

处于阿尔茨海默病 (AD) 前临床期的轻度认知障碍 (MCI) 个体最重要的认知行为障碍存在于情节记忆受损。新近来自认知心理学和认知神经科学的研究结果提示“绑定”是情节记忆的核心特征。然而遗憾的是目前在 MCI 早期识别的实践领域所采用的标准化神经心理测验往往只考察了对单个项目的识记, 而没有考察识记项目之间的绑定关系。因此, 目前亟需将更具“绑定性”的情节记忆任务应用于 MCI 的识别, 以期能够更早期地将有可能发展为 AD 的风险个体识别出来。

——李娟

轻度认知障碍的神经心理损伤特征 及其早期识别与干预*

——预防和延缓阿尔茨海默病的发生

李娟** 喻婧 牛亚南

(心理健康院重点实验室, 老年心理研究中心, 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

摘要 轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化和痴呆之间的过渡阶段, MCI 患者是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的风险人群。本文介绍了国际上 MCI 诊断标准及其变化和修订, 提出了理想的诊断模型。根据国内外研究, 从认知和精神行为两个方面综述了 MCI 的神经心理损伤特征及其相应的诊断工具, 简要回顾了现有针对 MCI 开展干预的各种方法。指出早期识别和干预研究需要从实验室小样本扩展到社区大样本老年人群, 从横断研究扩展到纵向追踪, 综合采用多种识别指标, 并结合多种干预方法以达到最优效果。

关键词 阿尔茨海默病, 轻度认知障碍, 早期识别, 神经心理, 干预

学科分类号 B842.1, R74

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00303

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种会引起记忆力、执行能力、定向和视空间能力、语言和思维能力等多方面认知障碍的神经退行性疾病。老年认知功能障碍的发生和发展是个长期的过程, 可能在临床前数年或数十年即已开始。在疾病进展的后期, 特别是发生痴呆后再开始治疗, 虽仍可能延缓认知功能衰退的进程, 但已有的损害不能再逆转。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化与痴呆之间的过渡阶段。MCI 患者发展为痴呆的年转归率为 10%~15%^[1], 而正常老年人仅为 1%~2%。由此可见 MCI 患者是痴呆的高危人群。因此深入理解 MCI 的神经心理损伤特征, 在此基础上开展早期识别和有针对性

的干预是预防和延缓痴呆发生的有效切入点。

关于 MCI 的研究报告呈“爆炸式”增长, 仅 2010 年 Web of Knowledge 统计显示, 以“Mild Cognitive Impairment”作为主题词发表的文章近 1500 篇, 相较于 2000 年的 187 篇增长了近 650%。这种对 AD 研究重心从临床期向临床前期的转移与全球医疗卫生领域倡导的疾病防治关口前

* 国家自然科学基金(30770725, 31070916), 国家科技支撑计划(2009BAI77B03), 中国科学院生命科学与生物技术局基础前沿专项(KSCX2-EW-J-8)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64861622, E-mail: lijuan@psych.ac.cn

收稿日期: 2012-06-20, 接受日期: 2012-07-11

移的理念不谋而合、相辅相成。

对痴呆风险人群的早期识别和干预已成为当前老化相关研究领域最热点的问题之一。包括从基础的行为遗传学、分子生物学到心理学、认知神经科学直至临床医学和流行病学等在内的各个领域都在秉承着同样的疾病防治关口前移的理念开展研究。下面主要从心理学角度综述目前国内外相关研究进展。

