

## · 摘译 ·

## 帕金森病轻度认知功能障碍的诊断标准: 运动障碍协会工作组指南

邹海强 马敬红

从轻度认知功能障碍(MCI)到帕金森病(PD)、痴呆(PDD), PD认知功能障碍的表现可多种多样。近期,运动障碍协会(MDS)指派工作组对帕金森病轻度认知功能障碍(PD-MCI)的相关文献进行了回顾,明确了MCI在非痴呆PD患者中普遍存在,且与年龄的增长、病程及疾病严重程度相关。而且,PD-MCI可预示着痴呆的发生,在漫长的病程中,高达80% PD患者会出现痴呆。

然而,目前PD-MCI的定义以及预测PDD进展的临床风险因素有很多。显然,统一的PD-MCI定义非常重要,它有助于明确:(1)早期PD认知功能损害的临床特征;(2)由PD-MCI转化为PDD的最佳风险预测因子;(3)PD-MCI对生活质量及日常生活功能的影响;(4)具有一定特征的患者群以及可能的临床试验终点指标;(5)一个有用的临床实体,有助于临床医师、患者、护理人员以及研究人员更好地沟通,从而改进患者的护理及研究工作。PD-MCI诊断标准将使临床医师及研究人员能够确定可能进展为PDD的高风险患者并可能使其从早期干预中获益。PD-MCI标准也可能有助于疾病早期发病机制的研究。

鉴于PD-MCI早期识别的重要性,MDS工作组对其诊断标准进行了总结,包括:(1)临床特征;(2)诊断方法。诊断标准以文献综述及专家共识为依据。随着研究的深入提高我们对PD-MCI的流行病学、表型、神经生物学、评估、进展以及治疗的理解,我们还将进一步验证和精炼目前的标准。

## 一、目前定义MCI的方法

在一般人群中定义MCI的标准已有很多,某些已经进行了修订。Petersen等所提议的MCI诊断标准要求:(1)患者主诉认知功能减退,且最好经可靠来源佐证;(2)认知功能减退对日常功能影响很小且没有痴呆;(3)认知异常不能简单归因于老化。尽管正规神经心理测验有助于诊断,但该标准可仅仅基于临床即可做出判断。该标准未提及具体的神经心理测验及分界值,也不需要进行功能及日常活动能力的定量测定。单域、多域、遗忘和非遗忘亚型的分类需要根据神经心理测验的结果。近期由国家老龄化研究所及阿尔茨海默病协会MCI标准委员会和DSM-5神经认知障碍工作组所拟定的MCI标准除了将患者及知情者列为报告认知功能衰退的来源者外,医护人员也可作为信息的提供者。

## 二、方法

MDS工作组首先对PD-MCI的流行病学及现象学的相关文献进行了回顾。2010年12月,MDS工作组的成员召开了为期2 d的现场会议,针对当前一般人群中及PD患者中MCI、不同

PD-MCI亚型、PD-MCI至PDD的进展、PD-MCI的神经生物学、生物标记物在PD认知障碍诊断中的作用以及认知功能评价的方法这几个方面的知识进行了缜密的论述。工作组的主要目标是建立PD-MCI的标准,最大限度地将PD-MCI患者与认知功能正常或痴呆患者区分开来。与会者将小组讨论的总结提交给起草最初草案的工作组主席(I. L.)。2011年1~6月,工作组成员对该草案进行了反复的审查和修正,包括2011年6月再次召开了现场会议。本文对工作组的共识进行了概述。

## 三、PD-MCI异质性、亚型及痴呆风险

在首次综述中,MDS工作组认为PD-MCI在非痴呆患者中很常见(平均患病率27%;范围19%~38%),且与随后PDD的发展相关。PD-MCI的临床表现多种多样,可出现多个认知域的损害。总体而言,非遗忘性、单域受损(例如任何单一非记忆域)是PD-MCI中最为普遍的亚型。

尽管很少有研究探讨具体PD-MCI亚型和PDD进展间的关系,目前来自患病率队列的初步证据已表明非遗忘性单域MCI亚型、执行能力缺陷、语言流畅性受损、视空间能力缺陷以及记忆和语言功能障碍均预示PDD。在一项基于人群的发病率纵向研究中,越靠近皮质基底节后部的神经心理学特征与痴呆的发生越相关,而与基于纹状体前部的神经心理缺陷无关,这提示两种不同的认知功能障碍综合征可能有不同的病因及预后。

