

老年人轻度认知功能损伤危险因素 的病例对照研究

谭纪萍 王鲁宁 王炜

【摘要】 目的 探讨轻度认知功能损伤(MCI)的可能危险因素。方法 采用病例对照研究,分析 MCI 以及年龄、性别和职业相匹配的认知功能正常老年人各 97 例和 143 例。结果 单因素分析显示,冠心病、脑卒中和贫血病史以及受教育程度在两组之间差异有统计学意义;多因素分析去除了年龄的影响后,证实冠心病、脑卒中和贫血病史以及受教育程度与 MCI 显著相关,OR 值(95% CI)分别为 2.21(1.18~4.14)、2.18(1.20~3.98)、4.63(1.79~11.97)和 0.75(0.58~0.97)。结论 冠心病、脑卒中和贫血病史可能是 MCI 的独立危险因素,高教育水平是 MCI 的保护因素。

【关键词】 轻度认知功能损伤; 危险因素; 保护因素

A case-control study of risk factors in mild cognitive impairment TAN Ji-ping, WANG Lu-ning, WANG Wei. Department of Neurology, South Building, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of mild cognitive impairment(MCI). **Methods** A case-control study including 97 MCI patients and 143 cognitive normal controls(NC) in Chinese PLA General Hospital was conducted. The cases and controls were matched for age, gender and occupation. The relationship between MCI and various factors was analysed by univariate and multivariate analysis. **Results** Results data from univariate analysis showed that the history of coronary heart diseases, stroke, anaemia, and the education level had significant differences between NC and MCI patients. Multivariate analysis confirmed that the history of coronary heart diseases, stroke, anaemia and the education level were significantly related to MCI and their ORs(95% confidence interval) were 2.21(1.18-4.14), 2.18(1.20-3.98), 4.63(1.79-11.97), 0.75(0.58-0.97) respectively. **Conclusion** The history of coronary heart diseases, stroke and anaemia were independent risk factors of MCI and high education level seemed to be a protective factor of MCI.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Risk factors; Protective factors

轻度认知功能损伤(mild cognitive impairment, MCI)是指出现轻度记忆或认知障碍,但不伴有显著日常生活能力下降,且不足以诊断痴呆的临床现象,是介于正常老化和早期老年痴呆之间的一种临床征候群^[1]。75 岁及以上老年人群 MCI 的患病率为 3%~20%, MCI 可以进展为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆等各种类型的痴呆,但主要转化为 AD^[2,4],故目前普遍认为 MCI 是老年期痴呆尤其是 AD 的高危人群,并作为痴呆和 AD 防治的“新靶点”而日益受到重视。国内外有关 MCI 危险因素的研究均刚刚起步,相关资料较少,因此,我们拟通过病例对照研究,探讨 MCI 发

生发展过程中可能的危险因素,从而为切实有效地防治 MCI 提供线索。

对象与方法

1. 研究对象:均来源于 2002-2004 年解放军总医院老年神经内科门诊和住院的驻京部队离退休干部。病例经过专业认知测验培训的神经内科高年资临床医师按照诊断和排除标准,随访 6 个月以上,并结合神经影像学 and 实验室检查结果做出临床诊断。

2. MCI 诊断标准:由于本研究所关注的 MCI 人群包括可能进展为 AD 及其他痴呆类型的 MCI 患者,故而在研究中采用了广义 MCI 的诊断标准^[5,6]:①有认知功能减退的主诉或有知情人提供的记忆功能减退或部分认知功能减退;②认知功能减退的症状持续≥6 个月;③总体认知功能正常,简

基金项目:军队“十五”医药科研重点基金项目资助(0172037)

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼神经内科

易智力状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) ≥ 24 分; ④临床痴呆量表 (clinical dementia rating scale, CDR) = 0.5; ⑤日常生活能力良好, 日常生活活动能力 (activity of daily living, ADL) < 26 分; ⑥认知功能的减退尚未达到痴呆的诊断标准。

MCI 排除标准: ①有晚期, 严重或不稳定的其他内科疾病可影响脑功能或影响对认知功能的评价; ②在 3 个月内有急性脑血管疾病史; ③目前诊断为活动性癫痫; ④有精神疾病史 (抑郁、焦虑、谵妄)。

3. 认知功能正常老年人 (cognitive normal controls, NC) 的标准: ①无认知功能减退主诉; ②总体认知功能正常, MMSE ≥ 27 分; ③客观检查无认知功能减退, CDR = 0; ④日常生活能力良好, ADL < 26 分。