1 轻度认知障碍的定义及其流行率

轻度认知障碍介于正常老化与痴呆之间,表现为与年龄和教育程度不相称的认知功能减退,但尚不影响日常生活能力,并尚未达到痴呆的临床诊断标准。MCI 的概念由 Petersen 领导的研究组于 20 世纪 90 年代提出,具体识别标准包括: a. 主观报告记忆力下降,最好有知情人提供信息佐证; b. 在客观测试中表现出与年龄和受教育水平不符的记忆功能(或其他认知功能)损伤; c. 总体认知功能相对完好; d. 日常生活功能不受影响; e. 没有痴呆^[2]。随后, Petersen 根据损伤是否涉及记忆功能将 MCI 分为遗忘型 MCI(amnestic MCI, aMCI)和非遗忘型 MCI(non-amnestic MCI, naMCI)。这两类 MCI 又根据损伤是否仅限于某一认知维度进一步区分为单维(single domain)和多维(multiple domains)两个亚型。其中单维和多维 aMCI 随着病程的发展可能转归为 AD,而单维 naMCI 主要转归为额叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD),多维 naMCI 主要转归为路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)^[3-4]。Petersen 提出的 MCI 识别标准是目前被广泛认可和最常使用的标准。但不同领域工作者在具体应用时对标准的解读各有侧重:在基础研究领域,研究者对 aMCI 的筛查更主要依赖于标准化的神经心理测验,考察个体是否存在低于常模 1.5 个标准差(1.5SD)的记忆障碍^[5-6]。而在临床实践领域,临床医生更看重通过患者自述或家属报告的认知下降,以及医生个体的临床经验^[7-8]。前者主要是一种横断研究策略,用单个患者的成绩和基于总体人群得到的常模进行比较,而忽视了老年人存在巨大个体差异这一事实。因此,欧洲 AD 联盟的 MCI 工作组就曾提出, aMCI 作为一个群体应当满足其记忆功能在正常人平均值的 1.5SD 之下,但是这个标准并不适合在个体层面的鉴别中使用^[9]。临床医生则相应更倚重从纵向观察病人是否存在认知下降,但是这种下降多是基于患者和知情人的主观

报告并结合医生的临床经验进行评估,因此在一定程度上有失客观。理想的诊断标准需要将客观测验和主观报告、临床判断以及越来越受到关注的生化指标(如脑脊液分析、分子成像、脑功能成像、内源性甲醛等)相结合,并采取多时间点施测(比如至少在两个时间点进行测试,间隔 6 个月)进行比较(图 1)。



Fig. 1 Ideal MCI diagnosis model with multi-dimension markers and multi-follow-up measurements

图 1 具有多维度、多追踪时间点的理想 MCI 诊断模型

也正是由于上述提到的诊断方法的异质性,以及国家地区、人群年龄、受教育水平等的不同,在全球范围内 MCI 流行率存在很大差异。2001 年到 2008 年发表的研究显示, MCI 在不同国家地区和人群中的流行率在 3.2%~24.3%之间,总体而言,年龄超过 70 岁的老年人群 MCI 的发病率集中在 14%~18%之间^[3]。最近的一篇元分析显示,中国老年人群中 MCI 的流行率为 12.7% (95% CI: 9.7%~16.5%),且存在地域差异,西部地区(14.7%)高于东部地区(9.6%)^[10]。农村地区和城市 MCI 流行率存在显著差异,以北京地区为例,农村地区为 15.8%,显著高于城市地区的 6.9%^[8]。

2 轻度认知障碍的神经心理损伤特征及诊断工具

2.1 MCI 认知损伤及其诊断工具

研究显示, MCI 患者在多项认知功能上存在不同程度的下降,如记忆力、执行能力、定向和视空间能力以及语言和思维能力等^[11-15]。其中记忆功能的损伤最为普遍。Bäckman 等^[16]元分析发现情节记忆障碍是 aMCI 最典型的认知特征。而且 aMCI 患

者情节记忆成绩越低, 转归为 AD 的可能性越大^[17].

