·现场调查·

多状态Markov模型在社区老年人轻度认知损害转归分析中的应用

杨珊珊 周立业 梁瑞峰 罗天娥 曲成毅 余红梅

【摘要】 **目的** 利用多状态Markov模型对社区老年人轻度认知损害(MCI)转归进行研究。**方法** 通过MCI患者智商(IQ)变化反映随访人群认知功能的变化趋势,构建一个四状态模型,采用多状态Markov模型进行分析。**结果** 600例MCI患者中,男性174例(29.0%),女性426例(71.0%),年龄65~90岁,平均(69.7±6.6)岁。单因素分析显示,性别、年龄、文化程度、婚姻状况、吸烟、经济收入、脑溢血、高血压、高胆固醇、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等因素与认知功能有关。多因素分析显示,女性、高年龄、发生脑溢血及高SBP为认知稳定转化为认知重度恶化的危险因素(系数分别为0.762、0.366、0.885、0.069);高年龄是认知稳定转化为认知轻度恶化的危险因素(系数为0.038);高文化程度均为保护因素(系数分别为-0.219和-0.297)。转移强度结果显示认知功能稳定进一步恶化(轻度+重度)的进度是好转的1.2倍;轻度恶化到认知功能稳定的进展强度是进一步发展成重度恶化的11.4倍多。**结论** 多状态Markov模型是处理纵向资料的有效工具。

【关键词】 多状态Markov模型;阿尔茨海默病;轻度认知损害;认知水平

Multi-state Markov model in expressing the outcome of mild cognitive impairment among community-based elderly residents

YANG Shan-shan[1], *ZHOU Li-ye*[2], *LIANG Rui-feng*[2], *LUO Tian-e*[2], *QU Cheng-yi*[2], *YU Hong-mei*[2]. 1 *Community Health Service Centers of Xuanwu Community, Beijing* 100055, China; 2 *School of Public Health, Shanxi Medical University*

Corresponding author: *QU Cheng-yi*, Email: quc-y@public.ty.sx.cn; *YU Hong-mei*, Email: yu_hongmei@hotmail.com

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 30575611, 30972545), *Shanxi Province Foundation for Returnees and Scientific and Technological Innovation Project of Shanxi Medical University.*

【**Abstract**】 **Objective** To introduce the Multi-state Markov model in studying the outcome prediction of mild cognitive impairment (MCI). **Methods** Based on the intelligence quotient (IQ) changes that reflecting the trends in cognitive function in the patients under follow-up program, we constructed a four states model and used Multi-state Markov model to analyze the patients. **Results** Among 600 MCI patients, there were 174(29.0%) males and 426(71.0%) females, with age range of 65-90 years-old (average 69.7±6.6). For univariate analysis, gender, age, education level, marital status, smoking, household income, cerebral hemorrhage, hypertension, high cholesterol, diabetes, LDL-C, SBP and DBP were found to be associated with cognitive function. For multivariate analysis, female, older age, cerebral hemorrhage and higher SBP were shown to be the risk factors for transition from the state of cognitive stability to the state of severe deterioration, and their coefficients were 0.762, 0.366, 0.885, and 0.069, respectively. Age(0.038) could influence the transition from the state of cognitive stability to slight deterioration. Higher education level was shown to be the protective factor for these transitions (-0.219 and -0.297). Transition intensity from the state of cognitive stability to the state of slight and severe deterioration was 1.2 times that of transition to the state of improving. Transition intensity from state of slight deterioration to cognitive stability was 11.4 times that of transition to severe deterioration. **Conclusion** Multi-state Markov model was an effective tool in dealing with longitudinal data.

