

## 轻度认知功能障碍与阿尔茨海默病患者感觉障碍及其电生理改变研究进展

苟晨 彭婷婷 李晓敏 何微微 王晓明

637000 南充, 川北医学院附属医院神经内科 川北医学院神经疾病研究所

通信作者: 王晓明, Email: wangnsmc@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.014

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)是最常见的中枢神经退行性疾病之一,常隐匿起病,目前尚缺乏有效的治疗手段。轻度认知障碍(MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的一种认知功能损害状态,部分MCI可发展成为AD。AD的核心临床症状主要为记忆障碍、认知功能障碍、人格和行为改变。多项研究表明AD可能伴随有感觉障碍,如嗅觉、视觉、听觉等,其中嗅觉障碍可能是MCI或AD早期的临床症状之一,并且在MCI及AD患者中可出现感觉相关电生理改变。现就MCI及AD患者感觉障碍及其电生理研究进行综述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 认知障碍; 感觉障碍; 电生理学; 综述

**基金项目:** 南充市脑功能修复与调控重点实验室建设项目(NCKL201906)

### Reviews of sensory disturbance and related electrophysiological change in Alzheimer disease and mild cognitive impairment

Gou Chen, Peng Tingting, Li Xiaomin, He Weiwei, Wang Xiaoming

Department of Neurology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Institute of Neurological Diseases, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Wang Xiaoming, Email: wangnsmc@163.com

**【Abstract】** Alzheimer disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases, which often has an insidious onset and is lack of effective treatments. Mild cognitive impairment (MCI), which partly can develop into AD, is a state of cognitive impairment between normal aging and dementia. The major core clinical symptoms of AD include memory impairment, cognitive dysfunction, changes of personality and behavior. Many studies have shown that AD may be accompanied by sensory disturbances, such as smell, vision, hearing, etc., among which olfactory disturbances may be one of the early clinical symptoms of MCI or AD, and MCI and AD patients may have sensation-related electrophysiological changes. This article reviews the progress of sensory disturbance and related electrophysiological change in MCI and AD patients.

**【Key words】** Alzheimer disease; Cognition disorders; Sensation disorders; Electrophysiology; Review

**Fund program:** Construction Project of Key Laboratory of Brain Function Repair and Regulation of Nanchong City (NCKL201906)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种进行性中枢神经系统退行性疾病,临床主要表现为记忆障碍、认知功能障碍、人格和行为改变等<sup>[1]</sup>。其典型的病理学特征包括 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )沉积所致的神经炎性斑块、过度磷酸化tau形成的神经原纤维缠结及神经元丢失<sup>[1-2]</sup>。随着人口老龄化进程不断加剧,AD发病率和患病率逐渐上升,给家庭及社会带来沉重精神压力和医疗、照料负担。因此,早期识别AD临床症状及早

期诊断AD患者显得尤为重要。近年来,许多研究显示嗅觉障碍存在于轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段,可能作为AD早期的诊断指标<sup>[3]</sup>。除嗅觉障碍之外,AD亦可伴有其他感觉障碍,如视觉、听觉、味觉及痛觉。临床上感觉障碍的检测方式以神经心理测试、电生理检查、影像学检查等为主,电生理检查具有一定的客观性,应用于AD或者MCI伴有感觉障碍的患者,可以了解相关神经通路是否存在损伤及损伤部位;通过对电生理成分

