

- 临床流行病学 -

# 阿尔茨海默病与家族史病例对照研究

姚佳红 李辉 张振馨

**【摘要】** 目的 探讨家族史和阿尔茨海默病(AD)的关系。方法 采用以人群为基础的病例对照研究设计,病例组为 127 例临床诊断为 AD 的病例,并以 1:2 配对,以年龄、性别、受教育程度为匹配条件的 254 名非痴呆者作为对照,通过单因素分析和条件 logistic 回归分析,估计 AD 与家族史之间的联系强度。结果 一级亲属有痴呆病史或重性精神病史者,患 AD 危险性显著高于对照人群(OR 值分别为 6.25 和 8.33,  $P < 0.01$ )。调整混杂因子的影响后,一级亲属的痴呆家族史和 AD 的发生仍有显著联系(调整后  $OR = 2.07$ ,  $P = 0.018$ )。结论 AD 可能存在家族史聚集性。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;家族史;病例对照研究

**A case-control study on family history of Alzheimer's disease** YAO Jiahong\*, LI Hui, ZHANG Zhenxin.\*  
Department of Epidemiology, Institute of Basic Medical Sciences, CAMS & PUMC, Beijing 100005, China

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between Alzheimer's disease and its family history of the patients. **Methods** Stratified analyses and logistic regression analysis were used to examine the association between Alzheimer's disease and its family history exposure in 127 cases and 254 matched controls from a population-based case-control study. **Results** The risk of Alzheimer's disease was significantly higher in those who had at least one first-degree relative with dementia or major psychosis as compared to those who had no dementia or major relatives with psychosis ( $OR = 6.25; 8.33$ ). Adjusted for age and level of education, family history of dementia was still associated with Alzheimer's disease positively ( $OR = 2.07$ ). **Conclusion** This study provides evidence that familial aggregation of Alzheimer's disease might exist among people living Beijing.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Family history; Case-control study

从 20 世纪 80 年代初开始,中国的人口结构发生了变化。随着寿命延长,老年人口比例逐年增加,老年痴呆成为主要的公共卫生问题。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆中最常见的一种类型。AD 的病因还不清楚,部分学者认为此病有家族聚集性,为此我们进行了一项对北京社区老年人口的流行病学调查,并通过病例对照研究,分析家族史与 AD 的关系,期望找到 AD 的遗传流行病学证据。

## 对象与方法

### 一、病例和对照的来源

病例和对照来源于张振馨等<sup>[1]</sup>对北京市年龄在 55 岁及以上居民老年痴呆的流行病学调查人群。

1. 调查对象:凡年龄在 55 岁及以上北京市居民并符合下列条件者作为调查对象:①在调查地有常住户口,调查时居住在调查地或本市敬老院但外出不满 1 个月者;②在调查地无常住户口,但调查时居住在该地有常住户口的亲友家已满 1 个月者。

2. 抽样方法:采用分层多级整群抽样方法确定调查对象。从北京市 4 个中心市区、8 个郊区和 6 个郊县中,随机抽取 1 个中心市区(东城区)、2 个郊区(海淀和通州区)和 1 个郊县(顺义县)作为一级抽样簇群。再进一步从中随机抽取 12 个居委会和 17 个村委会作为二级抽样簇群,然后按派出所人口登记册逐户抄录上述最后抽样单位中全部 55 岁及以上符合入选条件的居民,共 5 743 人作为 AD 患病调查的对象。

### 二、病例和对照的定义

1. 病例:诊断过程包括病史采集、以神经系统为主的体格检查、精神检查、日常生活功能量表(ADL)和 Pifer 社会功能量表(POD)评定,一组神经心理测验:简易智能状态检查(MMSE)、Fuld 物体记忆测验

作者单位:100005 北京,中国医学科学院基础研究所中国协和医科大学基础医学院流行病学教研室(姚佳红、李辉);中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院神经内科(张振馨)

通信作者:李辉

(FOM) 言语流畅性测验 (RVR) 数字广度测验 (DS) 和积木测验 (COISC-BD) 等。对疑有痴呆者, 还作了头颅 CT 及由美国 ADRC 推荐的整套实验室检查, 包括: 血常规、血液生化、甲状腺素、 $B_{12}$  叶酸等。纳入条件: ①符合 AD 的 NINCDS/ADRDA 诊断标准; ②病人经 1 年以上随访; ③有可靠知情人提供信息。

2. 对照 按 1:2 比例配对, 来源于流行病学调查人群。纳入条件: ①无严重脑血管疾病及其他中枢神经系统疾病; ②与病人同年龄 ( $\pm 3$  岁) 同性别、同受教育程度; ③MMSE 分值较高者 (超过人群第 75 百分位数); ④有可靠知情人提供信息。

