

# 我国老年人认知异常影响因素及其交互作用病例对照研究

王璇<sup>1</sup> 王志会<sup>2</sup> 齐士格<sup>2</sup> 张梅<sup>1</sup> 张笑<sup>1</sup> 关云琦<sup>1</sup> 胡彩虹<sup>1</sup> 王丽敏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心慢病危险因素监测室, 北京 100050; <sup>2</sup>中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心老年健康室, 北京 100050

通信作者:王丽敏, Email:wanglimin@ncncd.chinacdc.cn

**【摘要】** 目的 探讨载脂蛋白E(ApoE)基因型、睡眠问题、嗅觉问题、长期便秘及其交互作用对 $\geq 60$ 岁老年人认知异常的影响。方法 调查对象来自老年期重点疾病预防和干预项目试点调查,采用简易精神状态检查量表进行认知功能评定筛查出的1 300名认知功能异常者作为病例组,以该人群中非认知异常者作为对照组,按照年龄、性别和地区进行1:2匹配。最后,经数据清理共1 167对病例对照组进入研究。采用 $\chi^2$ 检验和条件logistic模型进行相应的单因素分析、多因素分析及交互作用分析。结果 分析均调整了职业、饮茶、邻里交往、社会活动、身体锻炼、读书看报、打牌玩麻将、记忆变化、高血压、糖尿病、脑卒中,结果发现ApoE- $\epsilon 4$ 基因型、睡眠问题、嗅觉问题、长期便秘是老年人认知异常的独立危险因素(OR值分别为1.44、1.65、2.26、2.13,  $P < 0.001$ ), ApoE基因型与嗅觉问题对认知异常的相加交互作用有统计学意义 [ $AP = 0.45$  (95%CI: 0.13 ~ 0.77),  $S = 2.37$  (95%CI: 1.08 ~ 5.24)]。本研究模型未发现其他因素间的交互作用有统计学意义。结论 ApoE基因型、睡眠问题、嗅觉问题、长期便秘是 $\geq 60$ 岁老年人认知异常的危险因素。ApoE基因型与嗅觉变化对 $\geq 60$ 岁老年人认知异常的影响存在协同交互作用。

**【关键词】** 认知异常; 载脂蛋白E; 病例对照研究; 嗅觉问题

基金项目:财政部重大公共卫生专项(131091106000150003)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200105-00010

## Risk factors and their interaction on cognitive impairment in the elderly in China: case-control study

Wang Xuan<sup>1</sup>, Wang Zhihui<sup>2</sup>, Qi Shige<sup>2</sup>, Zhang Mei<sup>1</sup>, Zhang Xiao<sup>1</sup>, Guan Yunqi<sup>1</sup>, Hu Caihong<sup>1</sup>, Wang Limin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Non-communicable Disease Risk Factor Surveillance, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; <sup>2</sup>Division of Elderly Health, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China

Corresponding author: Wang Limin, Email: wanglimin@ncncd.chinacdc.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the association of apolipoprotein E (ApoE) genotype, sleep problem, olfaction problems, chronic constipation and their interactions on cognitive impairment in the elderly aged 60 and above. **Methods** A stratified multi-stage cluster sampling was used in 6 provinces (autonomous administrative regions and municipalities) to select the sample. 1 300 cases with cognitive impairment and 2 600 controls without cognitive impairment were recruited and matched according to their age, gender and resident area in a 1 : 2 case-control study. A total of 3 501 people were included after data cleaning. Chi-square test and conditional logistic regression model were used for univariate analysis, multivariate analysis and interaction analysis. **Results** ApoE carrying  $\epsilon 4$  genotypes, sleep problems, smell disorders, constipation is independent risk factors of cognitive impairment in the elderly (OR=1.44, 1.65, 2.26, 2.13,  $P < 0.001$ ). The additive interaction between ApoE genotype and olfaction change was statistically significant [ $AP = 0.45$  (95%CI: 0.13-0.77),  $S = 2.37$  (95%CI: 1.08-5.24)]. The interaction between other factors with cognitive impairment was not found to be statistically significant. The above results were adjusted for occupation, tea drinking, neighborhood interaction, social activities, physical exercise, reading books and newspapers, playing cards and mahjong, memory changes and hypertension, diabetes, stroke. **Conclusions** ApoE

genotype, sleep problems, olfaction problems, and chronic constipation are risk factors for cognitive impairment in people 60 and older. There is a synergistic interaction effect between ApoE genotype and olfaction problems on cognitive impairment in the elderly over 60 years old.