的分析,有助于判断疾病的临床阶段和严重程度。

### 一、嗅觉障碍

嗅觉障碍是AD的早期症状之一,存在于85%~95%的AD患者<sup>[4]</sup>。AD早期患者的嗅球和嗅束中可观察到神经原纤维缠结,随着疾病的进展,内嗅皮质、海马体出现AD相关病理学改变,最终可累及整个嗅觉神经系统<sup>[5]</sup>。嗅觉按维度分为嗅觉识别、区分、阈值、记忆等。AD患者可存在全面的嗅觉功能障碍,其中嗅觉识别受损最为明显,可能与脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中总tau蛋白(t-tau)、磷酸化tau蛋白(p-tau)与 $\beta$ -淀粉样多肽1-42(A $\beta$ <sub>1-42</sub>)比值升高有关<sup>[6]</sup>。研究发现嗅觉识别对AD诊断的敏感性为88%,对遗忘型认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)诊断的敏感性为74%<sup>[7]</sup>。一项研究对aMCI患者至少1年的随访研究,发现伴有嗅觉障碍的aMCI或有更高的概率转化为AD<sup>[7]</sup>。韩国首尔国立大学医院对早期AD、MCI患者以及健康对照者行鼻内活检,检测到MCI或早期AD患者的嗅黏膜上皮微小RNA-206(microRNA-206, miRNA-206)过度表达,其表达水平随痴呆的进展呈急剧上升趋势,有望成为MCI或早期AD诊断的生物标志物<sup>[8]</sup>。德国海德堡大学的一项横断面研究,使用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)测量早期AD患者和健康对照者的嗅球嗅束(olfactory bulb and tract, OBT)体积,发现早期AD患者右、左、平均OBT容积均显著减小,且平均OBT容积与简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)量表评分显著相关<sup>[9]</sup>。

嗅觉功能检测的电生理方法包括嗅觉事件相关电位(olfactory event related potentials, OERPs)和嗅电图(electroolfactogram, EOG)。OERPs是最广泛使用的检测嗅觉功能的电生理技术,记录气味刺激后头皮特定部位的脑电位,是一项客观、灵敏、无创的嗅觉检测方法。研究表明AD患者OERPs的N1/P2波幅降低,各波潜伏期明显延长<sup>[10]</sup>。美国圣地亚哥州立大学开展了一项横断面研究,纳入了12例AD患者[平均年龄(72.8 $\pm$ 7.3)岁]和12名健康对照者[平均年龄(73.9 $\pm$ 6.4)岁],两组分别行OERPs、痴呆评定量表(Dementia Rating Scale, DRS)以及宾夕法尼亚大学气味识别测试(University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT),发现OERPs潜伏期测量值与痴呆严重程度显著相关,即DRS评分越低,反映痴呆程度越严重,各波潜伏期越长,AD患者OERPs的P2、P3峰值潜伏期延长与其UPSIT值降

低呈显著相关<sup>[11]</sup>。因此,OERPs对AD患者的诊断和病情评估具有一定的临床实用性。OREPs在MCI中的研究甚少,意大利萨伦托大学招募了12例MCI受试者[平均年龄(70 $\pm$ 6.7)岁]与12名健康老年志愿者[平均年龄(64 $\pm$ 6.0)岁],两组分别在嗅觉刺激下记录脑电活动,研结果表明MCI受试者左额叶和右中央顶叶的N1波幅降低<sup>[12]</sup>。目前,国内对AD及MCI患者的OERPs研究极少。EOG是通过放置在人嗅上皮表面的电极可以直接从嗅区测定外周黏膜电位,因被检查者会产生不适感体验、个体间变异较大等原因而限制临床应用<sup>[13]</sup>。嗅觉障碍对AD及MCI诊断的敏感性较高,但其特异性并不理想,因为嗅觉障碍亦可见于健康老年人或血管性痴呆、帕金森病(Parkinson disease, PD)等其他疾病。一项荟萃分析表明,AD与PD患者在气味鉴别和识别方面比在气味检测阈值方面受损更严重,而PD患者的气味检测阈值比AD患者受损更严重,这表明PD患者在低级嗅觉任务中表现更差,而AD患者在涉及特定认知过程的高级嗅觉任务中表现更差<sup>[14]</sup>。AD患者嗅觉缺陷的严重程度与PD患者相似,嗅觉测试不能区分早期AD和早期PD<sup>[15]</sup>。AD及PD患者均可表现为OERPs波潜伏期延长,但其之间是否有差异以及差异是否有统计学意义,目前尚无文献报道,仍有待进一步研究证实,而将电生理、神经心理测试、神经影像学以及脑脊液等标志物相结合,可提高AD及MCI诊断的特异性。

