

# 内源性雌激素与阿尔茨海默病的 病例对照研究

R74 A

洪霞 张振馨 李辉 赵洁皓 魏镜 黄觉斌 杨恩立 吴继星 冀成君 张晓君

**【摘要】** 目的 探讨内源性雌激素与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是否存在病因联系。方法 以人群为基础进行年龄、性别匹配的病例对照研究。病例组为样本人群中确诊的全部女性 AD 患者共 115 例;对照组为符合匹配条件的全部未发生认知功能障碍者共 1 041 名。结果 自然绝经年龄对 AD 发病有显著影响,自然绝经年龄为 47~50 岁的女性,患 AD 的危险为绝经年龄 < 47 岁女性的 0.672 倍;绝经年龄 > 50 岁的女性患 AD 的危险则为绝经年龄 < 47 岁女性的 0.452 倍( $P = 0.0207$ )。初潮年龄每增加 1 岁,校正的 OR 值为 1.160( $P = 0.0342$ )。结论 内源性雌激素与 AD 可能存在病因联系。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 雌激素; 流行病学

A case-control study of endogenous estrogen and risk of Alzheimer's disease HONG Xia\*, ZHANG Zhenxin, LI Hui, et al.\* Department of Neurology, Peiking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the risk of Alzheimer's disease (AD) associated with endogenous estrogen. **Methods** A population based, m:n matched case-control study was conducted, including 115 female AD patients identified from sample population aged 55 years or older as cases and 1 041 non-cognitive impairment individuals from same population matched for age and sex as controls. **Results** Age at natural menopause had significant effect on AD using multivariate analysis. The odds ratio (OR) for AD was 0.672 for individuals whose age at natural menopause were between 47 to 50 years old, compared with individuals whose age at menopause were less than 47 years old. The OR was 0.452 for individuals whose age at menopause were more than 50 years old comparing with individuals whose age at menopause were less than 47 years old ( $P = 0.0207$ ). The OR for AD increased parallel to the increase of age at menarche (adjusted OR = 1.160 for each increased year,  $P = 0.0342$ ). **Conclusion** The decrease of endogenous level in postmenopausal women might serve an etiological factor for AD.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Estrogen; Epidemiology

在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的流行病学研究中发现,高龄女性的发病率比男性高<sup>[1]</sup>,这提示,AD 发病可能与绝经后雌激素水平减低有关。国外的病例对照研究和队列研究表明,雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)是 AD 的保护因素<sup>[2-6]</sup>,但目前还没有研究系统地阐

述内源性雌激素与 AD 发病的关系。本次以人群为基础的病例对照研究,旨在探讨内源性雌激素与 AD 发病之间是否存在病因联系。

## 对象与方法

1. 研究对象:病例和对照来源于北京市年龄在 55 岁及 55 岁以上居民痴呆患病率调查人群。该人群共有受试者 5 743 名,其中女性 3 159 名。病例的诊断标准和诊断过程已另文发表<sup>[7]</sup>。疾病严重程度标准:按全面衰退量表(global deterioration scale, GDS)<sup>[8]</sup>。

病例组纳入标准:患病率调查中的女性 AD 病例;GDS 分级为 4 级或以上。病例组排除条件:简明智能状态检查(mini mental state examination,

作者单位:100730 北京,中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院神经内科(洪霞、张振馨、赵洁皓、魏镜、黄觉斌);中国医学科学院基础医学研究所流行病学教研室(李辉);北京市第六医院神经内科(杨恩立、吴继星);北京市回龙观医院老年科(冀成君);北京市同仁医院神经内科(张晓君)

洪霞,女,1972 年 9 月生。于 1995 年 9 月至 2000 年 7 月就读于中国协和医科大学北京协和医院神经病学专业,获博士学位。现主要从事神经系统的流行病学和临床研究。