【**Key words**】 Multi-state Markov model; Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; Cognitive level

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.01.007

基金项目:国家自然科学基金(30575611,30972545);山西省留学回国人员科技活动择优项目;山西医科大学科技创新项目

作者单位:100055 北京市宣武区广外社区卫生服务中心(杨珊珊);山西医科大学公共卫生学院(周立业、梁瑞峰、罗天娥、曲成毅、余红梅)

通信作者:曲成毅,Email:quc-y@public.ty.sx.cn;余红梅,Email:yu_hongmei@hotmail.com

随着世界人口老龄化和期望寿命的延长，老年痴呆患者不断增多，已成为严重影响老年人身心健康的主要疾病之一。阿尔茨海默病（AD）是老年痴呆的一个主要类型。轻度认知损害（mild cognitive impairment，MCI）是介于正常老化和痴呆之间的一种中间过渡状态，已成为近年来老年痴呆研究的热点。多状态Markov模型作为处理纵向资料的有效工具，在国外已有应用的研究[1-6]。本研究运用多状态Markov模型对MCI转归进行了分析。

对象与方法

1. 对象：2007年3—5月，在太原市范围内，采用分层整群随机抽样方法抽取6个调查点（居委会或宿舍区），纳入65岁及以上社区老年人6800人，筛查时排除痴呆、瘫痪、严重脑血管病后遗症导致认知功能障碍者、其他神经系统疾病、听力和视力障碍、拒绝调查等，实际入组6192人，经认知功能评价、临床神经内科医师诊断，其中认知正常老化者5592人，MCI 600例。之后每6个月进行一次随访，包括一般健康检查、问卷调查、AD诊断和认知测量。至2009年4月已完成4次随访，期间因死亡、搬迁、外出、拒绝参加观察等原因失访72人，失访率12%。

2. 质量控制：在调查之前对调查员进行统一培训，使其充分理解本项调查的内容、调查指标的说明和提问方式等，并统一调查的程序、记录标准，以保证收集资料的质量。研究遵从赫尔辛基宣言的要求，并得到每个调查对象的同意，签订知情同意书。

3. 状态划分：本研究通过智商（IQ）变化反映随访人群认知功能的变化趋势。结合MCI的转归存在异质性，MCI大部分发展为AD，小部分稳定或好转[7]，特确定一个四状态模型，即：状态1（认知稳定）：与基线IQ相比较，变动范围不超过±1倍标准差；状态2（认知轻度恶化）：与基线IQ相比较，降低＞1倍标准差，但＜2倍标准差；状态3（认知好转）：与基线IQ相比较，升高＞1倍标准差；状态4（认知重度恶化）：与基线IQ相比较，降低＞2倍标准差。

4. 多状态Markov模型构建：考虑到痴呆的发生发展过程具有时间连续性和状态可数性的特点，本研究采用时间连续、状态离散的多状态Markov模型进行分析。假定AD进程中，从现状态转移到下一状态仅仅取决于目前状态，而与过去的各状态无关，即具有Markov的“无后效性”特征。相邻状态间可以相互转化，但认知好转和恶化之间不能相互转化，认知功能发展成为重度恶化后将不再可逆，即将状态4作为吸收态。由此构造的多状态结构示意图见图1，图中每个圆圈表示一个认知功能状态，箭头表示可能的状态转移方向。

