

太原市社区老年人轻度认知功能障碍 向阿尔茨海默病转归三年随访研究

王艳平 翟静波 朱芳 张雯雯 杨晓娟 曲成毅

【摘要】目的 探讨太原市社区轻度认知功能障碍(MCI)老年人向阿尔茨海默病(AD)的转归率,并分析影响因素。**方法** 从太原市9个社区6152名 ≥ 65 岁老年人中筛查出600例MCI,实际随访557例,从认知正常(NC)中选择557名与MCI相匹配的老年人进行配对,对MCI组和NC组进行3年随访研究。采用自制问卷面对面调查MCI组的一般人口学资料、生活行为方式、慢性病史、主观感受等,采用16PF调查MCI的人格特征,静脉血采样进行实验室遗传基因学分析,对NC组老年人进行电话访问以得到疾病结局和发病时间。用SPSS 13.0软件进行数据录入及分析,统计学方法采用log-rank检验和Cox回归。**结果** MCI组老年人向AD的平均年转归率为6.53%人年。NC组老年人向AD的平均年转归率为1.24%人年,MCI组发生AD的危险性是NC组的5.27倍(95%CI: 3.01~9.82)。Cox回归分析结果显示,高龄($RR=3.14, 95\%CI: 2.98 \sim 7.46$)、患高血压($RR=3.28, 95\%CI: 3.02 \sim 8.48$)、高血脂($RR=2.22, 95\%CI: 1.29 \sim 3.82$)、糖尿病($RR=4.87, 95\%CI: 2.56 \sim 9.25$)、较少运动($RR=2.02, 95\%CI: 1.29 \sim 3.14$)、焦虑($RR=4.46, 95\%CI: 3.07 \sim 8.14$)、害怕($RR=4.08, 95\%CI: 3.52 \sim 5.25$)、非乐群型($RR=1.89, 95\%CI: 1.13 \sim 3.16$)、焦虑人格($RR=5.07, 95\%CI: 2.56 \sim 10.04$)、性格内向($RR=2.05, 95\%CI: 1.33 \sim 3.15$)、携带ApoE4($RR=1.73, 95\%CI: 1.15 \sim 2.63$)是MCI转归为AD的危险因素,文化程度高($RR=0.29, 95\%CI: 0.07 \sim 0.43$)、脑力劳动($RR=0.14, 95\%CI: 0.05 \sim 0.32$)、常读书看报($RR=0.30, 95\%CI: 0.15 \sim 0.58$)、常参加活动($RR=0.41, 95\%CI: 0.23 \sim 0.75$)是MCI转归为AD的保护因素。**结论** 患有MCI的老年人更易发展为AD,应长期监测。

【关键词】 阿尔茨海默病;轻度认知功能障碍;影响因素

A three-year follow-up study on the transfer of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease among the elderly in Taiyuan city WANG Yan-ping, ZHAI Jing-bo, ZHU Fang, ZHANG Wen-wen, YANG Xiao-juan, QU Cheng-yi. Department of Epidemiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: QU Cheng-yi, Email: quchengyi0012@163.com

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 30571611).

【Abstract】 Objective To explore the incidence rate of people with mild cognitive impairment (MCI) which transferred to Alzheimer's disease (AD) and to study the related influencing factors. **Methods** 600 MCI aged people were experienced screening test which was conducted by WHO-BCA, MMSE and DCR. A three-year follow-up study was conducted to get the information on the aged people with MCI. Data related to demography, behavior, chronic diseases and perception of the elderly with MCI were collected through face to face interview. Characteristics of the elderly with MCI aged people were tested by 16PF. The content of ApoE was tested by PCR. People with NC were investigated by telephone to get the progression and the time to AD. Methodologies on statistics were log-rank test and Cox proportional hazards regression model. **Results** The incidence rate of MCI to AD was 6.53% person-years. The incidence rate of the normal people to AD was 1.24% person-years. The hazard of MCI to AD was 5.27 times (95%CI: 3.01~9.82) of the normal people to AD. The result of Cox proportional hazards regression model displayed that: older age ($RR=3.14, 95\%CI: 2.98 \sim 7.46$), hypertension ($RR=3.28, 95\%CI: 3.02 \sim 8.48$), hyperlipermia ($RR=2.22, 95\%CI: 1.29 \sim 3.82$), diabetes ($RR=4.87, 95\%CI: 2.56 \sim 9.25$), lack of sports

