

· 综述 ·

轻度行为损害研究现状

邵园 王建 范京怡 郭润蒲 王永军

518000 深圳市康宁医院 深圳市精神卫生中心老年认知障碍科

通信作者: 王永军, Email: xiaonikoma@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.05.012

【摘要】 轻度行为损害(MBI)是指50岁以后首次出现的以精神行为症状为主要表现,而认知功能损害不明显的一类疾病,将来极易发展为痴呆,可作为痴呆的早期阶段。对MBI患者及早识别干预,将明显延缓痴呆的发生发展。现对MBI概念的由来、诊断标准、评估量表等作一综述。

【关键词】 轻度行为损害; 痴呆; 综述

基金项目: 深圳市医疗卫生三名工程伦敦国王学院项目(SZSM201812052); 广东省自然科学基金(2020A1515011469)

Review on mild behavioral impairment Shao Yuan, Wang Jian, Fan Jingyi, Guo Rupu, Wang Yongjun
Department of Geriatric Cognitive Disorder, Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen Kangning Hospital,
Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Wang Yongjun, Email: xiaonikoma@163.com

【Abstract】 Mild behavioral impairment (MBI) is the syndrome which first characterized by mental and behavioral symptoms without severe cognitive impairment after 50 years old. Previous study found that MBI can easily develop into dementia and can be used as a precursor to dementia. Early recognition and intervention of MBI patients will significantly delay the occurrence and development of dementia. This review introduces the origin of the MBI concept, diagnostic criteria, evaluation scale and so on.

【Key words】 Mild behavioral impairment; Dementia; Review

Fund programs: Program of King's College London of the Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201812052); Guangdong Natural Science Foundation (2020A1515011469)

一、轻度行为损害的概念

1. 既往痴呆早期研究: 痴呆是以认知功能减退和日常生活能力下降为主要特征的疾病。具有高发病率、高致残率的特点,严重影响人们的日常生活,给家庭和社会带来极大负担。提高痴呆的早期识别率一直是研究的热点。

早在1999年, Petersen等^[1]提出轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)可作为阿尔茨海默病的早期阶段。MCI主要表现为轻度认知功能障碍,伴或不伴有精神行为异常,但无日常生活能力受损。目前,在MCI阶段进行早诊断、早治疗,已取得良好疗效^[2]。除此之外,主观认知功能下降也被认为是痴呆的一个高危因素,利于痴呆的早期识别预防。

2. 精神症状与痴呆: 既往认为,精神行为异常多发生在认知功能下降的中晚期。但随着研究的深入,越来越多的学者发现,有一部分中老年人(并

非年轻人)在认知功能受损之前,即可首次出现精神行为症状,主要表现为情绪不稳定、行为怪异,甚至出现幻觉、妄想等^[3]。更重要的是,对这部分患者跟踪随访后发现,有一半发展成了痴呆。其中,36%为额颞叶痴呆,28%为阿尔茨海默病性痴呆,18%为血管性痴呆,18%为其他类型的痴呆^[3]。这给广大研究者提供了更早识别出痴呆的契机。

但是,由于过去对此认识较少,大多数患者被诊断为精神分裂症、双相情感障碍等其他精神疾病。Woolley等^[4]研究结果显示,在诊断痴呆之前有28.2%的患者曾被诊断过抑郁症,52.2%的额颞叶痴呆患者曾被诊断过精神行为异常。随后有研究发现,曾患有抑郁症、双相情感障碍、精神分裂症等精神疾病的患者,进入老年期后出现痴呆的概率明显增加; MCI如果伴有抑郁症状会使痴呆的风险升高2倍^[5]; 而且老年抑郁症患者将来发展为MCI的

概率将明显增高^[6]。由此可见,精神行为症状与痴呆关系密切,应得到高度关注。

3. MBI概念的提出:2008年,Taragano等^[3]首次提出MBI这一概念,用来指代老年期首次出现的以精神行为症状为主,而没有严重认知损害的综合征。并且把痴呆的危险因素分为4类:遗忘型MCI、多维度型MCI、单维度非遗忘型MCI以及MBI^[3],认为MBI也是痴呆的早期阶段,将MBI放在与MCI同等重要的位置。