**【Key words】** Cognition impairment; Apolipoprotein E; Case-control studies; Dysosmia

**Fund program:** Major Programs of Public Health of the Ministry of Finance (131091106000150003)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20200105-00010

2015 年世界阿尔兹海默症报告估计, 中国有 950 多万痴呆患者, 占全球痴呆患者总数的 20%, 预计 2030 年将超过 1 600 万<sup>[1]</sup>。开展普遍有效的早期筛查措施, 提高早期诊断率和加强疾病的规范管理, 是目前世界各国所关注的痴呆防控策略。认知异常作为痴呆前期的表现, 对其影响因素的研究是痴呆防控所不可或缺的。在流行病学研究中, 当  $\geq 2$  个危险因素对疾病的联合作用不同于它们独立作用的累积时即表明因素之间具有交互作用。生物学交互作用的评估由于其实际的生物学及临床意义而受到重视, 但其评估主要依靠统计学交互作用<sup>[2]</sup>。统计学交互作用评估主要基于相乘交互作用和相加交互作用, 后者更具有生物学和公共卫生学意义<sup>[3]</sup>。本研究运用简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 对老年人的认知状态进行测量<sup>[4]</sup>, 探讨其影响因素及因素间的交互作用。

## 对象与方法

1. 研究对象及选取方法: 本研究调查对象来自 2015 年老年期重点疾病预防和干预项目。该项目综合我国老龄化程度以及地域分布的平衡性, 在全国选择北京市、上海市、湖北省、四川省、云南省、广西壮族自治区作为项目调查地区, 采用多阶段分层整群随机抽样方法对  $\geq 60$  岁常住居民进行抽样。为进一步研究载脂蛋白 E (ApoE) 对老年人健康的影响, 在此基础上嵌套了病例对照研究, 并对进入研究者进行 ApoE 基因型检测。该病例对照研究将基线认知异常的 1 300 人作为病例组, 1 : 2 匹配 2 600 名认知正常者作为对照组, 共 3 900 人进入病例对照研究, 经过数据清理剔除组别不完整、关键变量缺失者, 纳入本研究样本量为 3 501 人 (1 167 对)。

病例组选取原则: 认知异常的判断参考张明园<sup>[5]</sup>的判断标准: 按文化程度划分, MMSE 得分文盲组  $\leq 17$  分, 小学组  $\leq 20$  分, 初中及以上组  $\leq 24$  分, 判断为认知异常。

对照组选取原则: MMSE 量表得分文盲组  $> 17$  分, 小学组  $> 20$  分, 初中及以上组  $> 24$  分者判断为非认知异常。匹配条件: 性别相同, 年龄  $\pm 2$  岁; 居住同一乡镇 (街道), 无严重躯体疾病者。每名认知异常

者按以上标准匹配 2 名对照。

该项目通过了中国 CDC 慢性非传染性疾病预防控制中心伦理审查委员会审查 (批号: 201620), 所有调查对象在调查之前均签署了知情同意书。

## 2. 调查内容与方法:

(1) 调查内容: ① 问卷调查: 经过统一培训的调查员采用面对面询问, 平板电脑 (PAD) 同步录入的调查方式, 采集基本人口学信息、日常生活习惯、慢性病患者、其他主要健康问题 (睡眠问题、嗅觉问题、长期便秘)、MMSE 量表的相关信息。② 实验室检测: 将现场采集的研究对象的空腹静脉血离心分装后低温运送到实验室, 用德国 QIAGEN 公司提供的血液基因组提取试剂盒 (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Cat No./ID: 51106) 从外周血中提取 DNA, 然后通过 PCR 扩增和 Sanger 测序对 ApoE 的两个多态位点 (rs429358 和 rs7412) 进行基因分型。