### 三、家族史调查

痴呆家族史的调查, 采用标准痴呆问卷<sup>[2]</sup> 调查 AD 先证者和对照的一级亲属有无痴呆病史。通过知情人 (病例和对照本人或他们的配偶、子女、同胞及邻居) 询问有关一级亲属记忆、语言表达、日常生活能力、高血压史、中风史、头部外伤史、抑郁及其他精神症状等情况。经采用标准痴呆问卷调查, 如果其一级亲属有 1 年以上的进行性记忆力下降及合并一项认知功能减退, 则确认该病例或对照痴呆家族史为阳性。精神病、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和 Down 症家族史, 经调查员查阅以往病历并向知情人搜集有关病史资料综合判断。

### 四、调查方法

调查员由北京协和医院、北京市第六医院的神经和精神科住院医师、研究生、主治医师和教授等组成。调查员经统一培训 5 d 和预试验后, 采用统一调查表和标准化调查用语, 通过入户调查, 对受访者进行中文版 MMSE 的测试。同时调查每个受访者一般人口资料和家族史, 并给予体格检查。

### 五、统计分析

应用 Foxpro 软件建立数据库, 并用 Epi、SAS 软件进行统计分析 (用 Mantel-Haenzel 方法进行单因素分析, 用 logistic 多元回归模型进行多因素分析)。

## 结 果

### 一、调查人群的一般资料

按照病例对照的纳入标准, 共入组 AD 病例 127 例, 男性 47 例, 女性 80 例; 平均年龄 78.5 岁 (55 ~ 95 岁), 受教育程度分三级: 初中或以上者 25 例、小学 28 例、文盲 74 例; 痴呆程度按 GDS 分级: 4 ~ 4.5 级 53 例, 5 ~ 5.5 级 37 例, 6 ~ 6.5 级 27 例, 7 级 10 例; 有 15 例 AD 病人的一级亲属患痴呆, 其中 2 例 AD 病人

家中有 2 个一级亲属患痴呆。15 例家族史阳性的 AD 患者中, 男性 7 例, 女性 8 例; 年龄最小 63 岁, 最大 90 岁, 平均 78 岁。痴呆家族史阳性的 AD 患者有城市居民 8 例, 农村 7 例, 但文化程度偏低, 文盲 4 例, 小学 7 例, 初中以上仅 4 例。

### 二、AD 与家族史关系的分析

1. 单因素分析结果见表 1。结果显示, AD 与痴呆家族史和重性精神病家族史的联系强度指标 OR 值为 6.25 ( $P = 0.001$ ) 和 8.28 ( $P = 0.004$ )。提示一级亲属有痴呆病史或重性精神病家族史者患 AD 的危险性显著高于对照人群。本研究病例组和对照组的同胞和子女中均未发现 Down 症病例; 也未发现 PD 与 AD 发生之间存在统计学上显著关联的证据 ( $OR = 3.00, P = 0.802$ )。

表 1 AD 病例及对照的一级亲属家族史单因素分析结果

一级亲属家族史	OR (95% CI)	$\chi^2_{MH}$	P 值
痴呆家族史	6.25 (2.01 ~ 19.41)	11.18	0.001
精神病家族史	8.33 (2.06 ~ 33.68)	8.82	0.004
帕金森病家族史	3.00 (0.13 ~ 31.98)	0.06	0.802

2. 多因素分析结果见表 2。条件 logistic 多元回归分析结果显示, 在排除了其他变量 (混杂因子) 的影响后, 痴呆家族史与 AD 的发病仍有显著关联 ( $OR = 2.07, P = 0.019$ ); 而一级亲属重性精神病家族史与 AD 的关联无统计学显著性 ( $OR = 1.96, P = 0.070$ )。

表 2 家族史与 AD 关联的条件 logistic 多元回归分析

变量	$\beta$	$s_e$	OR 值	P 值
痴呆家族史	0.73	0.31	2.07	0.018
精神病家族史	0.67	0.37	1.96	0.070
帕金森病家族史	0.14	1.04	1.15	0.894

## 讨 论

本项调查人群是严格按随机原则, 通过分层多级整群抽样获得的随机样本, 病例和对照来源于北京不同经济、地理条件的远近县、远近郊区和中心市区, 有较好的代表性。家族史调查采用标准痴呆问卷<sup>[2]</sup> 较好地控制了信息偏倚。由于被调查者的一级亲属有些已经去世, 有些居住在外地, 大部分一级亲属未经过痴呆的临床诊断, 家族史来源于被调查者关系密切的知情人, 因此所获结果与真实情况可能存在一定的偏倚, 联系的强度被过低估计的可能性较大。