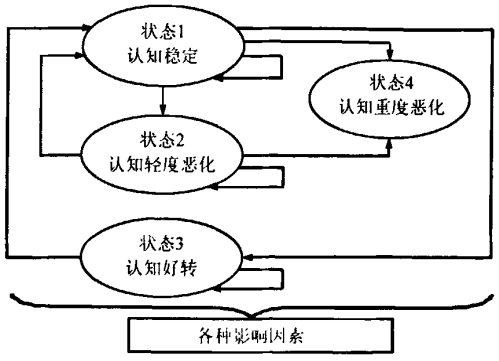


图1　MCI患者认知变化状态结构图

5. 统计学分析：资料基本统计分析采用SPSS 13.0软件，多状态Markov模型分析采用R软件中的msm package完成[8]。

结　果

1. 基本情况：600例MCI患者中，男性174例，占29.0%；女性426例，占71.0%。年龄65～90岁，平均（69.7±6.6）岁；其中男性平均（71.2±6.5）岁，女性平均（68.9±6.5）岁。文化程度为文盲者276例（46.0%）；小学152例（25.3%）；初中118例（19.7%）；高中或中专37例（6.2%）；大学或大专及其以上17例（2.8%）。婚姻状况为独身者（包括未婚、离婚及丧偶）155例（25.8%）；在婚者（包括已婚和未婚同居）455例（74.2%）。家庭人均月收入＜200元有32例（5.3%）；200～500元158例（26.4%）；500～1000元312例（52.0%）；＞1000元98例（16.3%）。饮酒者363例（60.5%）；不饮酒者237例（39.5%）。吸烟者369例（61.5%）；不吸烟者231例（38.5%）。

2. 单因素多状态Markov模型拟合结果：按$\alpha=0.05$检验水准，对性别、年龄、文化程度等可能影响MCI转归的因素，采用似然比检验进行单因素筛选。结果显示性别、年龄、文化程度、婚姻状况、吸烟、经济收入、脑溢血、高血压、高胆固醇、糖尿病、LDL-C、SBP、DBP等14个因素有统计学意义，其他因素均被筛选掉。

3. 多因素多状态Markov模型的拟合结果：按$\alpha=0.05$的水准，将上述单因素分析显示有统计学意义的14个影响因素进行多因素分析，采用似然比检验决定各因素是否引入或剔除。结果显示，性别、年

龄、文化程度、脑溢血及SBP均对认知稳定转化为认知重度恶化有统计学意义；年龄和文化程度对认知稳定转化为认知轻度恶化有统计学意义；文化程度对状态认知稳定转化为认知好转有统计学意义；性别、年龄、文化程度、脑溢血及SBP均对其他状态间转移无统计学意义。女性、年龄越大，文化程度越低、发生过脑溢血、具有高血压的MCI患者，由认知功能稳定转化为重度恶化的风险越大(表1)。

4. 转移强度：转移强度可描述状态间的瞬时转移危险，即在t时刻前处于状态i的个体，将在很短的时间区间内转移到状态j的概率，表示为：$\alpha_{ij}(t)=\lim_{\Delta\to 0}\frac{P_{ij}(t,t+\Delta t)}{\Delta t}$[3]。表2是转移强度矩阵，其中对角线位置的转移强度等于该行中其他转移强度之和的相反数。结果显示认知功能稳定进一步恶化(轻度+重度)的进度是好转的1.2倍；轻度恶化到认知功能稳定的进展强度是进一步发展成重度恶化的11.4倍多。

5. 转移概率：转移概率是指在时刻s处在状态i的个体，将在后来的时刻t处在状态j的可能性，即$P_{ij}(s,t)=P\{X(t)=j \mid X(s)=i\}$。表3给出了协变量取值为平均水平下，从基线起2年之后的转移概率。比如某个体基线时认知功能处于稳定状态(状态1)，那么2年后其认知功能仍处于稳定状态(状态1)的概率为53.3%；转化为轻度恶化(状态2)和重度恶化(状态4)的概率分别为17.7%和11.8%；好转(状态3)的概率为17.2%。

讨 论

许多疾病，尤其是慢性病的发展通常具有阶段性特点[9]，这些阶段或者状态可以依照一定的标准划分，从而可以分析影响病例生存的影响因素在不同阶段和过程中的作用强度或方式，为防治提供更为具体详细的依据。本文采用多状态Markov模型对轻度认知损害转归进行了研究。通过IQ变化反映随访人群认知功能的变化趋势，建立认知功能稳定、轻度恶化、好转、重度恶化4个状态的多状态Markov模型，探讨了各状态转移的影响因素并做比较，得出年龄、性别、文化程度等一般社会人口学指标与认知功能联系紧密，并且在认知功能下降的不同阶段其影响因素也不尽相同。