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.02.001

基金项目: 国家自然科学基金(30571611)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学流行病学教研室

通信作者: 曲成毅, Email: quchengyi0012@163.com

($RR=2.02$, $95\% CI: 1.29-3.14$), anxiety ($RR=4.46$, $95\% CI: 3.07-8.14$), dreadfulness ($RR=4.08$, $95\% CI: 3.52-5.25$), loneliness ($RR=1.89$, $95\% CI: 1.13-3.16$), characteristics of anxiety ($RR=5.07$, $95\% CI: 2.56-10.04$), introvert characteristics ($RR=2.05$, $95\% CI: 1.33-3.15$) and ApoE4 ($RR=1.73$, $95\% CI: 1.15-2.63$) were the risk factors of MCI to AD. Higher education ($RR=0.29$, $95\% CI: 0.07-0.43$), intellectual work ($RR=0.14$, $95\% CI: 0.05-0.32$), often reading books ($RR=0.30$, $95\% CI: 0.15-0.58$), often taking part in recreational activities ($RR=0.41$, $95\% CI: 0.23-0.75$) seemed to be the protective of MCI to AD. **Conclusion** The rate of the elderly with MCI that developing to AD was high, suggesting further study on the cognitive situation among the MCI aged people should be carried out.

[Key words] Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; Influencing factor

阿尔茨海默病(AD)是发生在老年期及老年前期的一种原发性神经退行性脑病,临床表现为记忆、思维、分析判断、视觉空间辨认、情绪等神经精神症状及生活能力进行性减退等障碍,是老龄化社会最常见的老年病之一^[1]。但迄今为止,国际上仍然没有有效的治疗方法,所以如何预防AD的发生及发展就显得尤为重要。轻度认知功能障碍(MCI)最早由 Petersen 等^[2]提出,将其定义为与年龄、受教育程度不符的认知损害,但达不到痴呆标准。如果能及时监测MCI老年人的进展,有效控制病情,将大大减少痴呆的发病率。为此本研究探讨太原市社区MCI老年人向AD的转归率,并分析其影响因素。

对象与方法

一、研究对象

在太原市采用整群抽样方法抽取人口流动性小的9个老年人口分布密集社区,对6152名 ≥ 65 岁老年人进行集中和人户调查。采用WHO老年认知功能评价成套心理测验(WHO-BCAI)、简易智能状态检查(MMSE)、临床痴呆评定量表(CDR)对调查对象进行MCI筛查,共筛查出600例MCI患者,因搬迁、拒绝参加随访等原因失访43例,实际随访557人。从正常老年人中选择年龄 ± 2 岁,文化程度、婚姻状况、性别相同的老年人与MCI患者进行1:1配对。对557例MCI患者(MCI组)进行随访研究,每6个月随访一次;对557名认知正常老年人(NC组)进行电话回访,确定AD结局及发病时间。

二、研究方法

1. 诊断标准:

(1)MCI诊断标准:采用美国DSM-IV中的MCI标准,结合既往研究结果再修订,确立本次研究MCI诊断标准:①年龄 ≥ 65 岁;②主观和客观检查有轻度认知功能损害;③记忆减退病程 > 3 个月;④MMSE文盲组17分、小学组20分、中学或以上组24分,低于划界分为认知功能受损;⑤生活及社会功能降低(ADL得分 ≤ 18 分,GDS评定为2~3级);⑥不