### 二、视觉障碍

视觉障碍是AD的非核心症状之一,包括视力下降、视野缺损、辨色能力减退、对比敏感度异常、运动感知以及空间定位异常等。人体尸检发现AD患者视网膜中有A $\beta$ 沉积,主要是在视网膜内层。澳大利亚墨尔本大学的一项横断面研究纳入脑正电子发射断层扫描成像(positron emission tomography, PET)下有高A $\beta$ 负荷的MCI患者和年龄匹配的PET阴性的健康对照者,两组分别行视网膜高光谱成像后发现视网膜成像分数与大脑A $\beta$ 负荷相关,该结果表明视网膜高光谱成像可以预测大脑A $\beta$ 负荷<sup>[16]</sup>。aMCI早期阶段即可发现视网膜视神经纤维层(retinal nerve fibre layer, RNFL)变薄。AD患者的黄斑下象限、颞象限和鼻象限的体积明显减小,且与认知损害的严重程度相关<sup>[17]</sup>。荷兰的一项横断面研究对脑内A $\beta$ (+)与A $\beta$ (-)认知正常受试者分别行光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomographic angiography, OCTA)检查发现在黄斑内

外环和视神经乳头周围,  $A\beta(+)$  个体的血管密度明显高于  $A\beta(-)$  个体, 表明视网膜血管密度可能是临床前AD的一个生物标志物<sup>[18]</sup>。英国的一项研究运用超广角(ultra-widefield, UWF) 视网膜成像对AD患者和健康对照者进行长达2年的随访研究, 结果表明AD患者外周硬性玻璃疣形成的发生率高于健康对照组, 提示周边视网膜成像有助于监测AD患者疾病进展<sup>[19]</sup>。此外, MCI及AD患者可存在视网膜血流改变和(或)血管形态改变。美国的一项研究发现AD患者不仅视网膜血流减少, 同时出现视网膜静脉血管管径变窄<sup>[20]</sup>。波士顿大学开展了一项横断面研究, 分别对AD、MCI患者和健康对照者进行视网膜血流动力学分析, 首次发现MCI患者的视网膜血流量比健康对照组低<sup>[21]</sup>。

视觉系统的临床电生理检查包括视网膜电图(electroretinogram, ERG)、视觉诱发电位(visual evoked potentials, VEPs)和眼电图(electrooculogram, EOG)。ERG是一种记录光刺激下眼睛生物电反应的方法, 包括全视野ERG(full-field electroretinography, FF-ERG)、图形ERG(pattern electroretinogram, PERG)、多焦ERG(multifocal-electroretinogram, MF-ERG)。在AD中, 应用最多的为PERG, 其中具有诊断价值的P50及N95波反映了黄斑部视网膜神经节细胞的功能<sup>[22]</sup>。国内尚无有关AD及MCI患者的PERG研究。马来西亚的一项横断面研究纳入了25例AD患者和25名健康对照, 发现AD患者PERG的P50波潜伏期增加, 且与平均RNFL厚度呈线性负相关, P50波和N95波振幅显著降低, 且与平均RNFL厚度呈线性正相关<sup>[23]</sup>。目前国内外均无关于FF-ERG、MF-ERG的研究。VEP是从头皮上记录的视觉皮层脑电活动中提取的视觉诱发信号, 它们依赖于视觉通路任何层次的中央视觉的功能完整性, 包括眼睛、视网膜、视神经、视辐射和枕皮质。VEP有多种类型, 临床上最常用的是闪光VEP(flash VEP, FVEP)和图形VEP(pattern VEP, PVEP)。研究表明, AD早期患者的PVEP的P100、N135波幅潜伏期延长、振幅明显降低<sup>[24]</sup>。AD和aMCI患者的FVEP的P2潜伏期均明显延长<sup>[25]</sup>。目前, 尚无有关MCI及AD的EOG研究。综上研究, MCI及AD患者早期可发现视觉相关改变, 其视觉症状及其电生理改变可对疾病的早期诊断、病程及鉴别诊断提供帮助。