## 四、PD-MCI标准

PD-MCI为一组由临床、认知及功能标准定义的综合征(表1)。MDS工作组所拟定的标准是基于之前所描述的MCI标准,又针对PD相关的具体问题进行了相应的修改。该标准与MDS所拟定的PDD诊断标准保持一致,以便在正常认知功能、MCI及痴呆类别间的转换。同样,PD-MCI标准依据全面的神经心理测验结果采用两级操作模式。I级及II级均代表PD-MCI,但两者的评定方法、诊断的确信程度及临床特征描述程度均不同。

该标准的设计也考虑到适用于不同人群,包括不同种族及教育背景的患者,而且在MCI作为终点指标或纳入排除标准的临床试验或纵向研究中可作为可靠有效的MCI定义。以下各节概述了PD-MCI的标准、I级及II级分类诊断的指南以及在制定这些标准过程中所考虑的因素。

## 五、纳入标准

首先,临床必须确诊为PD(表1)。其次,PD-MCI主要是由原发病导致的隐袭出现的认知功能衰退。认知功能衰退可由患者或知情者报告,也可由临床医师发现。这可最大限度地提高识别认知功能衰退的敏感性。认知功能缺陷应在测验中有所反映,诊断PD-MCI亚型的具体建议已列出(附录A;表2和3)。最后,认知功能缺陷不应显著影响功能独立性。

## 六、排除标准

排除标准包括原发性PD以外的帕金森综合征、符合MDS标准的PDD、存在其他合理的可导致认知功能衰退的原因以及

DOI: 10.3877/cma.j.issn.0785.2012.19.123

作者单位: 510010 广州军区广州总医院神经内科(邹海强);北京宣武医院神经内科(马敬红)

通讯作者: 邹海强, Email: 13889907043@163.com

表1 PD-MCI 诊断标准

项目	内容
I 纳入标准	根据英国脑库 PD 诊断标准确诊为 PD 患者或知情者报告 ,或临床医师观察到 ,在 PD 的基础上逐渐出现认知功能的衰退 正规神经心理测验或全面认知功能量表检测有明确的认知功能障碍( 详见第 III 节) 尽管在处理复杂功能任务上可能稍有困难 ,但认知功能障碍仍不足以显著影响功能独立性
II 排除标准	依据 MDS 工作组所拟定的标准可诊断为 PD 痴呆 有其他可解释认知功能损害的原因( 例如谵妄、中风、重度抑郁、代谢异常、药物副作用或脑外伤) 临床医师认为 PD 相关的伴随症状可显著影响认知功能检测( 例如运动损害或重度焦虑、抑郁、日间过度嗜睡或精神疾病)
III PD-MCI I 级及 II 级分类指南	
A I 级( 简略评价)	适用于 PD 的全面认知功能量表存在异常 <sup>a</sup> 或进行有限的神经心理学测验时 ,至少应有两项测验存在异常( 例如五个认知域中每一域的测验少于两项 ,或评估的认知域少于五个)
B II 级( 全面评价)	五个认知域中每一域应包含两项神经心理测验( 也即注意力及工作记忆力、执行、语言、记忆和视空间能力) <sup>b</sup> 至少有两项神经心理测验存在异常 ,可以是一个认知域中两项测验异常或是两个不同认知域中各有一项测验异常 以下几点均代表存在神经心理测验异常: 低于相应正常标准 1 ~ 2 个标准差; 在连续认知功能测验中显著下降; 较病前测验水平显著下降
IV PD-MCI 亚型分类( 可选 ,五个认知域中每一域需两项测验 ,推荐用于科研) <sup>c</sup>	PD-MCI 单域——单一认知域( 指明受损的认知域) 两项测验异常 ,而其他认知域未受损 或 PD-MCI 多域——两个及两个以上认知域( 指明受损认知域) 中至少有一项测验异常

注: <sup>a</sup> 见表 2。适用于 PD 的全面认知功能量表样例; <sup>b</sup> 见表 3。五个认知域神经心理测验样例; <sup>c</sup> 亚型分类仅适用于五个认知域中每一域至少有两项测验的 PD-MCI