尽管本次研究与大量流行病学结果报道中的影响因素类似[7,10,11]，即老年人认知功能下降与性别、年龄、文化程度等有关，但本文采用的多状态Markov模型同时考虑了所有的状态、结局、状态间转移的时间信息以及可能的影响因素，更充分地利用了资料信息，分析了MCI转归各状态的影响因素，状态间转移概率及这些概率如何随着影响因素和时间变化，动态地评价了疾病进展，这对深入分析老年认知损害患者认知水平的纵向变化及影响因素有指导意义。也提示今后类似的能用状态表示动态生命过程的生物学模型研究可借鉴该方法学，进而拓宽多状态Markov模型在医学领域的应用范围。

由于研究设计及具体实施过程中各种条件的影响，本研究还存在很多不足之处。例如本研究来源于社区65岁以上老年人群，文盲者比例较大，再加上被调查者高龄、躯体疾病等影响，以及采用IQ变化反映综合认知功能水平还存在一定局限性，可能会出现假阳性的测试结果，也可能会漏掉一些在某些领域存在认知损害的患者。在今后研究中，针对

表1 多因素多状态Markov模型拟合结果

变量	状态1→状态2	状态1→状态3	状态1→状态4	状态2→状态1	状态2→状态4	状态3→状态1
基线IQ	0.382	0.331	0.026	2.171	0.113	1.463
性别	0.023	−0.006	0.762*	0.084	−0.038	−0.044
年龄	0.038*	−0.029	0.366*	0.003	0.011	−0.027
文化程度	−0.297*	0.554*	−0.219*	−0.059	0.078	−0.114
脑溢血	−0.454	−0.470	0.885*	−0.267	0.608	0.256
SBP(mm Hg)	0.025	−0.050	0.069*	−0.013	0.025	−0.061

注：*系数有统计学意义；性别：男=0，女=1；年龄(岁)；文化程度：文盲=0，小学=1，初中=2，高中或中专=3，大学或大专及其以上=4；脑溢血：无=0，有=1；SBP(1 mm Hg=0.133 kPa)：<140=0，140～159=1，≥160=2

表2 转移强度矩阵

变量	状态1	状态2	状态3	状态4
状态1	−1.098(−1.231～−0.979)	0.589(0.494～0.702)	0.496(0.429～0.572)	0.014(0.004～0.050)
状态2	2.486(2.049～3.016)	−2.703(−3.252～−2.246)	0	0.217(0.130～0.360)
状态3	1.572(1.316～1.877)	0	−1.572(−1.877～−1.316)	0
状态4	0	0	0	0

表3 转移概率矩阵(2年)

变量	状态1	状态2	状态3	状态4
状态1	0.533(0.475～0.561)	0.177(0.142～0.253)	0.172(0.146～0.197)	0.118(0.010～0.133)
状态2	0.497(0.434～0.535)	0.110(0.090～0.125)	0.161(0.134～0.185)	0.232(0.184～0.323)
状态3	0.546(0.494～0.573)	0.121(0.103～0.136)	0.177(0.150～0.202)	0.156(0.123～0.225)
状态4	0	0	0	1(1,1)

探讨的功能领域选用多角度神经心理量表进行测试，并与临床表现相结合，收集更多相关资料，将使研究结论更具说服力。

参 考 文 献

[1] Ocana-Riola R. Non-homogenous Markov processes for biomedical data analysis. Biometrical J, 2005, 47(3): 369-376.

[2] Titman A, Sharples L. Model diagnostics in multi-state models. Stat Methods Med Res, 2009: 1-31.

[3] Yu HM. Introduction to multi-state model. Chin J Health Stat, 2005, 22(3): 177-180. (in Chinese)
余红梅. 多状态模型简介. 中国卫生统计, 2005, 22(3): 177-180.

