阿尔茨海默病发现120周年：追回渐渐远去的记忆

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/42801.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

阿尔茨海默病发现120周年：追回渐渐远去的记忆。

奥古斯特·德特尔 阿洛伊斯·阿尔茨海默

■张大庆

编者按

1906年11月，德国神经病学家阿洛伊斯·阿尔茨海默首次公布了阿尔茨海默病的病例。这开启了人类对这一记忆退行性疾病漫长的探索。从在显微镜下找到斑块与神经原纤维缠结，到生物标志物、靶向新药相继问世，120年来，科研不断突破认知边界，却仍未抵达治愈的终点。

本版报道梳理了疾病从个案发现、病理解析、诊断革新到治疗探索的完整脉络，并提醒我们：阿尔茨海默病早已不是单纯的医学难题，而是老龄化时代摆在全社会面前的公共卫生议题。防治重

心正在从后端治疗，转向全生命周期风险预防；衡量进步的标尺，不只新药与技术，更包含照护支持、社会包容与人文尊严。

期待更多研究成果出炉，也期待我们共建一个能够守护记忆、善待失智人群的社会。

1 起点

1901年11月25日，德国法兰克福，一位名叫奥古斯特·德特尔的51岁妇女被丈夫送进了当地的精神病院。德特尔年轻时做过缝纫，结婚后与丈夫共同抚养女儿。虽然生活并不宽裕，但一家人过着平静的日子。然而，中年以后，德特尔的生活开始发生变化，她逐渐变得健忘，怀疑丈夫对自己不忠，有时甚至不知道自己身在何处。随后，她的语言表达出现障碍，情绪也变得难以控制。夜晚，她常常失眠、哭泣或四处游走。

当德特尔被送到法兰克福精神病院后，一位年轻的医生对这个病例产生了浓厚兴趣。他就是阿洛伊斯·阿尔茨海默。阿尔茨海默出生于1864年，接受过系统的医学教育，对精神疾病和脑组织病理学都很有兴趣。他尤其关注人的精神活动异常，也关注能否在大脑的物质结构中找到相应的病理变化——这个问题体现了19世纪后期欧洲精神医学的转向，即随着显微镜技术、组织染色方法和神经解剖学的发展，越来越多的医生希望把精神疾病的症状与大脑的具体病变联系起来，以打破长期以来主要依据患者的行为和症状进行分类的局限。

在德特尔的病历中，阿尔茨海默记录下她的话“可以这么说，我失去了自己”。这句话成为阿尔茨海默病历史上最有代表性的记录。当一个人意识到自己正在失去记忆时，那种无法解释的恐惧，可能比记忆衰退本身更加痛苦。据记载，阿尔茨海默为了继续观察这个特殊病例，曾协助安排患者留院，并希望获得患者去世后的脑组织及病历，用于研究。1906年4月8日，德特尔去世，年仅55岁。她并不知道，自己的病痛将成为现代医学史上一个重要发现的起点。

2 显微镜下的发现

德特尔去世时，阿尔茨海默已经来到德国慕尼黑，在著名精神病学家埃米尔·克雷佩林主持的慕尼黑大学皇家精神病院工作。

不久，德特尔的脑组织和病历被送往慕尼黑。阿尔茨海默通过对脑组织进行显微观察来探究那个长期困扰他的问题：德特尔的记忆和精神功能逐渐消失的原因是什么？他在观察中发现了两种异常的病理结构：一类是神经细胞周围的异常沉积物，后来被称为老年斑或淀粉样斑块；另一类是神经细胞内部异常缠绕的纤维结构，即神经原纤维缠结。这些病变与大脑皮质的神经细胞损伤和组织萎缩同时存在。

1906年11月3日，阿尔茨海默在西南德意志精神病学家会议上报告了这一发现，将具有详细临床记录的早发性、进行性认知障碍病例，与特征性的脑组织病理改变联系起来。

遗憾的是，阿尔茨海默的报告并没有引起与会学者的兴趣。当时的精神病学界正围绕精神疾病分类、精神症状的解释以及不同研究方法展开激烈争论。1907年，阿尔茨海默在《综合精神病学与司法精神医学杂志》上发表《论一种特殊的大脑皮质疾病》，这篇论文后来成为阿尔茨海默病研究的经典文献。

克雷佩林最早认识到阿尔茨海默发现的重要意义，1910年，他在《精神病学》教科书第八版中，

将这种特殊的疾病命名为“ 阿尔茨海默病 ”。

3 从临床观察诊断到实验室生物学诊断

今天，人们知道阿尔茨海默病是失智症最常见的病因。然而，早期的阿尔茨海默病主要被视为一种相对罕见的早老性失智症。20世纪中叶以后，随着神经病理学和老年医学的发展，许多老年失智症患者脑内同样存在与早发性阿尔茨海默病相似的斑块和神经原纤维缠结。这意味着，所谓早老性失智症与老年性失智症之间的界限，可能并不像过去想象的那样清晰。