用于考察综合认知能力的神经心理量表主要有简易智能精神状态检查(mini-mental status examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA). MMSE 由 Folstein 等^[18]编制, 是国际上最具影响力的痴呆筛查工具, 但其筛查 MCI 的敏感性相对较低. MoCA 由加拿大 Nasreddine 等^[19]根据临床经验并参考 MMSE 编订而成, 是专门筛查 MCI 的一个综合认知功能量表. MoCA 在 MMSE 的基础上增加了对执行功能的评定, 因此评估的认知领域更为全面, 包括视空间与执行能力、命名、注意力、语言流畅性、抽象思维、延迟记忆、定向力 7 个维度. 国内外多项研究表明, MoCA 用于筛查 MCI 具有较高的适用性, 在临床上筛查 MCI 和轻度痴呆的敏感性显著高于 MMSE, 完成整个测试大约需要 20 min^[7, 19-23]. MoCA 有 5 个华语版本, 分别是北京版、长沙版、广东版、香港版和台湾版(<http://www.mocatest.org/>). 最为广泛运用的是北京版^[21], 然而由于东西方文化存在差异(而 MoCA 中的个别项目具有文化特异性), 加之中国老年人群受教育水平普遍偏低, 导致北京版 MoCA 在基于社区取样的研究中对 MCI 鉴别的准确性较西方研究结果低^[24-25]. 此外, 对 MMSE 和 MoCA 中单个项目的分析发现, 词语情节记忆和延迟回忆是对 MCI 和正常老年人最具区分度的题目^[19, 26].

在诊断遗忘型 MCI 时往往还需要采用具有常模的标准化神经心理学测验对记忆功能进行考察. 在我国主要采用韦氏记忆量表^[27]和临床记忆量表^[28], 因为这两个量表有中国老年人的常模. 这两个量表都包括对 aMCI 受损最严重的情节记忆的测查项目. 但需要指出的是, 量表中包含的情节记忆均属于传统的内容性记忆, 而新近认知心理学和认知神经科学对情节记忆进行了大量深入研究, 发现“绑定”是情节记忆的核心特征. 情节记忆的这种“绑定”特性依赖于负责信息存贮和提取的海马及负责监控提取过程、整合信息的前额叶之间的功能连接. 在传统内容性记忆上添加来源、前瞻和情绪等额外信息, 会形成更具“绑定性”的来源记忆、前瞻记忆和情绪性记忆. 初步研究已经证实这些具有“绑定”性的情节记忆测验任务不仅对正常老化比传统的情节记忆任务更为敏感, 而且对异常认知老化也更为敏感^[29-32]. 这可能与对情节记忆起关键作用的脑区——海马及其周边区域, 早在临床诊断前

较长时间已发生了病理变化有关^[33].

2.2 MCI 精神行为问题及其诊断工具

MCI 患者外显的行为问题不仅包括认知功能损伤, 往往还会伴发精神行为问题. 美国一项基于多个州的社区流调数据发现, 在 320 名 MCI 患者中, 43.1% 体现出有精神行为症状, 其中达到临床诊断标准的占 28.7%, 主要体现为抑郁情绪、易激惹(irritability)、情感淡漠(apathy)、睡眠异常、激越/攻击(agitation/aggression)等问题^[34]. 他们的发现在后来的研究中得到了重复验证^[35], 并且有研究发现伴发神经精神问题的 MCI 患者其认知损伤程度大于没有明显精神行为问题的患者^[36]. 国内有研究着重从 MCI 与抑郁情绪的相关性出发, 考察了 MCI 患者在精神行为维度出现的问题. 华东地区一项近千例样本的流调研究发现, MCI 患者抑郁患病率为 29.9%, 认知能力、日常生活能力以及家庭支持是 MCI 患者抑郁症状的重要影响因素^[37]. 这也引出另一个问题: 抑郁究竟是 MCI 的诱发因素, 或只是 MCI 的伴发症状^[38], 现阶段的研究还没有直接证据可以回答这个问题.

