

军队老年人阿尔茨海默病危险因素 病例对照研究

常青 何耀 倪彬 封康 姜勇 姜斌

【摘要】 目的 探讨军队老年人阿尔茨海默病(AD)的危险因素,初步分析早年电磁暴露与AD的关系。方法 采用病例对照研究。选择解放军总医院近年来确诊的62例军队AD患者为病例组,在同一医院住院治疗的离退休老干部中按照年龄段分层抽样(按1:2比例)选取124例对照。调查方式为电话访谈。结果 单因素分析结果显示,病例组社会活动情况明显少于对照组,早年电磁暴露、体育锻炼情况、负性生活事件、慢性阻塞性肺病病史、既往癌症病史、痴呆家族史在两组间差异有显著性。在调整相关影响因素后,负性生活事件、痴呆家族史、社会活动量的OR值(95%CI)分别为3.27(1.53~6.97)、5.78(1.39~24.10)和0.81(0.72~0.92),早年电磁暴露的OR值(95%CI)为2.49(0.96~6.45),而既往癌症病史和吸烟似与AD呈负相关。结论 负性生活事件、痴呆家族史、社会活动减少是AD的独立危险因素,早年电磁暴露是其可能的危险因素,吸烟和既往癌症病史与AD呈负相关的原因可能与该老年人群的“生存偏性”有关。

【关键词】 阿尔茨海默病;危险因素;病例对照研究;电磁暴露

A case-control study on the risk factors of Alzheimer's disease in military elderly men CHANG Qing, HE Yao, NI Bin, FENG Kang, JIANG Yong, JIANG Bin. Institute of Geriatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: HE Yao, Email: yhe301@x263.net

【Abstract】 Objective To investigate the risk of Alzheimer's disease (AD) associated with life style, early exposure to magnetic fields, family history of dementia and other risk factors. **Methods** We conducted a case-control study among the inpatients of Chinese PLA General Hospital in 2000-2003. Sixty-two AD cases and 124 controls were selected and matched for age. Univariate and multivariate analyses were conducted using logistic regression model. **Results** All subjects were males aged 66 to 102. In univariate analysis, lack of social activities, more physical exercises, early exposure to magnetic fields, suffering from negative life events and family history of dementia were statistically different between two groups ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that after adjusting for potential confounders, suffering from negative life events, family histories of dementia increased the risk of AD with odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) 3.27 (1.53-6.97) and 5.78 (1.39-24.10). Early exposure to magnetic fields seemed a possible risk factor for AD, with OR (95% CI) 2.49 (0.96-6.45). The amount of social activities, cigarette smoking and history of cancers were negatively correlated with AD and their ORs (95% CI) were 0.81 (0.72-0.92), 0.46 (0.21-1.00) and 0.31 (0.12-0.82) respectively. **Conclusion** The study demonstrated that suffering from negative life events and family history of dementia were risk factors for AD, and the early exposure to magnetic fields might also play a role.

【Key words】 Alzheimer's disease; Risk factors; Case-control study; Occupational exposure to magnetic fields

随着社会老龄化,老年期痴呆的患病率和发病率明显升高,在美国等发达国家已成为继心脏病、癌症、中风之后导致成年人死亡的第四位主要原因^[1]。

基金项目 全军医药卫生科研基金资助项目(01L070-F);国家重点基础研究发展规划资助项目(G2000057006)

作者单位:100853 北京 解放军总医院老年医学研究所(常青、何耀、倪彬、封康、姜勇),针灸科(姜斌)

通讯作者:何耀,Email: yhe301@x263.net

阿尔茨海默病(AD)是老年期痴呆中的主要类型,是由多因素引起的一种中枢神经系统变性性疾病,其病因研究国内外已有一些流行病学报告^[2-4],但有关职业电磁暴露研究的报道比较少,且由于电磁环境暴露的复杂性,国内外相关研究和文献报告部分相互矛盾,结论尚不肯定。本研究旨在以军队老年人作为研究对象,研究和探讨AD的危险因素,并着重