(2) 指标及定义: ① 睡眠问题: 指不容易入睡或容易醒或睡觉时四肢乱动; 嗅觉问题: 指闻味比较困难或经常闻错味道; 长期便秘: 指经常性便秘太少 (超过 2 日 1 次), 或排便困难、粪便干结且量少。ApoE 基因型未携带  $\epsilon 4$  者: 指 ApoE 基因型为 ApoE- $\epsilon 2\epsilon 2$  或 ApoE- $\epsilon 3\epsilon 3$  或 ApoE- $\epsilon 2\epsilon 3$  者; 携带  $\epsilon 4$  者: 指基因型为 ApoE- $\epsilon 2\epsilon 4$  或 ApoE- $\epsilon 3\epsilon 4$  或 ApoE- $\epsilon 4\epsilon 4$  者。② 相对超额危险度 (relative excess risk due to interaction, RERI), 归因比 (attributable proportion due to interaction, AP) 和交互作用指数 (the synergy index, S) 是评价流行病学研究中暴露因素间及暴露因素与基因间相加交互作用的 3 项指标。RERI 值反映归因相加交互作用引起的相对危险度, 当 RERI 的 95%CI 不包括 0 时, 即为有统计学意义。AP 值反映在两因素同时存在时, 它们的总效应中, 归因于交互效应的部分所占的比例, 其 95%CI 不包括 0 时, 即为有统计学意义。S 值反映的是两因素同时存在的效应与两因素独立效应和的比值, 其 95%CI 不包括 1, 即为有统计学意义<sup>[2,6]</sup>。

3. 质量控制: 为保证监测结果真实可靠, 建立了国家、省和监测点三级的质量控制体系, 在调查的前、中 and 后期对各个环节进行实施, 包括调查方案及问卷、预调查、调查工具、人员培训、现场调查、实验

室检测、数据处理与管理等环节均设置相应的质控方法和指标。其中项目培训采用统一培训方案,由国家级培训省级师资,省级再培训现场调查人员,并严格考核,一次合格率达到 90%,二次合格率达到 100%。基因检测交由北京医院老年健康研究所完成,质量控制贯穿整个检测过程。

4. 统计学分析:数据使用 SAS 9.4 软件进行统计分析。分类变量用 proc freq 过程计算构成比和进行单因素分析,描述研究对象的一般特征。研究设计为病例对照研究,反应变量认知异常为二分类变量,因此多因素分析采用条件 logistic 模型,用 proc logistic 过程计算 OR 值及 95%CI、相乘交互作用、相加交互作用协方差矩阵。单因素与多因素分析检验水准  $\alpha=0.05$ ,相乘交互作用检验水准  $\alpha=0.1$ 。采用 Excel 软件计算相加交互作用的评价指标 RERI、AP、S 值及其 95%CI<sup>[7]</sup>。

结 果

1. 一般情况:研究共纳入 3 501 人,其中病例组 1 167 人,对照组 2 334 人。病例组与对照组年龄、性别、城乡分布均衡( $P>0.05$ )。ApoE 基因型未携带  $\epsilon 4$  者在病例组和对照组分别占 77.29%、81.66%,携带  $\epsilon 4$  者分别占 22.71%、18.34%;有睡眠问题者在病例组和对照组分别占 45.93%、30.17%;有嗅觉问题者在病例组和对照组分别占 19.02%、7.69%;长期便秘者在病例组和对照组分别占 25.96%、11.73%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

2. 多因素分析与相乘交互作用:模型 1 为未纳入相乘交互作用的条件 logistic 回归多因素分析结果,结果显示老年人 ApoE 基因型携带  $\epsilon 4$  者发生认知异常的风险是未携带  $\epsilon 4$  者的 1.44 倍( $P=0.002 6$ );有睡眠问题者是睡眠正常者发生认知异常风险的 1.65 倍( $P<0.000 1$ );有嗅觉问题者认知异常的风险是嗅觉正常者的 2.26 倍( $P<0.000 1$ );有长期便秘者认知异常的风险是无便秘者的 2.13 倍( $P<0.000 1$ )。模型 2~7 为模型 1 基础上分别加入 ApoE 基因型、睡眠问题、嗅觉问题、长期便秘 4 种因素两两相乘的交互作用,结果发现 ApoE 基因型与嗅觉问题的相乘交互作用有边缘统计学意义( $P=0.107 7$ ),其他因素之间未发现具有统计学意义的相乘交互作用( $P>0.1$ )。见表 2。