用于考察神经精神状态的综合量表主要有神经精神问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)和精神疾病诊断标准第四版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)的结构性临床访谈量表(the Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID). 近几年的临床应用表明, NPI 是一个较好的评定 AD 精神行为症状的工具, 较之 SCID 更为简便、易操作. NPI 分为症状^[39-40]和苦恼(distress)^[41]两个部分, 通过询问照料者评价患者 12 个精神行为症状, 包括妄想、幻觉、激越/攻击、抑郁/心境恶劣、焦虑、情感高涨/欣快、情感淡漠、脱抑制、易激惹/情绪不稳、异常的运动行为、睡眠/夜间行为、食欲和进食障碍以及给照料者造成的苦恼程度. 中文版 NPI(CNPI)具有较高的同质性和重测信度, 内容效度和结构效度较好^[42]. 除了 NPI 和 SCID 以外, 经常用于老年人评定精神行为问题的量表还包括老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS)^[43]、焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)^[44]、抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)^[45]等.

3 轻度认知障碍的干预

大量研究证实 MCI 具有脑和认知的可塑性, 针对其认知损伤开展干预能有效延缓认知功能的下

降,防止其向AD转化^[46-48]。由于情节记忆是MCI最早体现出临床症状且受损最严重的认知功能,研究人员通常会针对情节记忆进行针对性的干预,同时也有研究涉及注意、加工速度、言语、视空间和执行功能维度的认知训练^[49-52]。其中,记忆干预的具体训练方法包括面孔人名绑定、认知地图、线索法、分类法、分层组织、位置法、无错学习以及视觉表象等。每个认知干预研究采用的方法不尽相同,一些研究会同时采用多种方法。2011年和2012年发表的MCI认知干预的元分析^[47]和系统综述文章^[48]均指出,认知干预对aMCI患者的综合认知能力的客观评定和主观报告均有促进作用。具体而言,对言语、自评焦虑有中度促进作用,对情节记忆、语义记忆、执行功能、视空间能力、注意、自评焦虑、生活质量、日常生活功能促进作用相对较小。而且这些改善在后期追踪中仍有不同程度的保持。在不同的训练方法中,目标导向性康复(goal-oriented rehabilitation)的个体或团体干预比较有效。除此之外,利用电脑作为工具对老人进行训练,辅以记忆策略教授,可以达到较好的干预效果,但这个结论在发展中国家应用时需要特别注意两点:a. 电脑是否方便获得;b. 老年人受教育水平普遍偏低,是否能顺利操作。

现有文献鲜有报道针对MCI的非认知领域,如情绪、精神症状以及躯体健康状况等开展的干预研究。然而已有研究证实了这些非认知领域与MCI认知损伤的相关:除了前面提到的情绪精神症状以外,研究还发现MCI的发生率与日常运动相关,如涂长莲^[53]调查发现,几乎不参加体育锻炼老人MCI发生率为35.5%,经常参加体育锻炼者MCI发生率为17.6%。除此之外,基于我国传统医学,国内研究人员还开展了针对MCI的中药和针灸干预研究,并取得了较好的效果^[54-55]。

4 轻度认知障碍未来研究展望

在MCI的早期识别方面需要特别注意以下几点:a. 目前MCI的诊断多是结合神经心理学测查和临床医师经验进行,但是越来越多的研究者意识到生物标记应当应用于MCI的早期识别。因为一是有些生物指标的改变是先于行为的损伤发生的,二是多指标整合将提高诊断准确率,取得高于单一指标的鉴别力。这也就提示,在这个领域取得突破性的进展需要多学科联合攻关。b. 现有研究多为横断研究,在今后的研究工作中需更多地开展纵向

追踪研究。通过纵向追踪才能确切知道早期识别出的aMCI是否最终会转化为AD,是否的确是AD的风险人群。c. 需要基于认知心理学和认知神经科学的最新研究进展,研发对MCI更敏感的认知测查工具。d. 由于东西方存在文化差异以及我国老年人相对西方发达国家老人教育水平较低,在引进国外MCI筛查量表时需要充分考虑文化、教育等因素,进行相应修订。