表2 用于全面认知功能评价及病前智力评估的神经心理学量表实例

评价	神经心理测验	预计测验时间( min)
全面认知功能	MoCA	10
	PD-CRS	15
	SCOPA-COG	15
	MDRS	20 ~ 30
病前智力评价	NART	5
	WTAR	5

注: 某些测验受版权保护 ,使用需经著作人许可。PD-CRS 量表为运动障碍协会所有( 见 www. movementdisorders. org/publications/rating\_scales/ )。缩略语: MoCA ,蒙特利尔认知评估; PD-CRS ,帕金森病认知评定量表; SCOPA-COG ,帕金森病量表-认知; MDRS , Mattis 痴呆量表

临床医师认为患者存在可能显著影响认知功能检测的 PD 相关伴随症状( 具体实例见表 1)。

七、PD-MCI I 级及 II 级分类指南

1. I 级( 简略评价 ,可能的 PD-MCI): 由于进行全面的认知功能评价并非总是可行或实用 ,因此 I 级分类允许根据简略认知功能评估进行 PD-MCI 的诊断。I 级标准诊断确信度低于 II 级标准。I 级标准要求适用于 PD 的全面认知功能评价量表存在异常( 表 2 和参见全面认知功能评价量表分界指南 21 ~ 25) 或有限的一组神经心理测验中存在异常( 例如每一认知域仅含一项测验或评估的认知域少于五个)。与 MDS PDD 执行标准相

同 ,PD-MCI 相关的认知域包括注意力及工作记忆力 ,以及执行能力、语言、记忆和视空间能力( 评价这些域的测验见表 3)。当进行的神经心理测验有限时 ,按照 I 级标准诊断 PD-MCI 时 ,至少应有两项测验存在异常。I 级标准不允许再进行 PD-MCI 亚型的分类。

2. II 级( 综合评价): 对于依照 II 级标准诊断 PD-MCI 及进行 PD-MCI 亚型的分类 ,工作组建议采用正规、全面的神经心理测验 ,包含之前所列的五个认知域 ,且每个域至少包含两项测验。必须存在两项测验异常 ,即单一认知域中的两项 ,或不同认知域中的两项异常。神经心理测验中的异常可表现在几个方面: 低于经年龄、教育、性别及文化校正后的正常标准的 1 ~ 2 个标准差 ,在连续认知功能测验中认知功能显著下降 ,或是认知功能水平显著减退。如果患者认知功能下降少于正常值的一个标准差 ,但其主诉有认知损害 ,且已进行了一系列神经心理测验 ,认知功能随时间推移确有明显的下降( 也即至少一个标准差或超过可信变化指数 [RCI]; 附录 B 和 C) 也可诊断为 PD-MCI。II 级分类下每一认知域( 至少 10 项测验) 有两项测验 ,它可均等地评估所有认知域 ,提高敏感度 ,且可进行 PD-MCI 亚型的分类。

八、PD-MCI 亚型分类

PD-MCI 亚型分类对于科研以及探究不同认知域受损是否具有不同的神经生物学基础和过程至关重要。要区分 PD-MCI 为单域或多域受损 ,就必须进行全面的神经心理测验 ,每个认知域至少包含两项测验( II 级)。单一认知域中两项测验异常而其他域未受损代表单域亚型。如果两个或两个以上认知域中存在至少一项测验异常 ,则 PD-MCI 应归为多域。多域 PD-MCI 之所