探讨早年电磁场暴露对 AD 的影响。

对象与方法

1. 病例来源和对照选择 :选取解放军总医院近 10 年来确诊的军队男性老年(年龄≥60 岁)AD 患者为研究对象。病例诊断按照美国精神病学会的精神障碍诊断和统计手册(DSM-IV)标准诊断痴呆,以美国神经病学、语言障碍与卒中-老年性痴呆和相关疾病学会(NINCDS/ADRDA)的标准诊断 AD。对照来源于 2000~2003 年解放军总医院住院治疗的军队男性老年患者,排除痴呆、脑血管病及其他中枢神经系统疾病的患者,按照年龄段分层抽样,按 1:2 配比比例随机选出。

2. 调查方法及内容 :
(1)设计调查问卷 根据目前主要病因假说和可能危险因素,结合本研究的主要目的,制订危险因素的调查问卷,并经预试验测试和修改后最终定稿。

(2)调查方法 通过查阅病历和与被调查对象一级亲属电话访谈的形式完成。所有调查均由一名神经内科专科医生完成。

(3)调查问卷内容 :包括社会人口学基本资料(年龄、文化程度、婚姻状况)、生活习惯(体育锻炼情况、烟酒嗜好)和社会活动情况、负性生活事件、电磁暴露情况及既往病史和家族史。

3. 有关因素的定义 :
(1)吸烟 :每日吸烟 1 支及以上并持续 1 年以上者。吸烟指数 = 支/天×吸烟年限^[5]。

(2)饮酒 :每周至少饮烈性酒一次,饮酒量在 50 ml 以上,持续半年以上者,如果有饮非烈性酒习惯者按其一般酒精含量折算成烈性酒,符合上述规定者列为饮酒暴露者。饮酒指数 = [饮酒量(ml)/天×饮酒年限]100^[5]。

(3)早年电磁暴露 :辐射来源于无线电通讯系统,频率范围在 2~30 MHz 之间的射频辐射,20 世纪 70 年代以前从事接触上述设备的工作、时间至少持续 2 年以上者定为有此暴露。

4. 统计学方法 :单因素分析计数资料计算 χ^2 值、比数比(odds ratio, OR)及 95% 可信限(CI),计量资料使用 *t* 检验,方差不齐者采用非参数秩和检验;多因素分析采用非条件 logistic 逐步回归模型。所有运算使用 SPSS 12.0 版统计软件完成。

结 果

1. 社会人口学特征 病例组 62 例,年龄 66~102

岁,平均(82.6±6.6)岁;对照组 124 人,平均年龄(81.9±6.3)岁。两组在年龄(*P* = 0.64)、文化程度(*P* = 0.37)、职业(*P* = 0.95)、离退休时间(*P* = 0.22)等方面未见明显差异,说明两组之间有较好的可比性。均衡性检验结果见表 1。

表1 病例组和对照组社会人口学特征比较

社会学特征	病例组(<i>n</i> = 62)	对照组(<i>n</i> = 124)	<i>P</i> 值
文化程度			
小学	7(11.3)	11(8.9)	0.37
初中	19(30.6)	26(21.0)	
高中或中专	4(6.5)	17(13.6)	
大学专科	25(40.3)	46(37.1)	
大学本科及以上	7(11.3)	24(19.4)	
职业分类			
政治工作	31(50.0)	65(52.4)	0.95
军事业务	15(24.2)	28(22.6)	
科技、医务、教育	16(25.8)	31(25.0)	

注 :括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

2. 单因素分析 :各因素分别以计数资料和计量资料进行单因素分析。结果显示 :早年电磁暴露、体育锻炼情况、负性生活事件、社会活动情况、慢性阻塞性肺病史、既往癌症病史和痴呆家族史在两组间的差异有统计学意义(表 2、3)。