MMSE)得分在相应年龄和受教育程度第 50 百分位数以上;Hachinski 缺血评分指数大于 7 分;假性痴呆(抑郁)或重性精神病;其他类型的痴呆。

对照组符合以下条件:MMSE 得分在相应年龄和受教育水平第 50 百分位数以上;未发生认知功能障碍、严重脑血管及其他中枢神经系统疾病;与病例同性别、同年龄。对照按 m:n 与病例匹配,即配对组中病例数与对照数的比例是不固定的。

2. 资料收集:采用统一的调查问卷,由不了解诊断结果的调查员入户面访。调查员经过统一培训,通过询问受试者本人、配偶及其一级亲属完成问卷调查。问卷由以下两部分组成:(1)可能影响体内雌激素水平的变量,包括初潮年龄、绝经年龄、既往口服避孕药及雌激素的情况、妇科肿瘤史、妇科手术史、绝经期症状、生产及哺乳史;(2)可能的混杂因素,包括年龄、受教育水平、职业、居住状况、年均经济收入、脑外伤史。

对 59 例患者、73 名对照,时间间隔半年以上、前后两次调查雌激素相关变量,以检测回忆偏倚的大小。两次调查的资料一致性检验卡帕(kappa)值≥0.615, Z 检验 P<0.001,表明两次调查的结果符合程度好。

3. 统计分析:建立 FOXPROW 数据库,对所有资料均经双重录入,两次录入数据不一致者,寻找原始资料进行核对。用 SAS 软件中 PHREG 过程完成条件 logistic 回归分析:首先进行单因素分析,然后进行多因素分析<sup>[9]</sup>。

### 结 果

#### 一、调查人群的一般情况

按照研究的纳入和排除条件,共获得 115 例病例,1 041 名对照。病例组痴呆严重程度按 GDS 分级,轻度(4 级)49 例(42.6%),中度(5 级)36 例(31.3%),重度(6~7 级)30 例(26.1%)。病例组平均发病年龄为(75.97±7.72)岁(55~94 岁),其中发病年龄>65 岁的晚发型 101 例(87.8%)。所有病例均于绝经之后发病,绝经与发病之间的时间间隔为(28.96±8.62)年(9~52 年)。病例组和对照组的一般情况见表 1。

#### 二、雌激素相关变量的单因素分析

单因素分析的结果见表 2。病例组和对照组的初潮年龄、自然绝经年龄、母乳喂养子女数差异有显

著性。两组在是否曾患子宫肌瘤、出现绝经期症状、产次数等方面也存在差别,但没有达到统计学显著性。其余与内源性雌激素水平有关的变量,包括绝经方式(手术绝经、自然绝经),是否口服避孕药,行子宫切除术,行卵巢切除术,患卵巢肿瘤、乳腺肿瘤,是否曾口服雌激素等,在病例组和对照组之间差异无显著性。

表1 病例组和对照组的一般情况

| 变 量      | 病例组              | 对照组             | P 值                     |
|----------|------------------|-----------------|-------------------------|
| 年龄(岁)    | 80.03±7.63       | 70.18±6.82      |                         |
| 受教育时间(年) | 0~1<br>2~6<br>>6 | 89<br>15<br>217 | 0.106 0                 |
| 职业       |                  |                 |                         |
| 工人       | 是<br>否           | 8<br>107        | 250<br>0.006 7**        |
| 农民       | 是<br>否           | 50<br>65        | 333<br>708<br>0.002 0** |
| 行政干部     | 是<br>否           | 2<br>113        | 23<br>1 018<br>0.775 6  |
| 科技、医务、教师 | 是<br>否           | 17<br>98        | 152<br>889<br>0.304 8   |
| 服务人员     | 是<br>否           | 3<br>112        | 32<br>1 009<br>0.914 8  |
| 家务       | 是<br>否           | 33<br>82        | 196<br>845<br>0.333 0   |
| 居住状况     |                  |                 |                         |
| 独居       | 是<br>否           | 9<br>106        | 121<br>920<br>0.017 7*  |
| 与配偶居住    | 是<br>否           | 17<br>98        | 291<br>750<br>0.825 6   |
| 与配偶和子女居住 | 是<br>否           | 19<br>96        | 313<br>728<br>0.924 1   |
| 与子女居住    | 是<br>否           | 63<br>52        | 295<br>746<br>0.199 8   |
| 与其他人居住   | 是<br>否           | 2<br>113        | 10<br>1 031<br>0.754 9  |
| 平均年收入(元) | 2 924±2 270      | 4 275±3 685     | 0.011 6*                |
| 脑外伤史     | 有<br>无           | 1<br>114        | 6<br>1 035<br>0.689 6   |