符合痴呆诊断标准;⑦排除特殊原因引起的认知功能减退。同时符合上述7条者被认定为MCI。

(2)AD诊断标准:采用美国神经学、语言障碍、卒中-老年期痴呆和相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)标准,并结合病史等资料,由山西医科大学第一附属医院神经内科医生综合确诊:①由临床检查,最低限度精神测验Blessed痴呆量表或某些类似检查确定并被神经心理学检查证实的痴呆;②两项或两项以上认识功能障碍;③记忆和其他认知功能进行性衰退;④无意识障碍;⑤40~90岁起病,最常见于65岁后;⑥无全身性或其他脑部疾病(以此亦不能解释进行性记忆和认知障碍)。

本研究中557例MCI组发生AD是由山西医科大学第一附属医院神经内科医生在现场调查时根据NINCDS-ADRDA标准予以确诊;557名NC组AD的诊断由①山西医科大学第一附属医院神经内科医生在现场调查时根据NINCDS-ADRDA标准予以确诊;②电话访问得知其曾在三级甲等医院根据NINCDS-ADRDA标准确诊;③电话访谈老年人家属,根据NINCDS-ADRDA标准判断。

2. 研究资料:2007年6月至2009年12月对筛查出的600例MCI患者进行AD随访调查,其内容:

(1)一般资料:采用自行设计的调查问卷以进入社区面对面访谈的方式调查老年人的年龄、性别、职业等社会人口学资料,以及吸烟、饮酒等生活方式和慢性病史。

(2)认知功能调查:采用面对面的方式用韦氏成年人智力测验中的“数字广度”、“积木图案”、“数字符号”,希内学习能力测验中的“短视记忆”、“迷方”、“图画类同”考察老年人的认知功能。

(3)人格特征调查:采用面对面访谈的方式用卡特尔16种人格测验量表测验老年人的人格特征。

(4)实验室检查:面对面调查后于次日上午空腹采血,由本课题组人员采用PCR法测定载脂蛋白E(ApoE)含量。

3. 质量控制:本次调查员由研究生组成,在调查

前进行严格培训,熟识各类问卷的调查方法与技巧,现场调查时采用面对面方式,并配有专人对问卷进行逻辑检错和缺漏项补填,AD的诊断由有丰富临床经验的神经内科医生完成,以降低信息偏倚。

4. 统计学分析:用SPSS 13.0软件进行数据录入及分析,基础统计方法为定性、定量资料的统计描述;统计方法包括log-rank检验和Cox回归。

结 果

一、人口学资料

557例MCI组老年人,3年随访期间共有14例失访(2.51%),其中5例死亡、4例搬迁、5例退出;3年随访期满后共有97例发生AD(表1)。557名NC组老年人,3年随访期间有23人失访(4.13%),其中7人死亡、8人搬迁、8人退出;3年随访期满后共有20例发生AD。

表1 不同人口学特征 log-rank 检验结果

因素	总人数	AD例数	平均健康时间(95%CI)	P值
年龄(岁)				0.03
65~	104	9	2.90(2.81~2.99)	
70~	319	58	2.78(2.69~2.82)	
>75	134	30	2.75(2.69~2.87)	
文化程度				0.01
文盲	256	38	2.69(2.76~2.90)	
小学	142	27	2.73(2.58~2.80)	
初中	109	21	2.81(2.77~2.92)	
高中	34	8	2.81(2.54~2.92)	
大学	16	3	2.83(2.61~3.01)	
婚姻状况				0.04
单身	144	57	2.69(2.58~2.79)	
在婚	413	40	2.84(2.79~2.89)	
职业				0.02
体力劳动	461	85	2.76(2.70~2.81)	
脑力劳动	96	12	2.91(2.85~2.97)	

二、AD的转归率

由于追踪时间较长,且个体随访时间不一致,本次研究采用发病密度表示AD发病强度,MCI组老年人平均年发病密度为6.53%人年,NC组老年人1.24%人年,经log-rank检验,MCI组转化为AD的危险性是NC组的5.27倍(95%CI:3.01~9.82),MCI组老年人更易转归为AD。

三、影响转归的因素分析

1. 单因素分析:

(1)一般人口学资料作为影响因素的分析:分别以不同性别、年龄、婚姻状况、职业、经济收入、文化程度、居住面积对MCI组老年人分组,做log-rank检验,结果显示高龄、独居、低文化程度和体力劳动是MCI转归为AD的危险因素(表1)。