3. 多因素分析组合变量与相加交互作用:有嗅觉问题且携带 ApoE- $\epsilon 4$  的老年人认知异常的风险是嗅觉正常且不携带 ApoE- $\epsilon 4$  者的 4.44 倍( $P<0.05$ ),ApoE 基因型与嗅觉问题的相加交互作用有统计学意义。ApoE 基因型与嗅觉问题对认知异常的发生风险具有交互作用,其协同危险度是两因素单独作

表 1 不同特征病例对照人群的分布及比较

因素	病例组(%)	对照组(%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄组(岁)			0.337 6	0.844 7
60~	387(33.16)	797(34.15)		
70~	517(44.30)	1 019(43.66)		
$\geq 80$	263(22.54)	518(22.19)		
性别			0	1
男	379(32.48)	758(32.48)		
女	788(67.52)	1 576(67.52)		
城乡			0	1
城市	499(42.76)	998(42.76)		
农村	668(57.24)	1 336(57.24)		
ApoE 基因型			9.359 1	0.002 2
不携带 $\epsilon 4$	902(77.29)	1 906(81.66)		
携带 $\epsilon 4$	265(22.71)	428(18.34)		
睡眠问题			84.403 5	<0.000 1
无	631(54.07)	1 625(69.83)		
有	536(45.93)	702(30.17)		
嗅觉问题			98.217 6	<0.000 1
无	945(80.98)	2 148(92.31)		
有	222(19.02)	179(7.69)		
长期便秘			114.346 9	<0.000 1
无	864(74.04)	2 054(88.27)		
有	303(25.96)	273(11.73)		
合计	1 167(33.33)	2 334(66.67)	-	-

表 2 条件 logistic 回归多因素分析及相乘交互作用分析(OR 值)

因素	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4	模型 5	模型 6	模型 7
主效应项							
ApoE(携带 $\epsilon 4$ )	1.44 <sup>a</sup>	1.49 <sup>a</sup>	1.36 <sup>a</sup>	1.43 <sup>a</sup>	1.44 <sup>a</sup>	1.44 <sup>a</sup>	1.44 <sup>a</sup>
有睡眠问题	1.65 <sup>a</sup>	1.68 <sup>a</sup>	1.65 <sup>a</sup>	1.65 <sup>a</sup>	1.62 <sup>a</sup>	1.71 <sup>a</sup>	1.65 <sup>a</sup>
有嗅觉问题	2.26 <sup>a</sup>	2.26 <sup>a</sup>	2.05 <sup>a</sup>	2.26 <sup>a</sup>	2.14 <sup>a</sup>	2.26 <sup>a</sup>	2.32 <sup>a</sup>
长期便秘	2.13 <sup>a</sup>	2.13 <sup>a</sup>	2.13 <sup>a</sup>	2.11 <sup>a</sup>	2.14 <sup>a</sup>	2.33 <sup>a</sup>	2.17 <sup>a</sup>
交互作用项							
ApoE×睡眠问题	-	0.918	-	-	-	-	-
P 值	-	0.690 4	-	-	-	-	-
ApoE×嗅觉问题	-	-	1.658	-	-	-	-
P 值	-	-	0.107 7	-	-	-	-
ApoE×长期便秘	-	-	-	1.052	-	-	-
P 值	-	-	-	0.846 6	-	-	-
睡眠问题×嗅觉问题	-	-	-	-	1.112	-	-
P 值	-	-	-	-	0.670 9	-	-
睡眠问题×长期便秘	-	-	-	-	-	0.827	-
P 值	-	-	-	-	-	0.376 1	-
嗅觉问题×长期便秘	-	-	-	-	-	-	0.889
P 值	-	-	-	-	-	-	0.689 1

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ ;模型均调整了职业、饮茶、邻里交往、社会活动、身体锻炼、读书看报、打牌玩麻将、高血压、糖尿病、脑卒中、记忆变化