在MCI的干预方面,大量研究已经证实对MCI开展干预是有效的,但是现有研究基本仅针对认知开展干预。世界卫生组织(WHO)提出健康是包涵身体、心理和社会适应的综合概念,因此预期在单位时间内开展包括三方面内容在内的综合干预比单一维度的干预会更为有效。AD的发病因素和机制十分复杂,如基因变异^[56-57]、表观遗传学^[58-59]、内外环境因素^[60-61]、蛋白质异常修饰^[62-63]及在脑内的沉积^[64-65]、神经营养及可塑性改变^[66-67]、氧化应激^[68-69]、离子通道^[70]、金属离子代谢^[71]及能量代谢紊乱^[72-73]等等。如果心理学、临床科学以及神经科学相结合,系统综合研究MCI的发病机制和干预方法,将有可能取得更有价值的成果。

此外,如前面提到,对MCI的早期识别和干预尚属研究的前沿,目前已有成果多来自实验室和小样本量研究,如何在此基础上把这些前沿研究成果应用到占据老年人群主体的社区老人中,是MCI早期识别和干预研究领域面临的问题。比如要注重在大样本中考察识别工具/指标的有效性,需要开展纵向追踪来证实干预方法的持久有效性,以及要考虑识别指标和干预方法是否方便获取或实施,以及相应花费等等。

参 考 文 献

- [1] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, *et al.* Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 2006, **367**(18): 1262-1270
- [2] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, *et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 1999, **56**(3): 303-308
- [3] Petersen R C, Roberts R O, Knopman D S, *et al.* Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology*, 2009, **66**(12): 1447-1455
- [4] Petersen R C. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *The New England J Medicine*, 2011, **364**(23): 2227-2234
- [5] Hämäläinen A, Pihlajamäki M, Tanila H, *et al.* Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 2007, **28**(12): 1889-1903
- [6] Guo Q H, Cao X Y, Zhou Y, *et al.* Application study of quick