表3 认知域测验实例及预计测验时间

认知域	神经心理测验	预计测验时间( min)
注意力及工作记忆力	WAIS-IV( 或早期版本) 字母数字排序	5
	WAIS-IV 编码( 或早期版本) 或其他替代任务, 书面或口述	5
	连线测验 <sup>a</sup>	5 ~ 10
	数字广度倒推或数字排序	5
	字色干扰测验	5 ~ 10
执行能力	威斯康星卡片分类测验( CST) , 或改良的 CST ( 尼尔森修改)	15
	伦敦塔测验—Drexel 版 , 或剑桥 Stockings( CANTAB)	10 ~ 15
	语言流畅性测验 , 如字母流畅性( COWAT 或类似测验) , 类别流畅性( 动物、超市或类似的) , 或交替流畅性任务( 若使用最优标准化版本) 。因这些测验关系密切 , 故不应使用一项以上的语言流畅性测验来满足 MCI 标准中两项测验异常的标准; 10 分钟测验	5
语言	WAIS-IV( 或早期版本) 相似测验	10 ~ 15
	对立命名任务 , 如波士顿命名测验( 或适用于 PD 的简版) 或分级命名测验	5 ~ 15
记忆力 <sup>b</sup>	有延迟回忆或再认的词汇学习测验 , 例如 Rey 听觉词语学习测验 , 加利福尼亚词语学习测验 , 霍普金斯词语学习测验 , 及选择性提醒测验	10 ~ 20
	散文回忆测验加延迟回忆 , 例如韦氏记忆量表-IV 逻辑记忆分测验( 或早期版本) 或 Rivermead 行为记忆测验分段回忆分测验	10 ~ 15
	简版视空间记忆测验—修正版( BVMt-R 的)	10 ~ 15
视空间能力 <sup>c</sup>	Benton 直线定向判断	5 ~ 10
	Hooper 视觉组织测验	10
	时钟复制( 例如 , Royall CLOX)	5

注: 不应使用两项高度相似的测验来满足两项测验分值异常的 MCI 标准( 例如 , 两项词语学习测验或两项故事记忆测验) 。同样 , 不能用同一测验中高度相关的分值来满足两项测验异常的标准( 例如 , 词表的即时及延迟记忆) 。两个高度相关分值的异常仅增加了损害存在的可信度。<sup>a</sup> 连线测验( TMT) A 部分 , 字色分测验阅读及颜色确定 , 可用于该目的。TMT 和字色分测验为定时测验 , 它可同时对手及关节的缓慢程度做出评估以便判断对动作要求更为严格的测验( 例如 TMT-B , 字色干扰) 或其他测验的意义 , 例如流畅性测验。神经心理测验口述版也可供选择。<sup>b</sup> 一般而言 , 散文回忆测验相对不可靠; 因此每次至少采用两段。<sup>c</sup> 多数视觉记忆测验不适用于 PD-MCI , 因为这些测验要么需要运动应答( 例如 , 几何或其他图形绘图) , 要么评估的是再认记忆力 , 这些对早期记忆力减退并不敏感。但 BVMt-R 是个例外 , 因为它可通过对环境的复制对运动成分做出评价

以要求两个或更多的认知域中至少有一项测验异常是基于之前的研究 , 这些研究显示要求越严格( 也即两个域共四个测验异常) 可显著降低敏感度 , 提高特异性 , 但这也对流行病学研究产生不利影响。拟定的标准推荐具体说明受损的认知领域 , 而非采用遗忘型或非遗忘型的术语 , 以利于研究不同亚型中的潜在差异。例如 , 亚型的命名可以是 PD-MCI 单域( 即执行能力) 或 PD-MCI 多域( 即记忆力、视空间能力) 。附录 C 给出了 PD-MCI 标准应用的实例。

九、讨论

多种原因表明 PD-MCI 诊断标准有其存在的必要性。最近的发病率及横断面 PD 队列研究已揭示了非痴呆 PD 患者认知功能障碍的程度及性质。进一步了解这些认知缺陷的过程、相关特征和结局的前瞻性研究以及在患者中进行治疗干预的改良研究方法正在进行中。对研究而言 , 统一的标准可使定义明确的患者人群纳入研究。对临床而言 , 医师及患者可依据此命名确认患者存在认知损害 , 而不至于被冠以痴呆的标签。

十、命名

正像应用于普通人群的 MCI 术语 , MCI 代表不归于潜在病因的一种认知功能损害状态。这样而言 , MCI 是一种综合征 , 在很多患者中是一种过渡状态。在非痴呆患者中曾采用过其他术语定义认知功能损害。考虑到在目前 PD 文献中使用的是 PD-MCI 一词 , 工作组继续沿用此词。

十一、认知功能下降的报告

目前有关如何最好地获知功能障碍主观报告的经验证据仍不多。考虑到这些因素 , 工作组标准推荐患者、知情人或临床观察者均可作为认知功能下降的报告者以提高获知认知功能变化的可能性。但是 , PD 患者及其看护人均可能高估或低估认知功能损害的情况 , 因此我们需要可靠的认知功能评价工具。