### 三、听觉障碍

听力障碍分为外周听觉障碍和中枢听觉处理(central auditory processing, CAP)障碍。早期对听力

和AD关系的研究集中在外周听觉系统。一项Meta分析指出外周听力损失与老年人痴呆症的高发病率有关, 随着听力损失严重程度的增加, 患痴呆症的优势比和风险比相应增加<sup>[26]</sup>。然而, 部分前瞻性研究证实MCI、AD患者和对照组之间的外周听力没有显著差异。瑞典的一项前瞻性研究对AD[平均年龄(65.5 ± 6.4)岁]、MCI患者[平均年龄(63.2 ± 7.1)岁]以及主观记忆障碍(subjective memory complaints, SMC)受试者[平均年龄(64.0 ± 5.1)岁]进行外周听力测评, 发现三组间结果无差异<sup>[27]</sup>, 结果存在差异可能与纳入的研究对象年龄差异等原因有关。近年来的横断面及纵向研究发现, MCI及AD患者亦存在CAP障碍<sup>[28-29]</sup>, 而该现象在AD患者中更为普遍, 可能与颞叶体积减小等机制有关<sup>[30]</sup>。早期尸检发现下丘中央核、内侧膝状体腹侧部、初级和次级听觉皮质区有淀粉样斑块和神经原纤维缠结, 但并不涉及耳蜗等外周视觉区域, 更加证实AD患者可能在较高的听觉认知功能方面表现出选择性缺陷<sup>[31]</sup>。双耳数字分听测试(dichotic digits test, DDT)可用于中枢听觉障碍的诊断筛查<sup>[32]</sup>。瑞典学者Häggström等<sup>[33]</sup>对AD患者进行长达5年的随访研究证实, DDT得分 < 50%的MCI受试者转化为AD的风险比DDT得分 ≥ 50%的MCI受试者高2.49倍。美国一项队列研究表明AD患者的CAP障碍表现可早于AD诊断数年<sup>[34]</sup>。听觉障碍是AD的一个潜在的可逆危险因素, 及时诊断结合助听器和认知训练可能延缓或防止认知功能恶化<sup>[35]</sup>。

临床上常用的电生理测包括脑干听觉诱发电位(brain stem auditory evoked potentials, BAEP)。BAEP是短声刺激时在头皮上记录到的脑干听觉传导通路所产生的诱发电位活动。沈丽峰等<sup>[36]</sup>记录MCI[平均年龄(70.2 ± 6.9)岁]、AD[平均年龄(71.0 ± 7.4)岁]患者以及健康对照者[平均年龄(71.0 ± 7.2)岁]的BAEP, 发现MCI患者的V波波幅较健康对照组降低; AD组Ⅲ波潜伏期较MCI及对照组延长, Ⅲ和V波波幅较其他两组低。目前研究结果可知, AD患者的BAEP波潜伏期延长, 波幅降低, MCI患者的BAEP研究尚少, 目前尚无统一结论, 仍需大量临床试验研究。

### 四、味觉障碍

人类的味觉信息从周围的颅神经Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ传入到孤束核, 经过丘脑腹后内侧核, 然后到达杏仁核、岛叶前皮质和眶额叶皮质。AD患者病理表现为脑内大量神经元丧失, 包括眶额皮质和边缘皮质。

