其中。中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组组长贾建平教授介绍，本次会议就痴呆与认知障碍疾病临床防治和基础研究的最新成就和热点进行了交流，重点围绕痴呆与认知障碍疾病的诊治策略、并发症管理、康复措施、神经影像、基础研究与转化医学等各方面话题展开了深入研讨。



偶发性阿尔茨海默病患者 900 万,家族性阿尔茨海默病患者超 50 万

## 我国阿尔茨海默病海啸

▲ 本报实习记者 李欣瑶

## 我国研究



贾建平 教授

家族性阿尔茨海默病(FAD)是指家族中连续两代或以上、至少两位一级亲属患有阿尔茨海默病。据估计,我国家族性阿尔茨海默病患者超过50万人,但是绝大多数患者和亲属未得到早期诊治和专业的遗传咨询。

——首都医科大学宣武医院神经内科 贾建平

## 遗传是痴呆诱因之一

干预携带基因者以预防发病是重要手段

“痴呆是老年人中常见病,更是社会问题,老年痴呆发病率逐年增高,亟待引起家庭、社会和国家足够重视。只有阐明疾病发病机制,才能针对性治疗。”贾建平教授表示。

遗传是诱发老年痴呆重要原因之一,贾建平教授团队在“痴呆与轻度认知障碍的流行病学、发病机制和诊治应用研究”中,明确了中国人群AD相关的易感/致病基因及重要蛋白功能,为其遗传学机制和针对性药物研发提供依据,并在国际上首次报道了FAD在早老素1(PSEN1)基因上的

两个突变位点:V97L和A136L。

2015年我国发布了首个《中国痴呆与认知障碍诊治指南》,其填补了该领域空白。

“防治痴呆,是需仔细探索的,除书本外,要进行临床研究与分析,今后的工作,任重而道远。我们与加拿大同行合作展开一项旨在研究FAD临床前期研究,建立了FAD网站,通过在全国范围内收集FAD家系,对携带突变基因但还未患病的亲属进行干预以防止或延缓其发病,是继美国之后的全世界第二个FAD网站。”贾建平教授介绍。

## 中国 FAD 家系表现型不同白种人

“我国有超过900万偶发性AD患者,在我国人口中对FAD临床研究却十分缺乏。早在今年3月,中国FAD研究注册登记及认知障碍临床中心注册系统已经在京启动。”贾建平教授表示。

为研究中国FAD家系中的基因型与表现型,贾建平教授与其研究团队进行了一系列试验。

家族性阿尔茨海默疾病网络(CFAN)由宣武医院为领导中心的七家常规医院组成。CFAN收集了一系列FAD患者与其家庭成员综合的临床与神经生理学数据,神经影像学信息,血浆与CSF生物标志物标本,并对所有FAD家庭进行了早老素1(PSEN1),早老素2(PSEN2),淀粉样前蛋白(APP)基因的突变分析和载脂蛋白E(ApoE)的基因型分析,超过200个FAD家庭被CFAN平台招募。

2012年6月至2013年6月,34个常染色体显性阿尔茨海默病(ADAD)家庭从宣武医院临床记忆中被征募。根据痴呆的发病年龄(AAO),21个家庭为常染色体显性遗传早发家族型阿尔茨海默病(ADEOAD,发病年龄≤65岁),另外13个家庭为常染色体显性遗传晚发家族型阿尔茨海默病(ADLOAD,发病年龄>65岁)。

PSEN1, PSEN2, APP突变在ADEOAD占大多数 ADEOAD的平均发病年龄为52.9岁(35~65

岁患者),其中,有7个家庭发生了PSEN1基因突变,4个家庭发生APP突变,(其中包括从未被报道过的1种异常突变),2个家庭发生异常PSEN2基因突变,这三种已知基因型在ADEOAD中占61.9%。

ApoE ε 4 在 ADLOAD 中发挥重要作用 ADLOAD平均发病年龄为73.3岁(68~84岁),在13个ADLOAD家系中,发现两个家庭发生异常PSEN1基因突变,在没有发生已知的PSEN1, PSEN2, APP基因型突变的11个家系中, ApoE ε 4/4纯合子的比例明显过高(散发性阿尔茨海默病中比例为27.2%,对照组为0.5%)。

在11个ADLOAD家庭中,有54.5%患者拥有1个或多个ApoE ε 4的等位基因(散发性阿尔茨海默病中比例为37.7%,对照组为18.7%)。结果表明, ApoE ε 4在ADLOAD中表现为重要角色。

FAD受种族变化影响与白种人相比,我国FAD在表现型有很大不同。如发生PSEN1基因突变的7个家庭中,患者被报道发生了行为与精神双重损害,4个家庭中的患者发生癫痫,这些均与白种人FAD的表现不同。但下肢痉挛、锥体束外征兆、颅内出血等症状却在中国病例中极少发生。

目前研究中的异常基因突变与中国和白种人的表现型差异表明了FAD受种族变化影响。

## 海外研究

## 呼唤痴呆新概念模型指南



Zaven.S.Khachaturian

“虽然,对于痴呆诸多方面已有不少研究进展,但越是进展,越是令人失望。”Alzheimer's & Dementia杂志前任主编Zaven.S.Khachaturian表示。

治疗痴呆疾病(如AD)的有效方法的缺乏,显著的新特征出现渺茫,神经退行性变概念模型不充分,缺乏有效模型系统是限制治疗进展的重要因素,

目前的模型并不能为复杂的脑部疾病提供有效的治疗方向。痴呆发病机制的一般理论不能完全解释该临床症状临床和生物表型之间的因果关系。

21世纪全球面临的巨大挑战全球医疗保健系统的“大问题”是慢性疾病所带来的经济、社会、医疗的成本负担,慢性脑部疾病的发病时间延缓5年,其费用及患病率将减少半数。因此应尽快提高研发能力,进行创新,以达到慢性脑部疾病发病率5年内减少50%,10年内减少75%的目的。

“我们需要开发一个共享的生物信息资源库,作为痴呆概念模型替代模型,比如AD的生物标记物的动态预测模型。”Khachaturian建议。

## 痴呆亟需建立监管机构



Ara S. Khachaturian

美国国家生物医学研究伦理委员会Ara S. Khachaturian表示,全球迄今共有4440万痴呆患者,至2050年痴呆人数可能超过1.35亿。预计2010~2050年痴呆患病率

将逐渐升高。2010年全球痴呆花费约为6040亿美元/年,且患病阶段很长。预计2020年,中国痴呆花费将高达90.4亿美元,2030年将达到149.6亿美元。

Khachaturian坦言,作为一个全球公共卫生问题,痴呆的治疗前景令人堪忧,目前概念模型,发病机制不清,技术、资金和监管等因素导致许多研究失败,临床实验面临许多问题,以及审核时间长等问题,且目前的安全性审查缺乏实际意义。因此建立一个神经退行性疾病审查委员会极为迫切。