Taragano等^[3]研究表明,MBI患者发展为额颞叶痴呆的概率为44.5%,阿尔茨海默病的概率为22.7%,路易体痴呆的概率为4.2%。2009年,Taragano等^[7]对358例患者跟踪随访5年,提出MBI可能是额颞叶痴呆的早期阶段。也就是说,MBI多发展为额颞叶痴呆,而MCI多发展为阿尔茨海默病。2018年,该团队进一步分析发现,早期以MBI为主要表现的患者约71.5%发展为痴呆,MBI和MCI症状均存在的患者约59.6%发展成痴呆,而MCI的患者仅37.8%发展成痴呆,证实MBI比MCI发展为痴呆的风险更高^[8]。近年也有学者提出,MBI可作为认知正常老年人将来出现认知功能下降的标志^[9]。

以上结果均提示,MBI需要引起高度重视。临床医生如能在MBI阶段早诊断、早治疗,或许能够降低将来发展为痴呆的风险。

二、MBI的病因病理机制

目前对MBI并没有单独作为一种疾病进行研究,其病因病理机制尚不完全清楚。大多数研究关注在精神行为症状与痴呆的机制方面。当前的主流观点仍然认为,痴呆与A β 淀粉样蛋白沉积、Tau蛋白磷酸化、脑萎缩以及ApoE基因表达异常等有关。既往较多研究显示,精神行为症状与痴呆的病因病理机制相互交融,包括影像学、分子生物学、尸检研究3个方面。

1. 神经影像学:PET扫描发现焦虑和易怒者额叶、扣带回、顶叶和颞叶会出现淀粉样蛋白沉积^[10],这些部位与痴呆淀粉样蛋白沉积的部位相一致,说明情绪症状是痴呆的高风险因素。也有研究发现,痴呆患者的幻觉、妄想等精神病性症状与前额叶的灰质体积减小有明显关系^[11],尤以右侧为著^[12]。

2. 分子生物学:抑郁症患者如果脑脊液中A β 含量下降、A β_{40} /A β_{42} 比值升高,则发展为痴呆的风险增加^[13];脑脊液A β_{42} 和F2异前列烷水平与精神行为症状和严重程度具有相关性^[10]。提示精神行为症状与痴呆的病理机制相辅相成。

3. 尸检研究:抑郁症患者海马区淀粉样斑块数量较健康人更多^[14]。神经元纤维缠结在左、右前额叶及左前扣带回均显著增高^[15]。

以上研究均表明精神行为症状与痴呆关系密切,其发病机制相互交融。这可能是MBI发展为痴呆的部分病因病理机制,同时也为MBI作为痴呆的早期提供了更有力的证据。

三、MBI临床表现

MBI临床表现多种多样,以50岁以上首次出现的持续精神病性症状和行为改变为主要表现。患者可表现出淡漠、焦虑、抑郁,社交活动减少,个人卫生疏于料理;部分患者表现出顽固的幻觉、妄想;有的可表现为脱抑制,性格改变等。尽管如此,患者并无明显认知功能减退。其临床表现与诊断标准中的症状标准相辅相成,详见下文诊断标准。

四、MBI诊断标准

最早在Taragano等^[3]首次提出MBI定义时,便提出了MBI的操作标准:(1)患者以严重精神行为异常改变为主;(2)年龄>60岁,症状持续至少6个月;(3)无认知功能障碍;(4)社会功能无明显异常;(5)日常生活能力未受损;(6)达不到痴呆的诊断标准。但当时尚无统一的规定。

直到2017年,国际阿尔茨海默病研究及治疗协会(International Society to Alzheimer's Research and Treatment, ISTAART)评估后得出结论,晚发的精神行为症状提示出现认知损害及痴呆的风险增加,遂提出了MBI的诊断标准^[16],认为MBI旨在描述那些需要引起注意,可能与认知损害或痴呆相关,晚发、持续的神经、精神症状。具体标准如下(为作者翻译,并非汉化版):

1. 症状标准:由患者、知情者或临床医生观察到的行为或性格的变化,起病于50岁之后,并至少持续6个月。以下症状均表明患者有行为或性格改变,至少要有1项症状存在尚可诊断:(1)动机下降(如淡漠、缺乏主动性);(2)情感不协调(如焦虑、烦躁、易变、欣快、易激惹);(3)冲动控制障碍(情绪激动、脱抑制、赌博、强迫、行为刻板);(4)社交退缩(如缺乏同理心、缺乏洞察力、缺乏社交能力、固执、夸大);(5)感知或思维内容异常(如妄想、幻觉)。