表2 AD 危险因素计数资料的单因素分析

危险因素	病例组* (<i>n</i> = 62)	对照组* (<i>n</i> = 124)	OR 值(95% CI)	<i>P</i> 值
吸烟				
既往吸烟	39(62.9)	85(68.5)	0.78(0.41~1.48)	0.440
从不吸烟	23(37.1)	39(31.5)		
饮酒				
既往饮酒	18(29.0)	38(30.6)	0.93(0.48~1.81)	0.820
从不饮酒	44(71.0)	86(69.4)		
体育锻炼				
多	48(77.4)	112(90.3)	2.97(1.26~7.01)	0.010
少	14(22.6)	11(8.9)		
负性生活事件				
有	34(54.8)	38(30.6)	2.75(1.47~5.16)	0.001
无	28(45.2)	86(69.4)		
电磁暴露				
有	16(25.8)	13(10.5)	2.97(1.32~6.67)	0.007
无	46(74.2)	111(89.5)		
慢性阻塞性肺病史				
有	33(51.6)	42(33.9)	2.08(1.12~3.88)	0.020
无	30(48.4)	82(66.1)		
既往癌症病史				
有	8(12.9)	38(30.6)	0.33(0.14~0.76)	0.008
无	54(87.1)	86(69.4)		
痴呆家族史				
有	10(16.1)	5(4.0)	4.58(1.49~14.05)	0.004
无	52(83.9)	119(96.0)		

* 同表 1

表3 AD危险因素计量资料的单因素分析

危险因素	病例组 ($\bar{x} \pm s$)	对照组 ($\bar{x} \pm s$)	P 值
社会活动量(10^{-2} 次/年)	5.06 \pm 2.94	7.36 \pm 3.41	<0.001
收缩压(mm Hg)	130.89 \pm 15.82	128.54 \pm 14.78	0.32
舒张压(mm Hg)	74.41 \pm 9.69	72.85 \pm 8.96	0.27
甘油三酯(mmol/L)	1.31 \pm 0.72	1.27 \pm 0.71	0.69
胆固醇(mmol/L)	4.46 \pm 0.98	4.37 \pm 1.03	0.56
空腹血糖(mmol/L)	5.17 \pm 1.21	5.23 \pm 1.03	0.70

注:1 mm Hg=0.133 kPa

3. 多因素分析:以是否确诊 AD 为因变量,自变量中吸烟、饮酒、体育锻炼、负性事件、早年电磁暴露、慢性阻塞性肺病史、癌症病史、痴呆家族史为分类变量,吸烟指数、饮酒指数、社会活动量、收缩压、舒张压、胆固醇和甘油三酯水平为连续性变量进入非条件 logistic 回归方程,以最大对数似然函数值的显著性检验($\alpha=0.05$)进行模型拟合,采用逐步回归法。最后进入方程的因素有负性生活事件、既往癌症病史、痴呆家族史和社会活动量,电磁暴露和吸烟作为自变量采用 ENTER 法强制进入模型(表 4)。结果显示:负性生活事件、痴呆家族史、早年电磁暴露为 AD 的危险因素,社会活动量为 AD 的保护因素,而既往癌症病史和吸烟似与 AD 呈负相关。

表4 AD危险因素的多因素分析

危险因素	β	OR 值(95%CI)	P 值
负性生活事件	1.184	3.27(1.53~6.97)	0.002
痴呆家族史	1.754	5.78(1.39~24.10)	0.016
社会活动量	-0.205	0.81(0.72~0.92)	0.001
早年电磁暴露*	0.911	2.49(0.96~6.45)	0.061
癌症病史	-1.176	0.31(0.12~0.82)	0.018
吸烟*	-0.778	0.46(0.21~1.00)	0.051

* ENTER 法强制进入模型

讨 论

1. 研究设计和质量控制:

(1) 病例组的代表性和对照组的可比性:研究对象是军队男性老年人群的一个整群抽样样本,虽不及多中心以社区人群为对象研究的代表性,但从这一特殊群体研究 AD 的某些职业特点。对照组与病例组来源于同一总体,保证了对照组的可比性。