用之和的 2.37 倍,全部病例中归因于 ApoE 和嗅觉问题的交互作用所引起的病例占 45%。老年认知异常者 ApoE 基因型与嗅觉问题不同暴露情况的相对危险度见图 1。其他因素之间未发现具有统计学意义的相加交互作用。见表 3。

### 讨 论

本研究发现 ApoE 基因型、睡眠问题、嗅觉问题、长期便秘是 ≥60 岁老年人认知异常的独立影响因素, ApoE 基因型与嗅觉问题具有边缘相乘交互作用及显著正向相加交互作用,未发现其他因素间的交互作用有统计学意义。

本研究中, ApoE 基因型是 ≥60 岁老年人认知异常的独立影响因素,与国内外大量研究认为的 ApoE-ε4 与阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD)、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、认知异常有关结果相符<sup>[8-13]</sup>。也有研究报道,

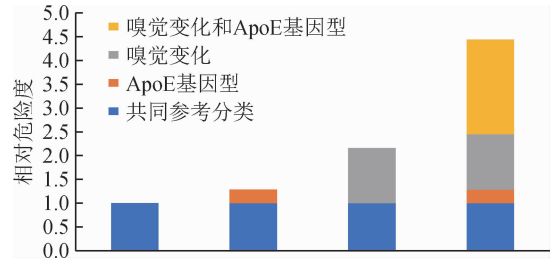


图1 老年人认知异常不同暴露情况的相对危险度分布

ApoE-ε4 携带者的执行功能和语言流畅性下降更快<sup>[14]</sup>, ApoE-ε2ε4 者相比 ApoE-ε3ε3 者轻度认知障碍的发生风险更高<sup>[15]</sup>, 40% ~ 65% 的 AD 患者携带 ≥ 1 个 ApoE-ε4 等位基因, ApoE-ε4 纯合子携带者发生 AD 的风险比未携带者高 20 倍,但是有些 ApoE-ε4 纯合子携带者却从未患 AD<sup>[16]</sup>。故 ApoE 基因型与认知功能的深层关系有待进一步研究。

睡眠障碍是本研究人群中,影响老年人认知异常的另一个独立危险因素。对近年相关文献进行综

表3 不同变量组合条件 logistic 回归多因素分析及相加交互作用分析

变量组合	病例组 (%)	对照组 (%)	粗 OR 值	调整后 OR 值(95%CI)	RERI 值	AP 值	S 值
睡眠问题 ApoE 基因型					0.15(-0.65 ~ 0.94)	0.07(-0.27 ~ 0.40)	1.13(0.59 ~ 2.17)
无 未携带ε4	482(41.30)	1 324(56.90)	1.00	1.00			
无 携带ε4	149(12.77)	301(12.94)	1.36	1.39(1.07 ~ 1.80)			
有 未携带ε4	420(35.99)	576(24.75)	2.02	1.74(1.44 ~ 2.10)			
有 携带ε4	116(9.94)	126(5.41)	2.62	2.28(1.65 ~ 3.13)			
嗅觉问题 ApoE 基因型					1.99(-0.42 ~ 4.40)	0.45(0.13 ~ 0.77) <sup>a</sup>	2.37(1.08 ~ 5.24) <sup>a</sup>
无 未携带ε4	741(63.50)	1 752(75.29)	1.00	1.00			
无 携带ε4	204(17.48)	396(17.02)	1.25	1.29(1.04 ~ 1.60)			
有 未携带ε4	161(13.79)	148(6.36)	2.70	2.16(1.64 ~ 2.85)			
有 携带ε4	61(5.23)	31(1.33)	5.54	4.44(2.57 ~ 7.65)			
长期便秘 ApoE 基因型					0.58(-0.79 ~ 1.95)	0.19(-0.19 ~ 0.58)	1.41(0.68 ~ 2.94)
无 未携带ε4	674(57.75)	1 677(72.07)	1.00	1.00			
无 携带ε4	190(16.28)	377(16.20)	1.29	1.33(1.07 ~ 1.67)			
有 未携带ε4	228(19.54)	223(9.58)	2.52	2.10(1.65 ~ 2.66)			
有 携带ε4	75(6.43)	50(2.15)	3.74	3.01(1.96 ~ 4.63)			
嗅觉问题 睡眠问题					1.02(-0.30 ~ 2.34)	0.28(-0.01 ~ 0.58)	1.64(0.88 ~ 3.04)
无 无	547(46.87)	1 525(65.54)	1.00	1.00			
无 有	398(34.10)	623(26.77)	1.83	1.58(1.32 ~ 1.90)			
有 无	84(7.20)	100(4.30)	2.54	2.02(1.41 ~ 2.89)			
有 有	138(11.83)	79(3.39)	5.14	3.62(2.59 ~ 5.07)			
长期便秘 睡眠问题					0.48(-0.58 ~ 1.55)	0.15(-0.15 ~ 0.45)	1.28(0.75 ~ 2.19)
无 无	499(42.76)	1 465(62.95)	1.00	1.00			
无 有	365(31.28)	589(25.31)	1.88	1.65(1.36 ~ 2.00)			
有 无	132(11.31)	160(6.88)	2.45	2.07(1.55 ~ 2.78)			
有 有	171(14.65)	113(4.86)	4.44	3.21(2.38 ~ 4.32)			
长期便秘 嗅觉问题					0.39(-1.53 ~ 2.32)	0.10(-0.35 ~ 0.56)	1.16(0.58 ~ 2.32)
无 无	719(61.61)	1 907(81.95)	1.00	1.00			
无 有	145(12.42)	147(6.32)	2.82	2.35(1.76 ~ 3.12)			
有 无	226(19.37)	241(10.35)	2.50	2.12(1.68 ~ 2.67)			
有 有	77(6.60)	32(1.38)	6.59	3.86(2.41 ~ 6.18)			