因此,有研究表明AD患者味觉障碍是由大脑皮层病变引起的,而非外周味觉传入神经受损引起<sup>[37]</sup>。目前味觉在AD及MCI患者中的研究较少,且结论不一致。荷兰阿姆斯特丹大学开展了一项横断面研究,使用滤纸圆盘法(filter paper disc method, FPD)分别对22例MCI患者、30例AD患者和40名健康对照者的味觉功能进行评估,发现三组味觉功能没有差异<sup>[38]</sup>;而德国一项研究纳入了29例MCI、30例AD患者以及29名健康对照者,使用FPD进行味觉测试,发现MCI、AD患者的味觉测试得分低于健康对照组<sup>[39]</sup>。其结果差异可能是由于前者试验研究对象之间的年龄差异较大引起的。日本的一项横断面研究表明AD患者味觉阈值升高,并且其阈值随着临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)分数增加而逐渐增加<sup>[40]</sup>。日本学者Kouzuki等<sup>[41]</sup>认为味觉功能在AD疾病早期可能不会受损,随后其另一项横断面研究则表明AD患者味觉阈值高于健康对照组,而MCI患者未发现明显的味觉损害<sup>[42]</sup>;其两项研究结果存在差异可能与味觉检测溶液浓度梯度、研究对象年龄等有关。巴西圣保罗大学一项研究亦证实AD患者味觉阈值升高,并发现AD早期阶段对咸味的识别受损,中度AD患者对甜味、苦味和咸味的辨别存在显著差异<sup>[43]</sup>。目前研究已证实AD患者会出现味觉损害,MCI患者是否存在味觉损害尚无定论,需进一步研究论证。

味觉相关电生理方法较少,主要为电味觉测量法(electrogustometry, EGM)。EGM用微电流刺激味觉感受细胞,使其发生去极化并产生动作电位,从而引起味觉传入神经,在中枢产生味觉,最小刺激电流强度可代表味觉。EGM是日本公认的定量评估味觉功能的临床工具,而在我国极少应用。一项在日本开展的研究通过FPD和EGM对AD患者味觉进行定性与定量评估,发现与年龄匹配的对照受试者相比,AD患者的FPD阈值显著较高,而EGM阈值没有差异,该结果表明AD患者大脑中枢味觉处理受损,而外周味觉传递系统功能保留<sup>[40]</sup>。

## 五、痛觉

疼痛的组成部分包括感觉辨别,动机情感,认知评估(如对疼痛的记忆)以及自主神经内分泌。内侧疼痛系统在动机情感、认知评估、疼痛记忆和疼痛诱发的自主神经内分泌反应中起着至关重要的作用,而外侧疼痛系统则涉及疼痛的感觉-辨别特征。AD患者内侧疼痛系统的区域或受到严重影响,而外侧疼痛系统则相对保留<sup>[44]</sup>。因此,AD患者对疼

痛的感知下降,且具有较高的疼痛耐受性,而痛阈保持不变。MMSE评分和疼痛耐受性之间存在正相关性,MMSE评分愈高,即认知障碍愈重,对疼痛的耐受性愈高<sup>[45]</sup>。

痛觉传导通路检测方法包括接触热诱发电位(contact heat evoked potentials, CHEPs)、激光诱发电位(laser evoked potentials, LEPs)、定量感觉测试(quantitative sensory testing, QST)、皮肤活检(skin biopsy)以及体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)等。CHEPs能选择性兴奋A $\delta$ 纤维及C纤维,主要用于AD患者疼痛感知的感觉-辨别方面的研究。SEP是临床实践中常用的评估感觉通路的工具,SEP包括短、中、长潜伏期电位,中、长潜伏期电位与认知功能相关。接触热诱发电位(CHEPs)和激光诱发电位(LEPs)可作为非侵入性工具来评估伤害性感受通路和评价脊髓丘脑束传递的神经元活动。丹麦的一项研究表明轻、中度AD患者CHEP、SEP波幅和潜伏期均正常,提示脊髓丘脑和丘脑系统在轻、中度AD患者中功能完整,这一发现证明了AD患者疼痛的感觉辨别过程不受影响,提示体感通路系统在轻中度AD中仍保持功能完整,结果表明轻中度AD患者对非疼痛性刺激和疼痛性刺激的处理都是正常的<sup>[46]</sup>。澳大利亚学者Gibson等<sup>[47]</sup>使用LEPs研究AD患者的疼痛处理,发现AD患者与对照组在痛阈、疼痛等级和波振幅方面没有差异。QST是一种非侵入性的测定引起某种特定感觉所需要的刺激强度的神经电生理技术,主要通过测定皮肤的痛温觉和振动觉对感觉神经的功能障碍进行客观、定量的检测。一项在丹麦哥本哈根大学医院开展的研究,对轻中度AD患者[平均年龄(70.9 $\pm$ 6.9)岁]及健康对照者[平均年龄(70.5 $\pm$ 5.5)岁]行QST,结果显示AD患者热痛阈值较对照组无明显差异<sup>[48]</sup>。与年龄相匹配的健康对照组相比,AD和MCI患者的迷走神经体感诱发电位(vagus nerve somatosensory evoked potential, VSEP)潜伏期升高。德国学者Hagen等<sup>[45]</sup>在主观记忆障碍受试者[平均年龄(64.11 $\pm$ 6.75)岁]中发现VSEP潜伏期增加,此研究结果支持VSEP在检测AD早期神经退行性变过程中的潜在作用。