2. 严重程度标准:行为严重到以下至少1个方面出现损害:(1)人际关系;(2)社会功能的其他方面;(3)在公共场合的自控能力;(4)患者一般可以维持个人生活自理能力,或仅需要少许帮助。

3. 排除标准: 尽管存在共病的情况, 其行为或性格的改变不能归因于其他精神障碍(比如广泛性焦虑障碍、重度抑郁发作、躁狂发作或精神病)、创伤或常见躯体疾病引起的精神障碍、物质或药物滥用所致的精神障碍。

患者不能满足痴呆综合征的诊断标准(如阿尔茨海默病性痴呆、额颞叶痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆以及其他类型的痴呆)。MCI可以和MBI同时诊断。

4. 诊断标准评价: 目前国际统一应用ISTAART诊断标准, 与临床表现和评估量表相辅相成, 为我们提供了标准的参考依据。同时, 将MBI作为单独的疾病发布诊断标准, 提示临床医生应意识到MBI的重要性, 具有重要意义。

五、MBI评估量表

在MBI这一概念出现之前, 神经精神症状的筛查很少单独进行, 一般对诊断痴呆的患者才会注意到。目前临床医生和研究者最常用的是神经精神问卷(Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q)。另外还有阿尔茨海默病行为病理学量表(Behavioral Pathology in Alzheimer Disease, BEHAVE-AD), Cohen Mansfield激越量表(Cohen Mansfield Agitation Inventory, CMAI)等。国内多采用NPI汉化版。

1. MBI-C评估内容: 2016年ISTAART发布MBI诊断标准, 并制作了MBI-checklist(MBI-C)清单来帮助MBI诊断并评估严重程度^[17]。该清单由家人或知情者回答存在6个月以上的症状, 包含34个条目, 分属5方面内容: 动机缺乏、情感不协调、冲动控制障碍、社交退缩、感知或思维异常。

2. MBI-C评估临界值: Mallo等^[18]研究认为MBI-C的cut-off取6.5可区分出MCI和MBI, cut-off值取8.5可以在主观认知下降患者中将MBI区分出来^[19], 并具有良好的敏感度和特异度。

3. MBI-C评价: MBI-C根据MBI的诊断标准设计, 能够全面评估MBI患者, 有助于更好、更早地识别筛查出痴呆高风险人群。MBI-C的开发使MBI有了量化的评估工具, 便于临床使用, 更利于研究者用于科学研究, 对MBI的评估非常重要。目前已被翻译为西班牙语版本^[20]、意大利语版本^[21]。我国也已经翻译并汉化, 即中文版轻度行为损害列表, 敏感度达到86.96%, 特异度86.00%^[22]。有望在不久的将来应用到国内, 以期更早筛查出痴呆的高风险人群。不过MBI-C只是一系列清单, 尚不算严格意义上的量表。该清单目前应用相对较少, 其信效

度仍需进一步验证。

需要注意的是, 除了量表评估之外, MBI的评估还需要结合患者的一般情况、神经影像学、实验室检查等进行综合评估。

六、MBI治疗

目前对于MBI治疗的研究相对较少。对病情较轻者多采用非药物治疗, 如心理治疗、经颅磁刺激治疗、合理饮食、规律作息和认知训练等。对病情较重者多采用药物治疗, 绝大多数仍停留在对症治疗上, 比如抑郁症状早期应用抗抑郁药; 幻觉、妄想症状建议早期应用抗精神病药等。但是对其具体治疗剂量, 治疗时机均没有具体的研究。近期有研究认为, 在MBI阶段早期应用抗痴呆药将会明显改善精神行为症状, 并延缓痴呆的发生发展^[23]。后续将有赖于大样本的研究分析来制定出治疗指南, 指导临床诊治。

七、展望

一个新概念的提出, 必然会引起广大学者的热议, 也有人提出不同的观点。认为如果把老年期首次出现的精神行为症状, 只要超过6个月, 排除其他精神障碍后就考虑为MBI, 这类患者将来罹患痴呆的风险明显增高。久而久之, 将不可避免地造成痴呆的过度诊断^[24]。是否的确需要将这类患者划为痴呆谱系障碍中, 需要今后更多的临床实践来解决。另外, 如果按照这个观点, 是否首发老年抑郁症患者、老年精神分裂症患者均需要早期应用脑保护药物? 这是否会造成此类药物的过度应用, 都是值得今后深入探讨的话题。