注: <sup>a</sup>有统计学意义;模型均调整了职业、饮茶、邻里交往、社会活动、身体锻炼、读书看报、打牌玩麻将、高血压、糖尿病、脑卒中、记忆变化

述发现,大量证据支持睡眠与认知功能之间存在着相关性,睡眠受损可以导致不同领域认知水平的下降<sup>[17]</sup>。但韩国老年人睡眠研究则发现,调整混杂因素后,两者关联无统计学意义<sup>[18]</sup>。单独的某项睡眠问题,如不宁腿综合征,是否会影响认知功能水平的研究结论尚存在争议<sup>[19-20]</sup>。睡眠问题对认知异常的影响较为复杂,仍需要更进一步的研究。

本研究还发现,长期便秘和嗅觉问题也是老年人认知障碍的危险因素,与过往的研究结论基本一致<sup>[21]</sup>。但关于便秘对认知障碍影响的研究较少,二者关系有待进一步确认。而已有研究提出,嗅觉功能减退或可作为轻度认知功能障碍患者早期客观诊断的参考指标<sup>[22]</sup>,嗅觉功能磁共振成像结果能够客观评估MCI患者的嗅觉功能,结合神经学评分可作为诊断MCI的影像学指标<sup>[23]</sup>。

本研究结果显示,嗅觉问题与ApoE基因型对老年人认知异常的影响存在有统计学意义的交互作用,说明在不同的ApoE-ε4携带状态,是否存在嗅觉问题对认知异常的影响是不同的,即ApoE基因型与嗅觉问题对老年人认知异常的影响存在有生物学意义的协同交互作用。动物研究认为ApoE基因在小鼠嗅觉功能中扮演了重要的角色<sup>[24]</sup>。通过对有嗅觉和认知障碍的ApoE-ε4携带者进行跨模式识别记忆试验和相关电位的客观电生理测量发现,跨模式EPR认知记忆研究可以区分ApoE-ε4携带者和非携带者的神经认知改变,且有助于辨认会发展为AD的表现型<sup>[25]</sup>。也有研究结果为嗅觉-认知-ApoE的中枢神经系统起源假说提供了更充分的支持<sup>[26]</sup>。由此可见,ApoE基因型与嗅觉功能、认知状态之间有着密不可分的关系。基因的多态性会使同样环境下的个体产生不同的反应,不同环境因素也可影响基因表达及其功能。针对内因,提出相应的外因干预措施,比单纯地被动治疗疾病更具深远意义,也符合当前国家的重大需求<sup>[27]</sup>。