综上所述,AD患者可能会感觉功能受损,嗅觉与视觉障碍可能是其较多见的临床症状之一,常出现在AD早期,有望成为未来预测患AD或者MCI的标志物,其类型及损害程度可能对AD患者病程阶段的判断及其疾病进展速度的预测提供帮助。感

觉相关电生理技术具有无创、灵敏、客观等优点,在 AD 中的应用具有较大价值,虽已有一定的研究,但仍有许多未知的领域值得进一步探索和挖掘,未来的研究有必要结合脑脊液生物标志物、影像指标进行多中心、纵向随访研究,以期提高其预测 AD 的敏感性和特异性。

**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** 查阅文献,撰写论文为苟晨,文献收集、筛选为彭婷婷、李晓敏、何微微,论文构思、稿件修改为王晓明

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[ J ]. *Lancet*, 2016, 388(10043): 505-517. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
- [ 2 ] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade[ J ]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 119-128. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
- [ 3 ] Murphy C. Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease[ J ]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 11-24. DOI: 10.1038/s41582-018-0097-5.
- [ 4 ] Marine N, Boriana A. Olfactory markers of depression and Alzheimer's disease[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 262-270. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.016.
- [ 5 ] Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia[ J ]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(1): 93-101. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2952.
- [ 6 ] Lafaille-Magnan ME, Poirier J, Etienne P, et al. Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk[ J ]. *Neurology*, 2017, 89(4): 327-335. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004159.
- [ 7 ] Woodward MR, Amrutkar CV, Shah HC, et al. Validation of olfactory deficit as a biomarker of Alzheimer disease[ J ]. *Neurol Clin Pract*, 2017, 7(1): 5-14. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000293.
- [ 8 ] Moon J, Lee ST, Kong IG, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease from elevated olfactory mucosal miR-206 level[ J ]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20364. DOI: 10.1038/srep20364.
- [ 9 ] Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, et al. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-a MRI study[ J ]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(5): 838-841. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001.
- [ 10 ] 崔丽英.事件相关嗅觉诱发电位方法学和临床应用[ C ].杭州:第一届全国痴呆与认知障碍学术研讨会论文集,2010.
- [ 11 ] Morgan CD, Murphy C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease[ J ]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8(6): 753-763. DOI: 10.1017/s1355617702860039.
- [ 12 ] Invitto S, Piraino G, Ciccarese V, et al. Potential Role of OERP as Early Marker of Mild Cognitive Impairment[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 272. DOI: org/10.3389/fnagi.2018.00272.
- [ 13 ] Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink KB. Smell and taste disorders[ J ]. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2011. DOI: 10.3205/cto000077.
- [ 14 ] Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis[ J ]. *Behav Brain Res*, 2012, 231(1): 60-74. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.02.047.
- [ 15 ] Kim HY. Olfaction and Neurodegenerative Disease[ J ]. *Hanyang Med Rev*, 2014, 34(3): 116-119. DOI: org/10.7599/hmr.2014.34.3.116.