(2)慢性病史、日常生活方式、主观感受、遗传学特征作为影响因素的分析:分别以不同病史(包括是

否有高血压、高血脂症、冠心病、脑血栓、脑出血、糖尿病和抑郁症),不同生活行为方式(包括常做家务、常吃粗粮、常习书法、吃饭偏咸、常读书看报、常参加活动、常旅游、退休后是否有第二职业、较少运动、吸烟、饮酒),不同主观感受(包括言语减少、食欲减退、注意力集中困难、欣快、紧张、焦虑、害怕、空虚、幸福)和不同遗传学特征(包括是否具有ApoE2和ApoE4)对MCI老年人分组。log-rank检验结果显示,患高血压、高血脂、糖尿病,平时较少运动、较少参加社区集体活动、无第二职业、平时不常读书看报、不饮酒,经常主观感受食欲减退、焦虑、害怕,携带ApoE4是MCI转归为AD的危险因素(表2)。

表2 不同慢性病史、日常生活方式、主观感受、遗传学特征 log-rank 检验结果

因素	总人数	AD例数	平均健康时间(95%CI)	P值
高血压				
有	62	22	2.74(2.60~2.87)	
无	495	75	2.80(2.75~2.85)	0.00
高血脂				
有	43	18	2.65(2.46~2.85)	
无	514	79	2.80(2.76~2.85)	0.00
糖尿病				
有	31	17	2.57(2.36~2.79)	
无	526	80	2.81(2.76~2.86)	0.00
常读书看报				
是	131	11	2.91(2.85~2.98)	
否	426	86	2.75(2.69~2.81)	0.00
常参加活动				
是	161	15	2.91(2.85~2.96)	
否	396	82	2.74(2.68~2.80)	0.00
有第二职业				
是	45	3	2.97(2.91~3.03)	
否	512	94	2.77(2.72~2.82)	0.04
较少运动				
是	189	47	2.68(2.58~2.78)	
否	368	50	2.84(2.79~2.90)	0.00
饮酒				
是	201	25	2.86(2.80~2.92)	
否	356	72	2.75(2.68~2.81)	0.02
食欲减退				
是	19	7	2.63(2.32~2.95)	
否	538	90	2.79(2.75~2.84)	0.02
焦虑				
是	13	7	2.50(2.07~2.93)	
否	544	90	2.80(2.75~2.84)	0.00
害怕				
是	10	7	2.25(1.77~2.74)	
否	547	90	2.80(2.75~2.85)	0.00
ApoE4				
有	167	44	2.69(2.59~2.80)	
无	390	54	2.83(2.78~2.88)	0.00

(3)人格特征作为影响因素的分析:分别以不同人格特征(包括卡特尔16种人格特征和4种刺激人格特征)对MCI老年人分组,log-rank检验结果显示,非乐群型、兴奋型、恃强型、世故型、自律型、焦虑型、内向型是MCI转归为AD的危险因素(表3)。

表 3 不同人格特征 log-rank 检验结果

因素	总人数	AD 例数	平均健康时间(95%CI)	P 值
非乐群型				
否	68	22	2.63(2.45 ~ 2.80)	0.00
是	489	75	2.81(2.76 ~ 2.86)	
侍强型				
否	479	90	2.77(2.71 ~ 2.82)	0.03
是	78	7	2.92(2.84 ~ 3.00)	
兴奋型				
否	181	40	2.75(2.67 ~ 2.84)	0.04
是	376	57	2.81(2.75 ~ 2.86)	
世故型				
否	149	36	2.70(2.60 ~ 2.80)	0.01
是	408	61	2.82(2.77 ~ 2.87)	
自律型				
否	51	14	2.65(2.45 ~ 2.84)	0.04
是	506	83	2.80(2.75 ~ 2.85)	
适应与焦虑型				
适应	58	10	2.95(2.91 ~ 2.99)	0.00
焦虑	499	87	2.72(2.65 ~ 2.78)	
内向与外向型				
内向	96	52	2.75(2.67 ~ 2.82)	0.00
外向	461	45	2.82(2.76 ~ 2.88)	