欧洲痴呆研究组 (EURODEM group) 对美国、澳

大利亚、芬兰、意大利、日本等地的 11 项 AD 病例对照研究进行了再分析<sup>3]</sup>。结果表明,痴呆家族史是 AD 最密切、最稳定的相关因素(OR = 3.5, 95% CI : 2.6 ~ 4.6)。国内沈渔 等<sup>4]</sup>以医院为基础的病例对照设计,经单因素和 logistic 回归的多因素分析,结果显示 AD 与一级亲属的阳性痴呆家族史及精神病家族史显著相关(OR = 4.34 和 3.67),我们在增大调查样本,并且包括了城乡人口的人群为基础的病例对照研究,同样发现痴呆家族史和 AD 的发生有显著联系(OR = 2.07),表明北京地区人群中 AD 的发生也有家族聚集现象。

参 考 文 献

1 张振馨,洪霞,李辉,等.北京城乡 55 岁或以上居民简易智能状态

检查(MMSE)测试结果的分布特征.中华神经科杂志,1999,32: 149-153.  
 2 Silverman JM, Breitner JC, Mohs RC, et al. Reliability of the family history method in genetic studies of Alzheimer's disease and related dementias. Am J Psychiatry, 1986, 143:1279-1282.  
 3 Van Duijn CM, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. Neuroepidemiology, 1992, 11(suppl 1): s106-s113.  
 4 沈渔,李永彤,李格,等. Alzheimer 性痴呆危险因素的病例对照研究.中华神经精神科杂志,1992,25:284-287.

(收稿日期:2001-05-24)

(本文编辑:尹廉)

· 短篇报道 ·

肿瘤坏死因子与儿童支气管哮喘的关系

朱银燕 方妍彤

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,多种免疫细胞和炎症细胞及多种细胞因子参与其发病过程。肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )作为一种重要的炎性介质,在哮喘的发病过程中起着重要的作用。我们检测了 51 例哮喘患儿在哮喘发作期和缓解期血清 TNF- $\alpha$  水平,探讨 TNF- $\alpha$  在小儿哮喘发病机理中的作用。

1. 对象与方法 哮喘组 51 例均为 1999 年 10 月至 2000 年 11 月在我院儿科住院患儿,其中哮喘急性发作 31 例为哮喘组,年龄 1 ~ 14 岁,其中男性 18 例,女性 13 例,未经糖皮质激素治疗而缓解者 20 例为缓解组,年龄 1 ~ 8 岁,其中男性 14 例,女性 6 例。各组哮喘诊断符合 1998 年全国儿科哮喘防治协作组标准。以 20 例 3 ~ 14 岁的正常健康儿童为对照组。采血前一周内未服用糖皮质激素及硝酸盐制剂治疗,无心、肝、肾等感染性免疫性疾病。各组均于清晨空腹抽静脉血,分离血清,其中哮喘组在入院 24 h 内提供血样。血浆置于冰箱内储存,于 2 周内测定 TNF- $\alpha$ 。TNF- $\alpha$  测定采用放射免疫分析法,试剂由北京北方生物制品研究所提供,操作步骤严格按照说明书进行。

2. 结果与分析 :血清 TNF- $\alpha$  含量 :哮喘组(49.84  $\pm$

10.17) ng/L、缓解组(37.80  $\pm$  10.93) ng/L、对照组(10.10  $\pm$  1.10) ng/L。其中哮喘组  $t = 3.12, P < 0.01$  缓解组  $t = 2.64, P < 0.05$ 。结果表明,患儿血清 TNF- $\alpha$  水平与哮喘的发病有着密切的相关性。因为哮喘是一种慢性气道炎症性疾病,其发病与多种免疫细胞和炎症细胞及多种细胞因子的参与有关。哮喘时各种过敏原使肺巨噬细胞活化,释放 TNF- $\alpha$  等一系列炎性介质。TNF- $\alpha$  是导致血管炎症损伤和炎性细胞浸润的主要因素,它通过作用于血管内皮细胞,增加内皮细胞粘附分子如细胞间粘附分子(ICAM)-1、血管细胞粘附分子(VCAM)-1 表达,诱导血小板活化因子及白细胞介素 1、8 的释放,促进炎症细胞粘附、游走、浸润及中性粒细胞脱颗粒,引起组织损伤;TNF- $\alpha$  还可刺激前列腺素、白三烯等过敏毒素合成,增加血管壁的通透性,加剧炎症反应。TNF- $\alpha$  除本身所具有的炎性介质作用外,同时也作为各种细胞因子的启动剂而参与哮喘的整个发病过程。本文结果显示哮喘患儿在缓解期 TNF- $\alpha$  水平仍然偏高,则提示在哮喘的缓解期有必要继续维持相应的治疗。而随着进一步探明 TNF- $\alpha$  与哮喘发病的关系及其所起的作用,也为临床通过拮抗 TNF- $\alpha$  来治疗哮喘提供了一种新的思路。

(收稿日期:2001-09-19)

(本文编辑:张林东)

作者单位 310015 杭州市第二医院儿科