- cognitive screening test in identifying mild cognitive impairment. *Neuroscience Bulletin*, 2010, **26**(1): 47-54
- [7] Lu J, Li D, Li F, *et al.* Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: A population-based study. *J Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2011, **24**(4): 184-190
- [8] 汤 哲, 张欣卿, 吴晓光, 等. 北京城乡老年人轻度认知障碍患病率调查. *中国心理卫生杂志*, 2007, **21**(2): 116-118
Tang Z, Zhang X Q, Wu X G, *et al.* *Chinese Mental Health J*, 2007, **21**(2): 116-118
- [9] Portet F, Ousset P, Visser P, *et al.* Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working Group of the European Consortium on Alzheimer's disease. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2006, **77**(6): 714-718
- [10] Nie H, Xu Y, Liu B, *et al.* The prevalence of mild cognitive impairment about elderly population in China: a meta-analysis. *International J Geriatric Psychiatry*, 2011, **26**(6): 558-563
- [11] Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2000, **24**(3): 365-374
- [12] Vogel A, Stokholm J, Gade A, *et al.* Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Do MCI patients have impaired insight?. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2004, **17**(3): 181-187
- [13] 苏润萍, 董 选. 轻度认知损伤研究进展. *医学综述*, 2007, **13**(4): 272-274
Su R P, Dong X. *Medical Recapitulate*, 2007, **13**(4): 272-274
- [14] 王荫华, 周爱红, 周晓林. 轻度阿尔茨海默病患者的注意功能反应时研究. *中华神经科杂志*, 2006, **39**(2): 80-83
Wang Y H, Zhou A H, Zhou X L. *Chin J Neurol*, 2006, **39**(2): 80-83
- [15] 郎 悦, 韩 璎, 姜长斌, 等. 轻度认知功能障碍患者的神经心理学特点初步探讨. *华西医学*, 2011, **26**(1): 8-11
Lang Y, Han Y, Jiang C B, *et al.* *West China Medical J*, 2011, **26**(1): 8-11
- [16] Bäckman L, Jones S, Berger A K, *et al.* Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 2005, **19**(4): 520-531
- [17] Aggarwal N, Wilson R, Beck T, *et al.* Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2005, **76**(11): 1479-1484
- [18] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Research*, 1975, **12**(3): 189-198
- [19] Nasreddine Z S, Phillips N A, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J American Geriatrics Society*, 2005, **53**(4): 695-699
- [20] Luis C A, Keegan A P, Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US. *International J Geriatric Psychiatry*, 2009, **24**(2): 197-201
- [21] 王 炜, 王鲁宁. “蒙特利尔认知评估量表”在轻度认知损伤患者筛查中的应用. *中华内科杂志*, 2007, **46**(5): 414-416
Wang W, Wang L N. *Chin J Inter Med*, 2007, **46**(5): 414-416
- [22] 温洪波, 张振馨, 牛富生. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究. *中华内科杂志*, 2008, **47**(1): 36-39
Wen H B, Zhang Z X, Niu F S. *Chin J Inter Med*, 2008, **47**(1): 36-39
- [23] 张立秀, 刘雪琴. 蒙特利尔认知评估量表中文版的信效度研究. *护理研究: 上旬版*, 2008, **21**(11): 2906-2907
Zhang L X, Liu X Q. *Chinese Nursing Research*, 2008, **21**(11): 2906-2907
- [24] 易 刚, 肖 军, 唐娟娟. 蒙特利尔认知评估量表在成都市社区老年人轻度认知功能障碍筛查中的应用分析. *中国临床心理学杂志*, 2011, **19**(2): 203-204
Yi G, Xiao J, Tang J J. *Chin J Clin Psych*, 2011, **19**(2): 203-204
- [25] 项 洁, 耿德勤, 覃朝晖. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍诊断中的价值. *中华老年医学杂志*, 2009(011): 905-907
Xiang J, Geng D L, Tan Z H. *Chin J Geriatr*, 2009(011): 905-907
- [26] Xu G, Meyer J S, Thornby J, *et al.* Screening for mild cognitive impairment (MCI) utilizing combined mini-mental-cognitive capacity examinations for identifying dementia prodromes. *International J Geriatric Psychiatry*, 2002, **17**(11): 1027-1033
- [27] Wechsler D. Wechsler memory scale. San Antonio, TX, US: Psychological Corporation, 1945
- [28] 许淑莲, 吴振云, 孙长华. 临床记忆量表手册. 北京: 中国科学院心理研究所. 1984
Xu S L, Wu Z Y, Sun C H. *Clinical Memory Scale*. Beijing: Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, 1984
- [29] Karantzoulis S, Troyer A K, Rich J B. Prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *J International Neuropsychological Society*, 2010, **15**(3): 407-415
- [30] Will C M, Rendell P G, Ozgis S, *et al.* Cognitively impaired older adults exhibit comparable difficulties on naturalistic and laboratory prospective memory tasks. *Applied Cognitive Psychology*, 2009, **23**(6): 804-812
- [31] Brueckner K, Moritz S. Emotional valence and semantic relatedness differentially influence false recognition in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and healthy elderly. *J International Neuropsychological Society*, 2010, **15**(2): 268-276
- [32] Schmitter-Edgecombe M, Woo E, Greeley D R. Characterizing multiple memory deficits and their relation to everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 2009, **23**(2): 168-177
- [33] Small S A, Perera G M, DeLaPaz R, *et al.* Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 1999, **45**(4): 466-472
- [34] Lyketsos C G, Lopez O, Jones B, *et al.* Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA: J American Medical Association*, 2002, **288**(12): 1475-1483