2. 多因素分析: 分别将单因素分析筛选出的人口学特征(年龄、婚姻状况、文化程度、职业), 慢性病史(高血压、高血脂、糖尿病), 日常生活行为方式(常读书看报、常参加活动、有第二职业、较少运动、饮酒), 主观感受(食欲减退、焦虑、害怕), 人格特征(非乐群型、兴奋型、侍强型、世故型、自律型、焦虑型、内向型)及遗传学特征(ApoE4)作为自变量, MCI 转归为 AD 的时间作为因变量进行 Cox 回归分析。结果显示, 高龄、患高血压、患高血脂、患糖尿病、较少运动、焦虑、害怕、非乐群型、焦虑人格、内向型、ApoE4 是 MCI 转归为 AD 的危险因素, 文化程度高、脑力劳动、常读书看报、常参加活动是 MCI 转归为 AD 的保护因素(表 4)。

表 4 影响 MCI 向 AD 转归的 Cox 回归分析结果

可疑因素	β	Wald χ^2 值	P 值	RR 值(95%CI)
人口学特征				
年龄	2.13	8.74	0.01	3.14(2.98 ~ 7.46)
文化程度	-1.22	12.53	0.014	0.29(0.07 ~ 0.43)
脑力劳动	-2.00	20.57	0.00	0.14(0.05 ~ 0.32)
慢性病史				
高血压	2.23	15.14	0.00	3.28(3.02 ~ 8.48)
高血脂	0.80	8.35	0.004	2.22(1.29 ~ 3.82)
糖尿病	1.58	23.30	0.00	4.87(2.56 ~ 9.25)
生活方式				
常读书看报	-1.22	12.38	0.00	0.30(0.15 ~ 0.58)
常参加活动	-0.88	8.36	0.004	0.41(0.23 ~ 0.75)
较少运动	0.70	9.62	0.002	2.02(1.29 ~ 3.14)
主观感觉				
焦虑	2.01	19.62	0.00	4.46(3.07 ~ 8.14)
害怕	2.21	20.78	0.00	4.08(3.52 ~ 5.25)
人格特征				
非乐群型	0.64	5.85	0.02	1.89(1.13 ~ 3.16)
适应与焦虑	1.62	21.71	0.00	5.07(2.56 ~ 10.04)
内向与外向	0.72	10.70	0.001	2.05(1.33 ~ 3.15)
遗传学特征				
ApoE4	0.55	6.82	0.01	1.73(1.15 ~ 2.63)

讨 论

一、MCI 向 AD 的转归率

本次研究显示, MCI 患者 AD 的发生率为 6.53% 人年, 正常老年人 AD 发生率为 1.24% 人年, 近似国内其他研究结果。孟琛和汤哲^[3]的研究显示, MCI 向 AD 的平均每年转归率为 8%; 北京地区进行的一次研究显示^[4], MCI 患者向 AD 转化的年转化率为 8%, 而正常老年人向 AD 的年转化率为 1.1%。瑞典的一项研究显示^[5], MCI 转化为 AD 的年转化率大约为 8%; Petersen 等^[6]的研究显示, MCI 向 AD 转化的年平均转化率为 10% ~ 12%, 比正常人群高 10 倍。这些结果表明, MCI 人群是发生 AD 的高危人群, 应加强对该人群的监测, 并采取切实可行的干预措施。