王志会等<sup>[28]</sup>利用第三次中国慢性病及其危险因素监测调查数据,分析了我国老年人群慢性便秘、睡眠障碍及嗅觉异常状况,结果显示≥60岁老年人自报便秘患病率为5.06%,自报睡眠障碍患病率14.19%,自报嗅觉异常患病率8.49%。结合本研究多因素分析相关结果认为,应该着重对该人群采取痴呆相关健康教育、认知障碍筛查等预防措施。本研究交互作用分析结果表明,ApoE基因型与嗅觉问题具有协同交互作用,但具体关系还需要大人队列进一步证实。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**志谢** 感谢为老年期重点疾病预防和干预项目做出贡献的CDC、基层卫生服务机构、实验室的工作人员

## 参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Disease International. World alzheimer report 2015: the global impact of dementia[R]. 2015.
- [2] Rothman KJ, Lash TL, Greenland S. Modern Epidemiology[M]. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
- [3] 袁悦, 李楠, 任爱国, 等. 流行病学研究中相加和相乘尺度交互作用的分析[J]. 现代预防医学, 2015, 42(6): 961-965, 975. Yuan Y, Li N, Ren AG, et al. Analysis of the application of the additive model and the multiplicative statistical model in biological interaction[J]. Mod Prev Med, 2015, 42(6): 961-965, 975.
- [4] Schultz-Larsen K, Lomholt RK, Kreiner S. Mini-mental status examination: a short form of MMSE was as accurate as the original MMSE in predicting dementia[J]. J Clin Epidemiol, 2007, 60(3): 260-267. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2006.06.008.
- [5] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998. Zhang MY. Handbook of rating scales in psychiatry [M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 1998.
- [6] de Mutsert R, Jager KJ, Zoccali C, et al. The effect of joint exposures: examining the presence of interaction[J]. Kidney Int, 2009, 75(7): 677-681. DOI: 10.1038/ki.2008.645.
- [7] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579. DOI: 10.1007/s10654-005-7835-x.
- [8] Brandon JA, Farmer BC, Williams HC, et al. ApoE and Alzheimer's disease: neuroimaging of metabolic and cerebrovascular dysfunction[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 180. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00180.
- [9] Sawyer K, Sachs-Ericsson N, Preacher KJ, et al. Racial differences in the influence of the ApoE epsilon 4 allele on cognitive decline in a sample of community-dwelling older adults[J]. Gerontology, 2009, 55(1): 32-40. DOI: 10.1159/000137666.
- [10] O'Donoghue MC, Murphy SE, Zamboni G, et al. ApoE genotype and cognition in healthy individuals at risk of Alzheimer's disease: A review[J]. Cortex, 2018, 104: 103-123. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.03.025.
- [11] 檀春玲, 于普林, 王桦, 等. 湖北钟祥长寿老年人认知功能与ApoE基因多态性和慢性疾病分析[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(2): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.02.020. Tan CL, Yu PL, Wang H, et al. Associations of cognitive function with ApoE gene polymorphism and chronic diseases among long-lived people in Zhongxiang City of Hubei Province[J]. Chin J Geriatr, 2019, 38(2): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.02.020.
- [12] 孙薇, 张倩, 杨建波, 等. 轻度认知功能障碍患者ApoE基因多态性相关性分析[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(1): 38-41. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.01.010.
- Sun W, Zhang Q, Yang JB, et al. Correlation analysis of ApoE gene polymorphism in patients with mild cognitive impairment [J]. *J Chin Physic*, 2018, 20(1): 38-41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.01.010.
- [13] Zhen J, Huang XC, van Halm-Lutterodt N, et al. ApoE rs429358 and rs7412 polymorphism and gender differences of serum lipid profile and cognition in aging chinese population [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:248. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00248.
- [14] Reas ET, Laughlin GA, Bergstrom J, et al. Effects of ApoE on cognitive aging in community-dwelling older adults [J]. *Neuropsychology*, 2019, 33(3): 406-416. DOI: 10.1037/neu0000501.
- [15] Oveisgharan S, Buchman AS, Yu L, et al. ApoE  $\epsilon 2\epsilon 4$  genotype, incident AD and MCI, cognitive decline, and AD pathology in older adults [J]. *Neurology*, 2018, 90(24): e2127-2134. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005677.