- [35] Lopez O L, Becker J T, Sweet R A. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase*, 2005, **11**(1): 65-71
- [36] Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, *et al.* Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 2004, **62**(7): 1199-1201
- [37] 潘惠英, 王君俏, 周 标, 等. 老年轻度认知障碍患者抑郁水平的调查与分析. *中华护理杂志*, 2012, **47**(1): 17-19
Pan H Y, Wang J Q, Zhou B, *et al.* *Chinese J Nursing*, 2012, **47**(1): 17-19
- [38] 罗 鹏, 廖 涛, 伍文彬, 等. 轻度认知障碍与抑郁情绪相关性探讨. *中国老年学杂志*, 2011, **31**(10): 1854-1855
Luo P, Liao T, Wu W B, *et al.* *Chin J Geront*, 2011, **31**(10): 1854-1855
- [39] Cummings J L. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 1997, **48**(suppl 6): S10-16
- [40] Cummings J L, Mega M, Gray K, *et al.* The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994, **44**(12): 2308-2314
- [41] Kaufer D I, Cummings J L, Christine D, *et al.* Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J American Geriatrics Society*, 1998, **46**(2): 210-215
- [42] 王 涛, 肖世富, 方贻儒, 等. 神经精神症状问卷中文版的信度和效度. *中华行为医学与脑科学杂志* ISTIC, 2010, **19**(5): 469-471
Wang T, Xiao S F, Fang Y R, *et al.* *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2010, **19**(5): 469-471
- [43] Sheikh J I, Yesavage J A. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: J Aging and Mental Health*, 1986: 165-173
- [44] Zung W W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics: J Consultation Liaison Psychiatry*, 1971, **12**(6): 371-379
- [45] Zung W W K, Richards C B, Short M J. A self-rating scale for depression. *Archives of General Psychiatry*, 1965, **12**(6): 63-70
- [46] Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *American J Geriatric Psych*, 2009, **17**(3): 179-187
- [47] Li H, Li J, Li N, *et al.* Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 2011, **10**(2): 285-296
- [48] Simon S S, Yokomizo J E, Bottino C. Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, **36**(4): 1163-1178
- [49] Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M, *et al.* Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *International J Geriatric Psychiatry*, 2009, **24**(2): 163-168
- [50] Rozzini L, Costardi D, Chilovi B V, *et al.* Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *International J Geriatric Psychiatry*, 2007, **22**(4): 356-360
- [51] Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, *et al.* Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2007, **44**(Suppl 1): 391-399
- [52] Wenisch E, Cantegreil-Kallen I, De Rotrou J, *et al.* Cognitive stimulation intervention for elders with mild cognitive impairment compared with normal aged subjects: preliminary results. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2007, **19**(4): 316-322
- [53] 涂长莲. 体育锻炼与老年人轻度认知功能障碍发生的相关性调查. *卫生职业教育*, 2010, **28**(007): 114-115
Tu C L. *Health Vocation Education*, 2010, **28**(007): 114-115
- [54] 刘金欢, 陈 军, 严定芳. 针灸对轻度认知功能障碍治疗效果的 Meta 分析. *长春中医药大学学报* ISTIC, 2011, **27**(4): 537-538
Liu J H, Chen J, Yan D F. *J Chin Changchun U Trad Chin Med*, 2011, **27**(4): 537-538
- [55] 房立岩, 田金洲, 时 晶, 等. 遗忘型轻度认知损害患者认知功能水平与其中医证候的相关性探讨. *中国康复理论与实践*, 2011, **17**(7): 668-671
Fang L Y, Tian J Z, Shi J, *et al.* *Chin J Rehabil Theo Prac*, 2011, **17**(7): 668-671
- [56] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348-355
- [57] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [58] Tong Z Q, Han C S, Luo W H, *et al.* Accumulated hippocampal formaldehyde induces age-dependent memory decline. *Age*, 2012, DOI: 10.1007/s11357-012-9388-8
- [59] 童志前, 韩婵帅, 苗君叶, 等. 内源性甲醛异常蓄积与记忆衰退. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(6): 575-579
Tong Z Q, Han C, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(6): 575-579
- [60] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [61] Tong Z Q, Zhang J L, Luo W H, *et al.* Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 31-41
- [62] Liu Y Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biology*, 2011, **3**(4): 239-249
- [63] 卢 静, 苗君叶, 潘 荣, 等. 甲醛诱导的磷酸化减弱 Tau 蛋白与 DNA 相互作用. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(12): 1113-1120
Lu J, Miao J Y, Pan R, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(12): 1113-1120
- [64] Sajjad Haider Naqvi, 王维山, 苗君叶, 等. 甲醛诱导 Tau 蛋白形成“孔道样”聚集结构. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(11): 1195-1203
Sajjad Haider Naqvi, Wang W S, Miao J Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(11): 1195-1203
- [65] 许玉霞, 王洪权, 赵 红, 等. 海马注射 β -淀粉样蛋白前体蛋白抗体诱导神经元的退化性变及学习记忆障碍. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(10): 908-918