[4] An XM, Ling L. Progress of Markov models in life statistics. Chin J Health Stat, 2007, 24(4): 436-439. (in Chinese)
安小妹，凌莉. Markov模型在生命统计中的研究进展. 中国卫生统计, 2007, 24(4): 436-439.

[5] Pan HY, Kong DL, Hu LR, et al. Application progress of multi-state model in chronic disease epidemiology. Chin J Health Stat, 2007, 24(4): 440-443. (in Chinese)
潘海燕，孔丹莉，胡利人，等. 多状态统计模型在慢性病流行病学研究中的应用进展. 中国卫生统计, 2007, 24(4): 440-443.

[6] Yi QL. Multi-state survival models and medical application (Ph. D thesis). Shanghai: Shanghai Medical University, 1990. (in Chinese)
易企龙. 多状态生存模型及其医学应用研究. [博士学位论文], 上海: 上海医科大学, 1990.

[7] Wang LN. Progress of mild cognitive impairment among elderly residents. Chin J Geriatr, 2005, 24(1): 6-8. (in Chinese)
王鲁宁. 老年人轻度认知功能障碍的研究进展. 中华老年医学杂志, 2005, 24(1): 6-8.

[8] Jackson C. Multi-state Markov and hidden Markov models in continuous time. (version 0.9.3), 2009.

[9] Jiang QL. An introduction of stochastic processes and their applications // Fang JQ (translate). Shanghai: Shanghai Translation Publishing Company, 1987: 266-283. (in Chinese)
蒋庆琅. 随机过程原理与生命科学模型. 方积乾，译. 上海: 上海翻译出版公司, 1987: 266-283.

[10] Ma F, Qu CY. Progress on epidemiological research of mild cognitive impairment among elderly residents. Chin J Public Health, 2008, 24(10): 1174-1176. (in Chinese)
马菲，曲成毅. 老年轻度认知功能障碍流行病学研究进展. 中国公共卫生, 2008, 24(10): 1174-1176.

[11] Zhang YL, Huang HL, Zhou YS. A 1:1 matched case-control study on factors of Alzheimer's disease. Chin J Prey Contr Chron Non-Commun Dis, 2007, 15(4): 328-330. (in Chinese)
张玉凌，黄河浪，周义生. 阿尔茨海默病相关因素1∶1配对病例-对照研究. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15(4): 328-330.

（收稿日期：2010-08-26）
（本文编辑：尹廉）

·消息·

中华医学会系列杂志已标注数字对象惟一标识符

数字对象惟一标识符(digital object identifier, DOI)是对包括互联网信息在内的数字信息进行标识的一种工具。

为了实现中华医学会系列杂志内容资源的有效数字化传播，同时保护这些数字资源在网络链接中的知识产权和网络传播权，为标识对象的版权状态提供基础，实现对数字对象版权状态的持续追踪，自2009年第1期开始，中华医学会系列杂志纸版期刊和数字化期刊的论文将全部标注DOI。即中华医学会系列杂志除科普和消息类稿件外，其他文章均需标注DOI，DOI标注于每篇文章首页脚注的第1项。由中华医学会杂志社各期刊编辑部为决定刊载的论文标注DOI。

参照IDF编码方案(美国标准ANSI/NISO Z39.84-2000)规定，中华医学会系列杂志标注规则如下："DOI:统一前缀/学会标识.信息资源类型.杂志ISSN.****-****.年.期.论文流水号"。即："DOI:10.3760/cma.j.issn.****-****.yyyy.nn.zzz"。

中华医学会系列杂志标注DOI各字段释义："10.3760"为中文DOI管理机构分配给中华医学会系列杂志的统一前缀；"cma"为中华医学会(Chinese Medical Association)缩写；"j"为journal缩写，代表信息资源类别为期刊；"issn.****-****"为国际标准连续出版物号(ISSN)；"yyyy"为4位出版年份；"nn"为2位期号；"zzz"为3位本期论文流水号。

中华医学会杂志社