- [ 16 ] Hadoux X, Hui F, Lim JKH, et al. Non-invasive in vivo hyperspectral imaging of the retina for potential biomarker use in Alzheimer's disease[ J ]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4227. DOI: 10.1038/s41467-019-12242-1.
- [ 17 ] Chang LY, Lowe J, Ardiles A, et al. Alzheimer's disease in the human eye. Clinical tests that identify ocular and visual information processing deficit as biomarkers[ J ]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(2): 251-261. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.06.004.
- [ 18 ] van de Kreeke JA, Nguyen HT, Konijnenberg E, et al. Optical coherence tomography angiography in preclinical Alzheimer's disease[ J ]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(2): 157-161. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314127.
- [ 19 ] Csincsik L, MacGillivray TJ, Flynn E, et al. Peripheral Retinal Imaging Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Pilot Study[ J ]. *Ophthalmic Res*, 2018, 59(4): 182-192. DOI: 10.1159/000487053.
- [ 20 ] Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease[ J ]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(4): 2285-2289. DOI: 10.1167/iovs.06-1029.
- [ 21 ] Fekete GT, Hyman BT, Stern RA, et al. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[ J ]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(2): 144-151. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.004.
- [ 22 ] 国际临床视觉电生理学学会.视觉电生理诊断流程指南[ J ].中华眼科杂志, 2020, 56(7): 492-508. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200217-00077. International Society of Clinical Visual Electrophysiology. Visual electrophysiological diagnosis process guide[ J ]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2020, 56(7): 492-508.
- [ 23 ] Ngoo QZ, Wan Hitam WH, Ab Razak A. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Electroretinogram and Visual Evoked Potential in Patients with Alzheimer's Disease[ J ]. *J Ophthalmol*, 2019: 6248185. DOI: 10.1155/2019/6248185.
- [ 24 ] Cerri E, Fabiani C, Criscuolo C, et al. Visual Evoked Potentials in Glaucoma and Alzheimer's Disease[ J ]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1695: 69-80. DOI: 10.1007/978-1-4939-7407-8\_7.
- [ 25 ] Coburn KL, Arruda JE, Estes KM, et al. Diagnostic utility of visual evoked potential changes in Alzheimer's disease[ J ]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003, 15(2): 175-179. DOI: 10.1176/jnp.15.2.175.
- [ 26 ] Thomson RS, Auduong P, Miller AT, et al. Hearing loss as a risk factor for dementia: A systematic review[ J ]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2017, 2(2): 69-79. DOI: 10.1002/lio2.65.
- [ 27 ] Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, et al. Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment[ J ]. *Age Ageing*, 2011, 40(2): 249-254. DOI: 10.1093/ageing/afq168.
- [ 28 ] Gates GA, Anderson ML, Feeney MP, et al. Central auditory dysfunction in older persons with memory impairment or Alzheimer dementia[ J ]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 134(7): 771-777. DOI: 10.1001/archotol.134.7.771.
- [ 29 ] Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, et al. Short-term