4. 研究方法: 采用成组比较的病例对照研究, 组间匹配条件为年龄、性别和职业。由研究者于 2003 年 2 月至 2004 年 12 月对所有研究对象的病案资料进行回顾性调查, 着重调查临床诊断之前的高血压、糖尿病、冠心病、短暂性脑缺血发作 (TIA)、脑卒中、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、高脂血症和贫血病史、吸烟及饮酒史等, 同时记录有关的社会人口学资料。其中 TIA、脑卒中、高脂血症和贫血病史为 NC 和 MCI 病例临床诊断之前近 10 年内的病史。上述疾病的诊断均经多位专科副高以上的临床医生按照疾病的诊断标准, 结合有关的实验室检查资料并经一年以上的随访做出。

高脂血症和贫血的实验室诊断标准: 高脂血症为血清总胆固醇 > 5.72 mmol/L 或总甘油三酯 > 1.70 mmol/L; 贫血指非叶酸、维生素 B12 缺乏、血液系统疾病和内科严重疾病所致的老年贫血, 60 岁以上老年人贫血诊断按照国内成年人的诊断标准, 即男性: 血红蛋白 < 120 g/L, 红细胞计数 $< 4.5 \times 10^{12}$ /L; 女性: 血红蛋白 < 110 g/L, 红细胞计数 $< 4.0 \times 10^{12}$ /L^[7,8]。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 11.5 统计软件包进行分析, 均衡性检验和单因素分析采用非参数秩和检验, χ^2 检验; 多因素分析采用非条件 logistic 逐步回归模型, 计算回归系数、P 值、OR 值及其 95% 可信区间 (95% CI)。

结 果

1. 社会人口学资料及组间均衡性检验: NC 143 例, MCI 97 例, 患者职业均为军人, 两组的年龄和性

别构成差异无统计学意义 (表 1), $P > 0.05$, 两组之间均衡可比。受教育程度在两组之间差异有统计学意义 ($P = 0.006$)。

表1 MCI 与 NC 的年龄和性别分布以及组间均衡性检验

| 项目 | NC (n = 143) | MCI (n = 97) | Z/ χ^2 值 | P 值 |
|----------|------------------|------------------|---------------|-------|
| 年龄 (岁)* | 77.0(75.0, 83.0) | 81.0(76.0, 84.0) | -1.520 | 0.128 |
| 性别 (男/女) | 136/7 | 87/10 | 2.574 | 0.109 |
| 受教育程度# | 29/38/35/41 | 40/17/18/22 | 12.601 | 0.006 |

* 年龄中位数 (四分位距); # 初中/高中或中专/大专/本科及以上的例数

2. 单因素分析: 结果显示 (表 2), 冠心病、脑卒中和贫血病史在 MCI 和 NC 之间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其他因素在两组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表2 MCI、NC 各种血管性因素的分布情况以及单因素分析

| 危险因素 | NC | | MCI | | χ^2 值 | P 值 | OR 值 (95% CI) |
|------|----|------|-----|------|------------|--------|------------------|
| | 例数 | % | 例数 | % | | | |
| 高血压 | 79 | 55.2 | 52 | 53.6 | 0.062 | 0.803 | 0.94(0.56~1.57) |
| 糖尿病 | 33 | 23.1 | 30 | 30.9 | 1.840 | 0.175 | 1.49(0.84~2.67) |
| 冠心病 | 78 | 54.5 | 70 | 72.2 | 7.590 | 0.006 | 2.16(1.24~3.76) |
| TIA | 34 | 23.8 | 30 | 30.9 | 1.512 | 0.219 | 1.44(0.81~2.56) |
| 脑卒中 | 35 | 24.5 | 44 | 45.4 | 11.417 | 0.001 | 2.56(1.47~4.45) |
| COPD | 81 | 56.6 | 53 | 54.6 | 0.094 | 0.759 | 0.92(0.55~1.55) |
| 高脂血症 | 31 | 21.7 | 27 | 27.8 | 1.195 | 0.274 | 1.39(0.77~2.53) |
| 贫血 | 7 | 4.9 | 20 | 20.6 | 14.311 | 0.0001 | 5.05(2.04~12.47) |
| 吸烟史 | 55 | 38.5 | 36 | 39.1 | 0.011 | 0.918 | 1.03(0.60~1.76) |
| 饮酒史 | 42 | 29.4 | 18 | 20.0 | 2.537 | 0.111 | 0.60(0.32~1.13) |

3. 多因素分析: 结果证实 (表 3), 去除了年龄的影响后, 冠心病、脑卒中和贫血病史以及受教育程度仍与 MCI 显著相关 ($P < 0.05$)。

表3 MCI 各种危险因素的非条件 logistic 逐步回归分析

| 危险因素 | β | P 值 | OR 值 (95% CI) |
|-------|---------|-------|------------------|
| 冠心病史 | 0.791 | 0.014 | 2.21(1.18~4.14) |
| 脑卒中史 | 0.781 | 0.011 | 2.18(1.20~3.98) |
| 贫血病史 | 1.532 | 0.002 | 4.63(1.79~11.97) |
| 受教育程度 | -0.287 | 0.025 | 0.75(0.58~0.97) |
| 年龄 | 0.001 | 0.987 | 1.00(0.94~1.06) |
| 常数 | -0.747 | 0.066 | - |