二、危险因素

1. 人口学特征: 国内外多项研究显示^[7,8], 随着年龄的增长, AD 发生的危险性增加, 与本次研究结果一致。本次研究显示, 文化程度较高者, 转归为 AD 的风险较小, 与国内外多项研究结果一致^[7,9], 可能原因: ①高教育水平可作为一种刺激, 导致大脑结构、生化代谢以及多突触联系神经生物结构复杂程度变化, 提高对脑老化的代偿能力, 使认知功能损害程度减轻; ②受教育程度高者神经元储备充足, 使大脑能够耐受一定数量及程度的脑细胞结构功能缺失; 受教育程度低者, 缺少知识刺激, 使敏感神经元过早退化; ③可能是因为高学历的 MCI 患者更注重自己记忆力的改变, 从而使得外显性的认知功能下降。本次研究显示从事脑力劳动的 MCI 人群转归为 AD 的风险较小, 可能是因为脑力劳动的人群早年思维活动活跃, 且知识储备较多, 导致大脑神经元新陈代谢较快, 老化缓慢。而在性别方面的研究, 各学者的争议较大, 本次研究显示性别在 MCI 向 AD 转化中不起作用, 与 Hebert 等^[10]的研究相似, 但也有学者研究显示, 女性患病率高于男性^[11]。

2. 慢性病史: 高血压作为老年人的常见病与多发病早已受到关注。本次研究显示 MCI 中有高血压病史的老年人更容易发生 AD, 这与 Kivipelto 等^[12]的研究一致(中年高血压患者和老年人易患 AD 和 MCI, 且血压越高, 危险性越大)。这可能是因为长期高血压使动脉中膜增厚和内膜增生, 造成管腔狭窄, 大脑重要的记忆功能区血流灌注不足, 最终导致认知功能障碍。本次研究显示, 具有糖尿病史的 MCI 患者更易转归为 AD, 可能是由于糖尿病可通过多种协同机制促进微血管病变, 导致大脑皮质灌注

降低而使认知功能减退。这与国内外多项研究结果一致, Tervo等^[13]研究证明, 认知功能减退人群中糖尿病的患病率为17.1%, 而正常对照组仅为4.4%。国内研究也提出^[14], 糖尿病与脑老化过程相互作用, 脑内胰岛素及其受体变化等参与糖尿病中枢神经功能障碍发病机制形成, 分布于海马和大脑皮质胰岛素及胰岛素受体, 与脑认知功能有关。Kivipelto等^[12]发现高胆固醇血症(总胆固醇 ≥ 6.5 mmol/L)与AD和MCI明显相关, 胆固醇水平越高, 病情越重。Monastero等^[15]研究显示, 血清胆固醇升高可导致脑动脉和毛细血管内皮细胞功能受损, 加速动脉粥样硬化, 降低脑血流, 使脑代谢受损, 从而增加认知功能障碍和痴呆的危险性。

3. 生活方式: 本研究显示, 常参加活动、多运动、常读书看报可以减少MCI向AD的转归, 国内外多个研究支持本结果。Wilson等^[16]的研究也指出经常参加娱乐活动可以激活运动神经元, 进一步减缓AD的发生。这些研究结果都表明经常参加娱乐活动, 进行体育运动锻炼可以减缓AD的发生。

4. 主观感受与人格特征: 本次研究显示有焦虑、害怕主观感受的MCI人群更易转归为AD, 这与国内外众多学者的研究结果相似。Petersen等^[17]研究结果显示, 认知功能水平与不同心理状态有关。Rijsdijk等^[18]研究结果显示抑郁状态可能降低认知功能。不同特征人群面对应激事件时所采用的策略、思维方式和应激反应不同, 本次研究显示非乐群型人格、适应型人格与外向型人格的MCI人群发生AD风险较小。

5. 遗传学特征: ApoE基因多态性对认知功能影响的机制尚未完全阐明, 但其用于认知损害预测或诊断的价值却受到广泛重视。其中与认知损害关系最为密切的是ApoE4。Monastero等^[15]对1700名社区居民3年随访后得出ApoE4携带者认知功能明显下降, 较易发生痴呆($RR=1.5, 95\%CI: 1.8 \sim 2.7$)。在MCI患者中, ApoE4携带者进展为AD的危险性增加, 这一结论尚有争议。陈晓红等^[19]认为, ApoE4基因型测定可大大提高MCI向AD转化预测的敏感度和特异度。但Masdeu等^[20]对90例MCI患者研究结果却显示, ApoE4并不能成为一个有用的预测指标, 有无ApoE4等位基因的人其发展为早老性痴呆的概率相似。