- longitudinal study of central auditory function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3(1): 468-471. DOI: 10.1159/000355371.
- [30] Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment-a risk factor and frailty marker for dementia and AD[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(3): 166-175. DOI: 10.1038/nrneuro.2015.12.
- [31] Swords GM, Nguyen LT, Mudar RA, et al. Auditory system dysfunction in Alzheimer disease and its prodromal states: A review[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 44: 49-59. DOI: 10.1016/j.arr.2018.04.001.
- [32] Idrizbegovic E, Hederstierna C, Dahlquist M, et al. Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment[J]. *Age Ageing*, 2011, 40(2): 249-254. DOI: 10.1093/ageing/afq168.
- [33] Häggström J, Hederstierna C, Rosenhall U, et al. Prognostic Value of a Test of Central Auditory Function in Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia[J]. *Audiol Neurootol*, 2020, 25(5): 276-282. DOI: 10.1159/000506621.
- [34] Gates GA, Beiser A, Rees TS, et al. Central auditory dysfunction may precede the onset of clinical dementia in people with probable Alzheimer's disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(5): 482-488. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50114.x.
- [35] Chang M, Kim HJ, Mook-Jung I, et al. Hearing loss as a risk factor for cognitive impairment and loss of synapses in the hippocampus[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 372: 112069. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112069.
- [36] 沈丽峰, 李亚玲, 唐云翔, 等. 轻度认知功能损害、阿尔茨海默病患者和健康对照者的枕区脑干听觉诱发电位的比较[J]. *上海精神医学*, 2011, 23(2): 92-95. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2011.02.005.
- Shen LF, Li YL, Tang YX, et al. Comparison of the brainstem auditory evoked potentials in the occipital area of patients with mild cognitive impairment, patients with Alzheimer's disease and normal controls[J]. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 2011, 23(2): 92-95.
- [37] Ogawa T, Irikawa N, Yanagisawa D, et al. Taste detection and recognition thresholds in Japanese patients with Alzheimer-type dementia[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2017, 44(2): 168-173. DOI: 10.1016/j.anl.2016.06.010.
- [38] Doorduijn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, et al. Olfactory and gustatory functioning and food preferences of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls: the NUDAD project[J]. *J Neurol*, 2020, 267(1): 144-152. DOI: 10.1007/s00415-019-09561-0.
- [39] Steinbach S, Hundt W, Vaitl A, et al. Taste in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Neurol*, 2010, 257(1): 238-246. DOI: 10.1007/s00415-009-5300-6.
- [40] Sakai M, Ikeda M, Kazui H, et al. Decline of gustatory sensitivity with the progression of Alzheimer's disease[J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(3): 511-517. DOI: 10.1017/S1041610215001337.
- [41] Kouzuki M, Suzuki T, Nagano M, et al. Comparison of olfactory and gustatory disorders in Alzheimer's disease[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(2): 321-328. DOI: 10.1007/s10072-017-3187-z.
- [42] Kouzuki M, Ichikawa J, Shirasagi D, et al. Detection and recognition thresholds for five basic tastes in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 110. DOI: 10.1186/s12883-020-01691-7.
- [43] Contri-Degiovanni PV, Degiovanni GC, Ferriolli E, et al. Impact of the severity of dementia due to Alzheimer's disease on the gustatory sensitivity of older persons[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32(11): 2303-2309. DOI: 10.1007/s40520-019-01442-w.
- [44] Scherder E, Oosterman J, Swaab D, et al. Recent developments in pain in dementia[J]. *BMJ*, 2005, 330(7489): 461-464. DOI: 10.1136/bmj.330.7489.461.
- [45] Hagen K, Ehlis AC, Haeussinger FB, et al. The relation of SMI and the VSEP in a risk sample for neurodegenerative disorders[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(8): 1167-1174. DOI: 10.1007/s00702-014-1351-7.
- [46] Jensen-Dahm C, Madsen CS, Waldemar G, et al. Contact Heat Evoked Potentials (CHEPs) in Patients with Mild-Moderate Alzheimer's Disease and Matched Control--A Pilot Study[J]. *Pain Med*, 2016, 17(4): 675-684. DOI: 10.1093/pm/pnv012.
- [47] Gibson SJ, Voukelatos X, Ames D, et al. An examination of pain perception and cerebral event-related potentials following carbon dioxide laser stimulation in patients with Alzheimer's disease and age-matched control volunteers[J]. *Pain Res Manag*, 2001, 6(3): 126-132. DOI: 10.1155/2001/814374.
- [48] Jensen-Dahm C, Werner MU, Dahl JB, et al. Quantitative sensory testing and pain tolerance in patients with mild to moderate Alzheimer disease compared to healthy control subjects[J]. *Pain*, 2014, 155(8): 1439-1445. DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.031.

(收稿日期: 2020-12-19)

(本文编辑: 戚红丹)