1976年，美国神经病学家罗伯特·卡茨曼在《神经病学档案》发表的《阿尔茨海默病：一种重大杀手》的文章中提出，应当把阿尔茨海默病视为老年性失智症的重要原因，而不应将其局限于少数较年轻的患者。这篇文章具有划时代的意义。如果阿尔茨海默病仅仅是一种罕见的早发性疾病，那么它主要是神经病学家的研究对象，但如果它是老年性失智症最重要的病因之一，那么随着人口老龄化，它就成为影响整个社会的重大健康问题。

从这一意义上说，1976年是阿尔茨海默病的第二个重要转折点，医学界开始认识到，这种疾病所代表的问题远比最初想象的广泛。

1975年，美国学者福尔斯坦等人提出简易精神状态检查量表，为认知功能评估提供了便于临床使用的标准化工具。但认知量表并不能直接揭示疾病的病理原因。

1984年，美国国立神经疾病与卒中研究所-阿尔茨海默病协会联合提出诊断标准。这一标准将临床症状、疾病进展和对其他病因的排除结合起来，成为此后多年阿尔茨海默病临床诊断的重要依据。同年，美国加州大学圣地亚哥分校的乔治·格伦纳和蔡恩·黄等报告了与阿尔茨海默病相关的β-淀粉样蛋白。随后研究发现Tau蛋白异常与神经原纤维缠结密切相关。由此，研究者提出，β-淀粉样蛋白的异常产生、聚集和清除障碍，可能是疾病发生发展的重要环节。这一认识逐渐发展为“ 淀粉样蛋白级联假说 ”。与此同时，遗传学研究发现了与疾病有关的基因。APP、PSEN1和PSEN2基因的特定致病变异与少数家族性、早发性阿尔茨海默病有关。

1993年前后，研究者进一步确认APOE ε4等位基因是晚发性阿尔茨海默病的重要遗传风险因素。2004年前后，匹兹堡化合物B的应用，使研究者能够利用正电子发射断层扫描（PET）在活体大脑中观察淀粉样蛋白沉积。脑脊液中Aβ42、总Tau和磷酸化Tau等生物标志物的检测，也逐渐成为重要的研究和辅助诊断工具。此后，Tau
PET及血液生物标志物技术进一步发展。这些技术使疾病诊断开始从症状判断转向生物学判断。

但新的技术也带来了新的问题。有些人在认知功能尚未明显下降时，就可能表现出与阿尔茨海默病有关的生物标志物异常。这是否意味着他们已经患病？医学应当如何向他们解释未来的患病风险？是否应该对所有老年人进行生物标志物筛查？这些问题说明，诊断技术越先进，医学就越需要谨慎处理疾病、风险与正常衰老之间的关系。

4 漫长的治疗探索

1906年，阿尔茨海默能够观察并记录患者的症状，却几乎没有有效的方法阻止疾病进展。此后的大半个世纪，主要依靠护理和支持性治疗帮助患者。

20世纪后期，随着神经递质研究的发展，科学家发现，阿尔茨海默病患者脑内与记忆和学习有关

的胆碱能神经传递系统存在明显损害。1993年，他克林成为美国食品药品监督管理局批准的第一个专门用于改善阿尔茨海默病认知症状的药物。随后，多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏相继进入临床应用。2003年，美金刚在美国获批，用于治疗中重度阿尔茨海默病。这些药物能够在部分患者中改善或暂时稳定认知、行为及日常生活功能，但总体疗效有限，也不能从根本上阻止疾病的神经退行性过程。

因此，研究者逐渐将希望寄托于能够改变疾病病理过程的治疗方法。淀粉样蛋白成为最重要的治疗靶点之一。1999年，动物实验显示，针对淀粉样蛋白的免疫干预能够减少实验动物脑内的斑块沉积。但主动免疫治疗的临床试验因部分受试者出现严重炎症性不良反应而中止。此后，多种试图抑制淀粉样蛋白产生、促进其清除或阻止其聚集的药物，在临床试验中未能取得预期疗效。

直到2021年，美国食品药品监督管理局加速批准抗淀粉样蛋白单克隆抗体阿杜卡奴单抗，成为阿尔茨海默病治疗史上一个备受争议的事件。虽然它能够减少脑内淀粉样蛋白沉积，但临床获益证据存在重大争议。2023年，仑卡奈单抗获得美国食品药品监督管理局批准。2024年，多奈单抗也获批准。这两种药物标志着阿尔茨海默病治疗进入新的阶段。它们不再只是针对记忆障碍的症状进行干预，而是试图通过清除脑内异常淀粉样蛋白，延缓疾病进展，但并不能使已经丧失的记忆普遍恢复，也不能完全阻止认知功能继续下降。此外，治疗可能引起淀粉样蛋白相关影像异常，包括脑水肿和脑出血，可能发生严重甚至致命的不良后果。