- [16] Hauser PS, Ryan RO. Impact of apolipoprotein E on Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheim Res*, 2013, 10(8): 809-817. DOI: 10.2174/15672050113109990156.
- [17] 延梦圆, 冯蓓蕾, 陆逸莹, 等. 睡眠与认知损害相关性研究进展 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(6): 433-438. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.06.011.
- Yan MY, Feng BL, Lu YY, et al. Research progress on the correlation between sleep and cognitive impairment [J]. *Chin J Neuroimmunol & Neurol*, 2018, 25(6): 433-438. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.06.011.
- [18] Kim WH, Kim JH, Kim BS, et al. The role of depression in the insomnia of people with subjective memory impairment, mild cognitive impairment, and dementia in a community sample of elderly individuals in South Korea [J]. *Int Psychogeriatr*, 2017, 29(4): 653-661. DOI: 10.1017/S1041610216002076.
- [19] Rist PM, Elbaz A, Dufouil C, et al. Restless legs syndrome and cognitive function: a population-based cross-sectional study [J]. *Am J Med*, 2015, 128(9): 1023.e33-1023.e39. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.04.011.
- [20] Fulda S, Beiting ME, Reppermund S, et al. Short-term attention and verbal fluency is decreased in restless legs syndrome patients [J]. *Movem Disord*, 2010, 25(15): 2641-2648. DOI: 10.1002/mds.23353.
- [21] 吴皓, 孙毅, 冯锐, 等. 功能性便秘患者认知功能 P300 研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(2): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.02.017.
- Wu H, Sun Y, Feng R, et al. A P300 study of cognition in patients with functional constipation [J]. *Chin J Phys Med Rehabil*, 2013, 35(2): 144-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.02.017.
- [22] 杭伟, 刘钢, 韩彤, 等. 轻度认知障碍患者嗅觉功能的研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(9): 738-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.09.008.
- Hang W, Liu G, Han T, et al. Olfactory function in patients with mild cognitive impairment [J]. *Chin J Otorhinol Head Neck Surg*, 2014, 49(9): 738-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.09.008.
- [23] 杭伟, 印志娴, 冯全志, 等. 轻度认知障碍患者的嗅觉功能磁共振成像研究 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53(7): 500-506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.07.004.
- Hang W, Yin ZX, Feng QZ, et al. Olfactory functional magnetic resonance imaging in patients with mild cognitive impairment [J]. *Chin J Otorhinol Head Neck Surg*, 2018, 53(7): 500-506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.07.004.
- [24] Nathan BP, Yost J, Litherland MT, et al. Olfactory function in ApoE knockout mice [J]. *Behav Brain Res*, 2004, 150(1/2): 1-7. DOI: 10.1016/S0166-4328(03)00219-5.
- [25] Murphy C, Solomon ES, Haase L, et al. Olfaction in aging and alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE  $\epsilon 4+$  and ApoE  $\epsilon 4-$  individuals [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2009, 1170(1): 647-657. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04486.x.
- [26] Finkel D, Reynolds CA, Larsson M, et al. Both odor identification and ApoE- $\epsilon 4$  contribute to normative cognitive aging [J]. *Psychol Aging*, 2011, 26(4): 872-883. DOI: 10.1037/a0023371.
- [27] 曾毅. 老龄健康影响因素的跨学科研究国际动态 [J]. *科学通报*, 2011, 56(35): 2929-2940. DOI: 10.1360/972011-1891.
- Zeng Y. A review on international trends in interdisciplinary research of factors affecting healthy aging [J]. *Chinese Sci Bull*, 2011, 56(35): 2929-2940. DOI: 10.1360/972011-1891.
- [28] 王志会, 王临虹, 齐士格, 等. 中国老年人慢性便秘睡眠障碍和嗅觉异常状况调查 [J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 32(7): 786-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.07.031.
- Wang ZH, Wang LH, Qi SG, et al. Current status of chronic constipation, sleep disturbances and olfactory disorders in the elderly of Chinese residents [J]. *Chin J Geriatr*, 2013, 32(7): 786-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2013.07.031.

(收稿日期: 2020-01-05)

(本文编辑: 李银鸽)