诊断 PD-MCI , 要求认知功能的衰退发生在临床诊断为 PD 的基础之上。然而 , 在某些情况下 , 轻度认知功能损害相对于运动症状来说出现的较为隐袭 , 某些情况下认知功能损害可能与运动症状同时发生。此时 , 鉴别 PD-MCI 和新发的路易体痴呆

(DLB)往往较为困难。目前仍需进行深入的研究以明确新发DLB与PD-MCI的区别。细致的临床及神经心理学评价和纵向的随访评估将有助于建立准确的诊断。

#### 十二、缺乏显著的功能下降

现有的MCI标准并未详细说明如何证明无显著功能减退(例如观察、交谈、自我报告或评价量表),而是强调认知功能的损害并未造成显著的功能障碍,并以此作为区分MCI和痴呆的主要指标。由于MCI不同认知域的损害可能与日常能力不同方面的表现下降有关,因此对关键的功能领域应考虑进行全面的调查,例如药物管理或理财等。区分认知或运动障碍对PD功能性任务的影响往往较难,在这一方面仍需进一步的研究。

#### 十三、PD相关伴随症状

情绪障碍、淡漠、精神症状及快速眼动睡眠行为障碍(RBD)在PD中普遍存在。它可能会损害认知功能或与痴呆的发生相关。而且,“关”期的焦虑及认知迟缓可对神经心理测验产生不利影响。因此,有症状波动的患者最好在“开”期进行评估,避免使用抗胆碱能药物(或其他已知的可对认知功能产生影响的药物),同时也不应有足以干扰神经心理评估结果的非运动症状。进行神经心理测验的工作者有责任判断这些症状可能干预测验的程度。

尽管工作组拟定的PD-MCI标准与MDS PDD标准保持一致,但明显的行为学症状的存在,例如精神异常或重度抑郁,会妨碍PD-MCI诊断的可靠性。如果这些症状存在,患者应当在症状改善或消失时复测。淡漠可干扰测验且常与PDD同时发生。临床医师应判断除淡漠外是否存在某些认知功能缺陷,或是认知功能的损害是否仅是继发于内动力的下降。此外,尽管精神异常、RBD及淡漠与认知功能损害或PDD的发生有关,但并没有足够的证据推荐这些症状的出现高度支持PD-MCI的诊断。

#### 十四、神经心理学评价

1. 认知域及测验:尽管在认知域指定多种认知测验似乎有些武断,但这对于科学研究至关重要。工作组仍遵循临床神经心理学及认知神经科学的惯例,尤其是PD认知研究。PD全面认知功能及认知域的测验实例已列出(表2和3)。

工作组建议在诊断PD-MCI时每一认知域至少采用两项测验(Ⅱ级)。尽管某一特定认知域神经心理测验的最佳数量可能取决于所选的测验及其灵敏度,但Schinka等指明基于每一认知域两项测验的MCI诊断可能较仅有一项测验所得的诊断更为可靠。而每一域测验过多或数目不等可能会造成PD-MCI诊断及亚型分类的偏倚。每个认知域测验的最佳数量和类型,以及它们对PD-MCI分类的影响仍需进一步的研究。五个认知域中每个域使用两项测验的建议尤为适用于研究,因为它可进行充分的PD-MCI亚型分类,且可提高流行病学研究的敏感度。预计在完成足够的研究后,PD-MCI诊断所需的认知域及测验的数量还将进一步的优化以便于其在临床实践中的应用。

2. 病前功能的评价:一个患者是否存在认知功能的损害可根据其病前的功能水平、人口统计学校正和所使用的心理学测验特征做出判断。如果有病前的认知评估,当前的测验即可与之前的分值进行比较,同时考虑测量误差、复测影响及多重比较所致的误差。

用RCIs处理测量误差的信息已列出(见附录B)。

病前水平的评估可依据人口统计学特点(例如教育水平和职业)以及阅读能力和词汇应用测验,例如全国成人阅读测验(NART)和韦氏成人阅读测验(WTAR)。这些测验可合理准确