因此，患者选择、脑影像监测、遗传风险评估以及医患共同决策，成为疾病治疗不可缺少的组成部分。总体上看，医学取得了重要进展，但距离真正治愈疾病仍有很长的路要走。

虽然淀粉样蛋白异常沉积和Tau蛋白病理是疾病的重要特征，但它们并不能解释所有患者的临床差异。近年来，研究者越来越重视神经炎症、脑内免疫反应、突触功能障碍、脑血管病变以及代谢异常等因素。特别是小胶质细胞等脑内免疫细胞的作用，已经成为重要研究方向。一些研究还发现，脑血管健康、糖尿病、高血压、血脂异常和其他全身性健康因素，与认知功能衰退存在密切联系。研究提示，阿尔茨海默病的发生与进展不能仅用某一种异常蛋白的持续沉积来解释；除β-淀粉样蛋白和Tau蛋白病理外，还涉及神经元与胶质细胞反应、免疫炎症、神经血管功能障碍，以及衰老相关的细胞与代谢变化之间的复杂相互作用。这反映了医学认识的一次重要转变：从寻找单一病因和单一治疗靶点，逐渐走向对复杂疾病网络的系统理解。

5 从治疗走向综合预防

阿尔茨海默病研究表明，失智症并非正常衰老的必然结果，风险也不完全由年龄和遗传决定。2024年《柳叶刀》失智症委员会提出14项可改变的风险因素，涵盖教育不足、听力与视力损失、高血压、低密度脂蛋白胆固醇、吸烟、肥胖、糖尿病、抑郁、缺乏运动、社会孤立、空气污染等。这意味着认知健康的维护应从儿童期、青年期和中年期开始：良好的教育、心血管健康、适度运动、社会参与，以及对听力和视力障碍的及时干预，都可能促进脑健康。防治重心由此从等待疾病出现后的治疗，转向贯穿生命历程的风险管理与健康促进。

与此同时，更大的挑战是在老龄化社会中我们如何与疾病共处。世界卫生组织资料显示，2021年全球约有5700万失智症患者，每年新增近1000万例，其中阿尔茨海默病是最常见的类型，占所有痴呆病例的60%~70%。2019年全球经济成本达1.3万亿美元，约半数来自家庭等非正式照护。

疾病始于忘记约会、找不到钥匙，继而丧失管理财务、服药和外出的能力，晚期连进食、穿衣、行走都需要协助，照护可持续十余年。照护者要面对患者的睡眠障碍、情绪变化和安全风险，承

受心理压力和经济压力，有人被迫退出劳动市场，约70%的照护时间由女性承担。可见，这一疾病牵涉性别分工、家庭结构与社会保障；在家庭规模缩小、独居老人增多的背景下，若仍视长期照护为家庭内部事务，患者与照护者将共同陷入困境。

因此，防治必须从医学治疗走向社会治理。2017年世界卫生大会通过的《公共卫生领域应对痴呆全球行动计划（2017—2025年）》，已将失智症列为公共卫生优先事项，这意味着它不再只是神经科医生面对的临床问题。面对老龄化社会的到来，需要将认知健康纳入全生命周期公共卫生服务；建立社区早期识别与专科诊治相衔接的分层体系；发展日间照护、居家支持、喘息服务等长期照护，并保障照护者的身心健康与经济安全；建设失智症友好型社区；在血液检测、PET影像和抗淀粉样蛋白治疗等新技术面前，兼顾创新、成本与公平可及，避免扩大地区和收入群体间的差距。目标不是单纯延长生命，而是延长患者自主生活、参与社会的健康生命。

这一疾病还触及人们对自我、记忆与尊严的理解。1901年，患者说出“我失去了自己”，但失去记忆并不等于失去人格与尊严。人的价值不取决于记忆、语言或独立生活能力，患者对熟悉的声音和触摸仍有反应，仍有情感需要和受尊重的权利。

因此，现代照护强调以人为中心。医学治疗关注疾病，照护则必须关注患病的人，不能只看量表分数或生物标志物，而要了解患者的生活史，以及他们真正在意的目标，如继续与家人生活，或在早期自主安排未来的照护。决策能力的判断、早期意愿的延续，以及无症状风险告知对心理、保险和就业的影响，也要求更严格地保护知情同意、自主权与隐私。

回顾120年发展历程，医学进步包含知识、技术与社会三个层次。若新药只惠及少数富裕者，若忽视照护者的劳动与健康，进步便是不完整的。衡量防治成就，不能只看新药与研究经费，更要看生活质量、照护可及性、家庭负担与社会包容度。疾病不仅发生在人体之中，也发生在个人与家庭、医学与社会的关系之中。我们要思考：当一个人逐渐失去记忆，我们能否建立一个不会忘记他的社会？

（作者系北京大学教授）

《中国科学报》(2026-10-30 第4版 文化)
作者：张大庆 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发