本研究表明, 太原市MCI老年人向AD的转归率呈中等水平, 与国内外报道的转归水平基本一致, 且MCI老年人转归为AD的危险性远远高于正常老年人。所以应密切监测MCI老年人的认知水平, 尤其是高龄, 具有高血压、高血脂、糖尿病病史, 并携

带有ApoE4基因的MCI老年人, 做到早发现、早诊断、早治疗, 并建议在MCI阶段进行一系列干预措施, 延缓以至于阻碍MCI向AD的转归。

参 考 文 献

- [1] Hao W. Psychiatry. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001: 57-60. (in Chinese)
郝伟. 精神病学. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 57-60.
- [2] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9(1): 65-69.
- [3] Meng C, Tang Z. Cognitive change and its predictive value among the elderly in Beijing. *Chin J Neurol*, 2000, 33(3): 138. (in Chinese)
孟琛, 汤哲. 社区老年人认知功能变化及其预后的5年前瞻性研究. *中华神经科学杂志*, 2000, 33(3): 138.
- [4] Huang H, Meyer JS, Zhang Z, et al. Progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's or vascular dementia versus normative aging among elderly Chinese. *Curr Alzheimer Res*, 2005, 2(5): 571-578.
- [5] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 228-234.
- [6] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 56: 303-308.
- [7] Hall K, Gao S, Unverzagt FW. Low education and childhood rural residence risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology*, 2000, 54(1): 95.
- [8] Tang Z, Meng C, Chen B, et al. The epidemiological study on the dementia among the elderly population in Beijing, China. *Chin J Epidemiol*, 2003, 24(8): 734-736. (in Chinese)
汤哲, 孟琛, 陈彪, 等. 北京地区老年痴呆流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(8): 734-736.
- [9] Huang WY, Yang X, Yang JY, et al. Investigation on prevalence of dementia among elderly in urban communities of Guiyang city. *Chin J Public Health*, 2007, 23(8): 983-985. (in Chinese)
黄文勇, 杨星, 杨静源, 等. 贵阳市城区老年痴呆患病率调查. *中国公共卫生*, 2007, 23(8): 983-985.
- [10] Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, et al. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men. *Am J Epidemiol*, 2001, 153: 132-136.
- [11] Li H, Zhang HH, Huang H, et al. Prevalence of dementia among rural elderly in Gushan township, Fuzhou. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(8): 772-775. (in Chinese)
李红, 张洪惠, 黄和, 等. 福州市鼓山镇农村老年痴呆患病率调查. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(8): 772-775.
- [12] Kivipelto M, Helkala E, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology*, 2001, 56: 1683-1689.
- [13] 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(3): 196-203.
- [14] Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, et al. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490(1-3): 71-81.
- [15] Monastero R, Palmer K, Qiu CX, et al. Heterogeneity in risk factors for cognitive impairment and dementia: Population-based Longitudinal Study from the Kungsholmen Project. *Am J Geriatr Psychiatr*, 2007, 15: 60-69.
- [16] Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*, 2002, 287: 742-748.
- [17] Petersen RC, Doody R, Kura A, et al. Current conception mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1985-1992.
- [18] Rijsdijk FV, Shan PC, Sterne A, et al. Life events and depression in a community sample of siblings. *Psychol Med*, 2001, 31: 401-410.
- [19] Chen XH, Wang YH, Tang Z, et al. Neuropsychological research and ApoE genotype polymorphism analysis in mild cognitive impairment. *Chin J Neurol*, 2004, 37(1): 33. (in Chinese)
陈晓红, 王荫华, 汤哲, 等. 轻度认知功能障碍的神经心理学研究和ApoE基因多态性分析. *中华神经科杂志*, 2004, 37(1): 33.
- [20] Masdeu JC, Zubietta JL, Arbizu J. Neuroimaging as a marker of the onset and progression of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 2005, 236(122): 55-64.

(收稿日期: 2010-11-18)

(本文编辑: 张林东)