不过, 值得肯定的是, MBI提高了临床医生对老年期首发精神行为症状的关注, 提醒医生在诊治出现精神异常患者时, 要关注到其是否出现认知损害, 以及将来发展为痴呆的风险, 更早识别和预防痴呆, 使更多的患者获益。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为邵园、王建、范京怡、郭润蒲, 论文撰写为邵园, 论文修改、审校及资助为王永军

参 考 文 献

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303-308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303.
- [2] Association AS. 2018 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimer's & Dementia, 2018, 14(3): 367-429. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.001.
- [3] Taragano FE, Allegri RF, Lyketsos C. Mild behavioral impairment: a prodromal stage of dementia[J]. Dement

- Neuropsychol, 2008, 2(4): 256-260. DOI: 10.1590/S1980-57642009DN20400004.
- [4] Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, et al. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease[J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72(2): 126-133. DOI: 10.4088/JCP.10m06382oli.
- [5] Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric symptoms in Mild Cognitive Impairment[J]. Can J Psychiatry, 2017, 62(3): 161-169. DOI: 10.1177/0706743716648296.
- [6] Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2016, 74(1): 58-67. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162.
- [7] Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients[J]. J Clin Psychiatry, 2009, 70(4): 584-592. DOI: 10.4088/JCP.08m04181.
- [8] Taragano FE, Allegri RF, Heisecke SL, et al. Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(1): 227-238. DOI: 10.3233/JAD-170632.
- [9] Creese B, Brooker H, Ismail Z, et al. Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2019, 27(8): 823-834. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.01.215.
- [10] Kuo HC, Yen HC, Huang CC, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for neuropsychological symptoms in early stage of late-onset Alzheimer's disease[J]. Int J Neurosci, 2015, 125(10): 747-754. DOI: 10.3109/00207454.2014.971787.
- [11] Fischer CE, Ting WK, Millikin CP, et al. Gray matter atrophy in patients with mild cognitive impairment/Alzheimer's disease over the course of developing delusions[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2016, 31(1): 76-82. DOI: 10.1002/gps.4291.
- [12] Ting WK, Fischer CE, Millikin CP, et al. Grey Matter Atrophy in Mild Cognitive Impairment / Early Alzheimer Disease Associated with Delusions: A Voxel-Based Morphometry Study[J]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12(2): 165-172. DOI: 10.2174/1567205012666150204130456.
- [13] Namekawa Y, Baba H, Maeshima H, et al. Heterogeneity of elderly depression: increased risk of Alzheimer's disease and A β protein metabolism[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 43(3): 203-208. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.12.016.
- [14] Dimiz BS, Teixeira AL, Machadovieira R, et al. Reduced Serum Nerve Growth Factor in Patients With Late-Life Depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2013, 21(5): 493-496. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.01.014.
- [15] Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease[J]. Ann Neurol, 2001, 49(3): 355-361. DOI: 10.1002/ana.72.abs.
- [16] Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(2): 195-202. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.05.017.
- [17] Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 56(3): 929-938. DOI: 10.3233/JAD-160979.
- [18] Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, et al. Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 66(1): 83-95. DOI: 10.3233/JAD-180131.
- [19] Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline[J]. Int Psychogeriatr, 2019, 31(2): 231-239. DOI: 10.1017/S1041610218000698.
- [20] Agüera-Ortiz LF, Lopez-Alvarez J, Del Nido-Varo L, et al. Mild behavioural impairment as an antecedent of dementia: presentation of the diagnostic criteria and the Spanish version of the MBI-C scale for its evaluation[J]. Rev Neurol, 2017, 65(7): 327-334.
- [21] Elefante C, Lattanzi L, Ismail Z, et al. Mild behavioral impairment: presentation of the diagnostic criteria and the Italian version of the MBI-Checklist[J]. Riv Psichiatr, 2019, 54(2): 59-66. DOI: 10.1708/3142.31246.
- [22] Cui Y, Dai S, Miao Z, et al. Reliability and Validity of the Chinese Version of the Mild Behavioral Impairment Checklist for Screening for Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70(3): 747-756. DOI: 10.3233/JAD-190113.
- [23] Oh YS, Kim JS, Lee PH. Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia[J]. J Mov Disord, 2015, 8(2): 98-102. DOI: 10.14802/jmd.15041.
- [24] Canevelli M, Blasimme A, Vanacore N, et al. Mild behavioral impairment: Ethical, methodological and clinical reflections[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 69: 402-403. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.025.

(收稿日期: 2020-02-14)

(本文编辑: 戚红丹)