讨 论

本组研究对象受教育程度均为初中及以上, 对于量表检查中的问题能够较好地理解和回答, 使得量表评分以及 MCI 诊断更加准确。虽然这一人群多为男性, 但均为本医院稳定就诊人群, 每年常规体检一次, 病例资料完整、相关疾病诊断确切, 可以避

免不恰当地评估某些因素对于 MCI 的作用。

目前有关 MCI 病因学的报道不多,某些研究结果强调血管性危险因素可能加速并促进老年 MCI 的发生^[9]。本研究结果显示,冠心病病史与 MCI 的发生有关,可能是 MCI 的危险因素之一。有文献报道心脏疾病或心电图异常加速 MCI 的发生和发展^[9,10],支持本文的结果。本文结果提示对于冠心病等心脏疾病的积极治疗,有可能通过改善心脏功能,进而影响脑灌注水平,从而预防 MCI 的发生。

表 2、3 的结果显示,脑卒中病史使 MCI 的患病风险显著增高。Rasquin 等^[11]的随访研究发现,中风 6、12 个月后 MCI 的患病率分别为 61.3% 和 51.5%;脑卒中病史是 75 岁以上老年人 MCI 的危险因素,OR 值为 2.3(1.0~5.2)^[12],与本文结果非常接近。对中风后存活者的研究发现,中风后认知功能的损伤主要累及认知加工速度、工作记忆和执行功能^[13]。可见,脑卒中显著影响老年人的认知功能水平,积极防治脑血管疾病对于预防 MCI 的发生和发展具有重要的意义。

既往的研究对于老年贫血较少关注,本文结果显示老年贫血可能是 MCI 的危险因素之一。曾有文献报道,老年贫血患者中认知功能损害的患病率显著增高,男、女性分别为 55.6% 和 47.5%,而非贫血老年人(男、女)认知功能损害患病率分别为 34.4% 和 40.1%,二者之间差异有统计学意义^[14],支持本文的结果。该项研究无随访记录,而本研究至少有一次随访记录,贫血及 MCI 的诊断确切,从而为老年贫血与 MCI 相关提供了更加切实的证据。因此,应重视老年贫血并给予积极的治疗和干预。

Tervo 等^[15]发现,高教育水平是 MCI 的保护因素,OR 值为 0.79(0.70~0.89),与本文的结果非常相近。这些结果提示,努力发展教育有利于促进人民的身心健康。

有研究显示高血压、糖尿病与老年人群的认知功能衰退有关^[16],表 2、3 结果虽未说明 MCI 与高血压、糖尿病直接相关,但二者与冠心病、脑卒中的密切关系,也提示对高血压、糖尿病的有效干预治疗将有可能通过改善心、脑功能而有助于减少老年人群认知功能障碍的发生。另外,这一结果也可能与本组研究对象均为高龄老年人,故而高血压、糖尿病的患病率较高,以及病例样本数不足有关。

(衷心感谢北京大学第三医院赵一鸣教授、吕旌桥博士,

北京大学姚晨教授,首都医科大学马斌荣教授,宣武医院汤哲教授在课题的设计过程中所给予的热情指导和帮助)

参 考 文 献

- 1 王鲁宁. 轻度认知损伤——老年认知功能障碍研究的新领域. 中华内科杂志, 2001, 40: 793-794.
- 2 Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, et al. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). Br J Psychiatry, 2003, 182: 449-454.
- 3 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999, 56: 303-308.
- 4 Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. Neurologia, 2000, 15: 93-101.
- 5 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report for the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med, 2004, 256: 240-246.
- 6 Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis study of health and aging. Neurology, 2001, 57: 1655-1662.
- 7 刘沛生, 张思雄, 主编. 实用临床老年医学. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 635-636.
- 8 耿德章, 主编. 中国老年医学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 809-811.
- 9 Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, et al. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. Neurobiol Aging, 2000, 21: 161-169.
- 10 Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S, et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features: prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study). J Am Geriatr Soc, 2003, 51: 1064-1071.
- 11 Rasquin SM, Lodder J, Ponds RW, et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 18: 138-144.
- 12 解恒革, 王晓红, 马腾霄, 等. 75 岁以上老年人轻度认知损伤及危险因素的现状调查. 中华老年心脑血管病杂志, 2003, 5: 318-321.
- 13 Ballard C, Stephens S, Kenny R, et al. Profile of neuropsychological deficits in older stroke survivors without dementia. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003, 16: 52-56.
- 14 Argyriadou S, Vlachonikolis I, Melissopoulou H, et al. In what extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: a cross-sectional study in Greece. BMC Fam Pract, 2001, 2: 5.
- 15 Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 17: 196-203.
- 16 Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. Neurology, 2001, 56: 42-48.

(收稿日期: 2005-07-21)

(本文编辑: 张林东)