地评估言语智能,在无失语或明显构音障碍的情况下对大脑退化很不敏感。

根据DSM-5轻度神经认知功能障碍的草案标准,患者之前的测验数据可为认知功能下降提供更为有力的证据。因此,工作组提倡在PD早期进行神经心理学评估,以建立认知能力基线。如果有了这些基线数据,后续的分值即可与基线水平相比较并转化为可信改变指数(RCT)或类似数据,并以此来考察测验-复测的可信性和潜在的练习效应。

3. 神经心理测验的分界值和认知域:MCI的研究通常采用低于平均正常水平以下1~2个标准差或更低的水平作为分界值。使用严格的分界值,例如下降1.5个SD,存在的问题就是高功能人群(例如评分至少高出平均值0.5SD的人群)需要下降>2SD才能满足下降1.5SD的分界值。假设测验分值呈正态分布,30%分值高出病前平均水平0.5SD或更高SD的人即使测验分值下降了1.5SD也无法监测到其认知功能的减退(即假阴性),而7%评分低于病前平均值1.5SD或更低SD的人即使随着时间推移没有任何改变也将被误认为有认知功能衰退(即假阳性)。要求至少两项测验异常降低了假阳性风险,但未降低假阴性。

不同研究采用不同的分界值造成了PD-MCI的患病率差异很大,一项研究发现最大限度地减少认知功能正常的人被划为MCI的方法就是任一认知域中两项测验的分值均至少下降1.5SD(结果是30%PD-MCI)或来自不同域的两项测验的分值均至少下降1.5SD(37%PD-MCI)。MDS所拟定的PD-MCI标准与这些分界值一致,但由于测验及患者病前功能状态潜在的差异,我们推荐稍微宽松的分界值,即低于正常标准1~2SD。

4. 运动功能障碍及神经心理测验:某些推荐的神经心理测验包含相对简单的条件,它们要求在规定时间内做出运动应答。这些简单条件的标准评分可用于考虑单纯运动迟缓的因素(表3)。尽管如此,我们建议在患者处于最佳运动状态时进行测验,尽量选用对运动功能要求小的测验。

5. 标准中增加生物标记物:PD相关认知功能损害的研究中已涉及了对分子及影像生物标记物的研究。但大多数研究样本量小,缺乏细致的神经心理测验,没有前瞻性的纵向评估以及独立验证的数据。因此,尽管我们非常希望将来候选的生物标记物能够得到验证并可能因此而对现行的标准进行修订,但在当前工作组不推荐把生物标记物作为PD-MCI诊断标准中的一部分。PD-MCI预期的生物标记物应在诊断时能够检测得到,简单且能广泛应用,并在独立队列中得到验证。目前需要对可获取的生物标记物进行前瞻性纵向的评估(包括脑脊液、血液及神经影像),且包括神经病理学相关性。尽管国家老龄化研究所阿尔茨海默症协会MCI标准委员会已将生物标记物纳入MCI及阿尔茨海默症的研究标准,但在当前PD领域中把生物标记物作为认知功能下降的标准还为时过早。

总之,由MDS拟定的诊断标准与其他已建立的标准间存在一些差异,例如Petersen最初的MCI标准:(1)MCI是在当前病因的基础上界定的,即PD;(2)PD-MCI不只是包括“记忆”主诉,也包括其他认知功能的变化;(3)可通过不同途径获悉认知功能的下降;(4)PD-MCI必须有正规神经心理测验或全面认知功能测验的异常;(5)概述了具体的Ⅰ级及Ⅱ级分类,包括域数目、每个域的测验数目以及建议的分界值;(6)五个域中每个域均进行了两项神经心理测验者才推荐进行亚型分类,且极力建议用于科研。

总之 MDS 工作组所拟定的 PD-MCI 标准提供了描述及诊断 PD-MCI 的统一方法,为我们提高对 PD-MCI 流行病学、表型、神经生物学、评估及治疗的理解构建了一个框架。拟定的 PD-MCI 标准还需进一步的验证,通过进行更多 PD-MCI 相关的研究使之进一步完善。

本文译自: Litvan I ,Goldman JG ,Tröster AI ,et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov Disord 2012 27: 349-356.

( 收稿日期: 2012-07-12)

( 本文编辑: 戚红丹)

邹海强, 马敬红. 帕金森病轻度认知功能障碍的诊断标准: 运动障碍协会工作组指南[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版 2012 6( 19) : 6013-6017.