- Xu Y X, Wang H Q, Zhao H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2011, **38**(10): 908–918
- [66] Zhang X H, Poo M M. Progress in neural plasticity. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 322–329
- [67] Luo Z G. Synapse formation and remodeling. Axon guidance and neuronal migration research in China. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 315–321
- [68] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. Sci China Life Sci, 2010, **53**(1): 112–124
- [69] Sun P, Zhang Q, Han J Y, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. Sci China Life Sci, 2010, **53**(1): 112–124
- [70] Wang Y Z, Xu T L. Ion channels in neuronal survival. Sci China Life Sci, 2010, **53**(3): 342–347
- [71] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of β -amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. Sci China Life Sci, 2011, **54**(6): 527–534
- [72] 徐淑君, 刘桂兰. β 淀粉样蛋白导致的线粒体损伤研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(6): 589–593
- Xu S J, Liu G L. Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(6): 589–593
- [73] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚 锴, 等. 淀粉样肽 $A\beta$ 导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. 生物化学与生物物理进展, 2010, **37**(2): 154–160
- Liu L L, Sheng B Y, Gong K, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(2): 154–160

Neuropsychological Impairment Characteristics of MCI and Its Early Detection and Intervention: Prevent and Delay The Onset of AD*

LI Juan**, YU Jing, NIU Ya-Nan

(Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Center on Ageing Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate clinical state between normal aging and dementia, and MCI patients are the risk population for the development of Alzheimer's disease (AD). This article firstly introduced the international diagnosis criteria of MCI and its variations and modifications, and based on the previous findings, we proposed an ideal diagnosis model for MCI detection in which outmeasures included both patient's self-report, clinician's judgment and objective behavioral and neuropsychological tests as well as various biomarkers through advanced imaging techniques, cerebrospinal fluid analysis, or even urine endogenous formaldehyde analysis, both cross-sectional comparisons of an individual with the norms and longitudinal changes derived from multi-time point measurements were also involved. We reviewed the recent studies on the neuropsychological impairment characteristics of MCI and the corresponding measurement tools from both cognitive and neuropsychiatric aspects such as MMSE, MoCA, NPI and SCID, and various cognitive intervention methods for MCI were also reviewed. Future research is needed to extend the findings from experimental small samples into community-based large population, as well as from the cross-sectional studies into longitudinal studies, and to adopt multi-detection markers and multi-intervention methods to achieve the optimal effects of early detection and intervention of MCI.

Key words Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, early detection, neuropsychology, intervention

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00303

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30770725, 31070916), National Science & Technology Pillar Program of China (2009BAI77B03) and Knowledge Innovation Project of The Chinese Academy of Sciences (KSCX2-EW-J-8).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64861622, E-mail: lijuan@psych.ac.cn

Received: June 20, 2012 Accepted: July 11, 2012