(2) 时序关系的评定:在调查电磁暴露、体育锻炼、社会活动情况等因素时考虑到暴露因素与 AD 发病之间的时序关系,前者是 20 世纪 70 年代以前的经历,后者是研究对象刚从工作岗位上退下来时的情况(时间大约在 80 年代初期),而大部分病例的确诊时间在 1996 年以后,因此上述暴露因素与疾

病确诊时间有 10~20 余年的间隔。作为中枢变性疾病 AD 具有起病隐蔽的临床特征,某些现象如兴趣减少可能为发病早期的症状,所以界定暴露的时间范围有助于判定因果关系。

(3) 偏倚的控制:本研究 80% 以上的病例确诊时间为 1996 年以后,一定程度上降低了回忆偏倚。且病例与对照的既往暴露史均从研究对象一级亲属(研究对象的配偶或子女)处获得资料,避免了因 AD 患者记忆障碍导致两组资料可信度不一致。病例组与对照组皆为男性,按年龄段分层进行随机抽样选取对照,控制了年龄、性别混杂因素的影响。本次调查问卷的完成从查阅病历到电话访谈均在较集中的时间期限内完成,研究对象配合好,资料收集的质量较高。

2. 电磁暴露与 AD 的关系:影响人类生活环境和身心健康的电磁污染源分为自然型和人工型两大类,而后者产生于人工制造的电子设备和电器装置,包括脉冲放电、工频交变电磁场和射频电磁辐射三类。国内外的流行病学调查和大量的实验研究已证明,电磁辐射可造成广泛的生物损伤效应。其中,工频电磁场/极低频电磁场(10~300 Hz)与肿瘤发生(如儿童白血病)的内在联系,以及射频电磁辐射导致的植物神经功能紊乱(如头晕、失眠、易激惹及记忆力减退等)是研究的热点^[6,7]。

关于电磁暴露与 AD 关系的流行病学研究曾发现,高电磁场暴露职业(如制衣、电工、雕刻、机械师等)与 AD 高危险性有关^[8,9]。国内解恒革等^[10]在对 1491 例老年男性军队离退休干部进行痴呆的患病率和危险因素的调查时发现,有长期电磁场暴露史者,其 AD 的患病率明显高于一般群体($OR=3.22, P<0.05$)。

上述国外研究中的职业电磁暴露是指极低频电磁场环境的电磁辐射与 AD 的关系,本次研究中的电磁场暴露是指军队早年特殊职业接触无线通讯设备产生的、频率范围在 2~30 MHz 之间的射频辐射。研究中由于样本量、研究对象中不同职业电磁暴露率的不同等原因,在多因素分析中未能得到有显著性意义的结果,但仍提示低射频辐射与 AD 的发病可能相关,为今后电磁辐射暴露与中枢神经系统变性疾病关系的研究提供了线索。

3. 吸烟与 AD 的关系:既往国内外有关吸烟与 AD 关系的流行病学研究结果相互矛盾,有的报告吸烟是 AD 的保护因素,有的结论相反。作者普通

过 Meta 分析方法对国内外关于吸烟与 AD 关系的病例对照研究和队列研究进行系统评价。结果显示,国内病例对照研究的综合 OR 值(95% CI)为 0.79(0.64~0.98),国外病例对照研究的综合 OR 值(95% CI)是 0.73(0.64~0.83),国外队列研究的综合 RR 值(95% CI)是 1.04(0.78~1.39),对其中两个样本量较大、随访时间较长、质量控制较好的队列研究资料的综合 OR 值(95% CI)为 1.99(1.33~2.98)。本次研究在进行单因素分析时发现吸烟对 AD 的 OR 值为 0.78,多因素分析显示在调整可能的影响因素后吸烟对 AD 的 OR 值(95% CI)为 0.46(0.21~1.00),即提示吸烟与 AD 发病呈负相关。分析其原因与本研究对象人群的“生存偏倚”有关。Wang 等^[11]在 5 年随访的队列研究中发现,吸烟者发生痴呆后死亡的可能性是不吸烟者发生痴呆后死亡的 3.4 倍。也就是说吸烟者一旦得了该病将相对早死,所以无吸烟嗜好的 AD 患者因生存期长更易进入现况分析及病例对照研究的病例组中,导致 AD 病例中不吸烟者的比例高于吸烟者,从而产生“吸烟是 AD 保护因素”的结论。综上所述,目前现有的研究证据尚不足以确定吸烟是否为 AD 的保护因素或危险因素,有待设计更严谨的大样本队列研究进一步前瞻性研究二者间关系。

4. 负性事件与 AD 的关系:负性生活事件是指对个人精神生活有着较大负面影响的生活事件,既往研究显示某些不良生活事件是 AD 的危险因素^[12,13]。在部队老年人群中,此因素主要涉及经历战争、失去亲人、“文革”中被下放隔离受迫害、降职调级不公等经历。结果显示负性事件(尤其是“文革”期间遭受迫害)是 AD 的危险因素,调整 OR 值(95% CI)为 3.27(1.53~6.97)。

5. 其他相关因素:本研究提示患病前社会活动减少增加发生 AD 的危险,说明老年人维持一定数量和质量的社交活动有助于减缓认知功能的下降和老年性痴呆的发生,而既往癌症病史与 AD 的负相关亦考虑与“生存偏倚”有关。本研究对象为年龄配比,故未显示年龄与 AD 的关联。

6. 本研究的不足:首先,本研究对象为军队特殊职业人群且样本量较小,因此,结论的外推有一定的

局限性;其次,本研究调查的指标以社会、行为因素和病史为主,尚缺乏客观特异的生物学标记物的检测;第三,对于本课题的主要研究变量——早年职业电磁暴露,由于条件限制,未能进行电磁辐射暴露的量化分析。在今后的相关研究中,应详细测量辐射源距离、磁场强度、累积暴露时间等变量,以更科学、客观地研究其与相关疾病的关系。

参 考 文 献

- 1 陶国枢. 迎接新世纪老龄社会对老年医学的挑战. 医学与哲学, 2000, 21:13-15.
- 2 McKowell I. Alzheimer's disease: insights from epidemiology. Aging (Milano) 2001, 13:143-162.
- 3 沈渔. 阿尔茨海默氏病危险因素的病例对照研究. 北京医科大学学报, 1992, 4:334-337.
- 4 Osvaldo PA, Gary KH, David L, et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. Addiction, 2002, 97:15-28.
- 5 杨政权, 王培山. 吸烟、饮酒与脑出血的配对病例对照研究. 疾病控制杂志, 1999, 2:101-103.
- 6 ELF-EMF European Feasibility Study Group. Need for a European approach to the effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on cancer. Scand J Work Environ Health, 1997, 23:5-14.
- 7 Robert E. Teratogen update: electromagnetic fields. Teratology, 1998, 19:305-313.
- 8 Sobel E, Dunn M, Davanipour Z, et al. Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure. Neurology, 1996, 47:1477-1481.
- 9 Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, et al. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. Scand J Work Environ Health, 1998, 24:46-53.
- 10 解恒革, 王鲁宁, 王晓红, 等. 军队离退休干部痴呆患病率及危险因素初步研究. 解放军医学杂志, 2000, 25:365-367.
- 11 Wang HX, Fratiglioni L, Frisoni GB, et al. Smoking and the occurrence of Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal data in a population-based study. Am J Epidemiol, 1999, 149:640-644.
- 12 Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian population. Neurology, 1986, 36:922-931.
- 13 洪震, 张振馨, 洪震, 等. 娱乐活动、生活事件与阿尔茨海默病. 中华神经科杂志, 2003, 36:206-209.

(收稿日期: 2004-05-03)

(本文编辑: 张林东)