\* P<0.05, \*\* P<0.01

#### 三、多因素分析

以是否患 AD 为因变量,初潮年龄、自然绝经年龄、母乳喂养子女数、受教育程度、职业、居住状况、年均收入、脑外伤史为自变量,进行多因素分析,以控制混杂因素的影响。结果发现,初潮年龄、自然绝经年龄对 AD 发病有显著性影响,而母乳喂养子女数对 AD 发病的影响没有达到统计学显著性(表 3)。

表2 雌激素相关变量的单因素分析

| 变 量         | 变量的分级和数量化 | 病例组 | 对照组   | OR 值  | 95% CI       | P 值       |
|-------------|-----------|-----|-------|-------|--------------|-----------|
| 初潮年龄        | =实际年龄     |     |       | 1.160 | 1.025~1.311  | 0.018 0*  |
| 自然绝经年龄(岁)   | <47=0     | 36  | 296   | 1     |              |           |
|             | 47~50=1   | 43  | 392   | 0.668 | 0.484~0.921  |           |
|             | >50=2     | 11  | 278   | 0.446 | 0.234~0.848  | 0.013 9*  |
| 绝经方式        | 自然绝经=0    | 113 | 1 002 | 1     |              |           |
|             | 手术绝经=1    | 2   | 39    | 0.672 | 0.153~2.953  | 0.598 4   |
| 口服避孕药       | 否=0       | 103 | 912   | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 2   | 107   | 1.026 | 0.219~4.796  | 0.974 4   |
| 子宫切除术       | 否=0       | 105 | 972   | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 2   | 47    | 0.783 | 0.177~3.458  | 0.747 0   |
| 卵巢切除术       | 否=0       | 106 | 988   | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 1   | 28    | 0.376 | 0.046~3.077  | 0.362 0   |
| 母乳喂养>3个月子女数 | <3个=0     | 20  | 312   | 1     |              |           |
|             | ≥3个=1     | 86  | 705   | 2.148 | 1.215~3.797  | 0.008 6** |
| 子宫肿瘤        | 否=0       | 105 | 949   | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 2   | 70    | 0.356 | 0.083~1.526  | 0.164 2   |
| 卵巢肿瘤        | 否=0       | 106 | 997   | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 1   | 22    | 0.469 | 0.055~4.016  | 0.490 0   |
| 乳腺肿瘤        | 否=0       | 107 | 1 004 | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 0   | 15    | 0.000 | 0.000~∞      | 0.993 6   |
| 口服雌激素       | 否=0       | 106 | 1 002 | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 1   | 17    | 2.375 | 0.274~20.592 | 0.432 4   |
| 口服雌激素>1年    | 否=0       | 107 | 1 012 | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 0   | 7     | 0.000 | 0.000~∞      | 0.993 3   |
| 是否妊娠        | 否=0       | 4   | 38    | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 102 | 983   | 1.799 | 0.575~5.628  | 0.312 9   |
| 妊娠次数        | =实际数      |     |       | 1.047 | 0.970~1.130  | 0.241 8   |
| 产次数         | =实际数      |     |       | 1.059 | 0.974~1.151  | 0.177 5   |
| 绝经期症状       | 否=0       | 92  | 797   | 1     |              |           |
|             | 是=1       | 9   | 222   | 0.542 | 0.252~1.478  | 0.116 4   |

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 表3 雌激素相关变量的多因素分析<sup>△</sup>

| 变 量          | $\beta$ | $s_{\beta}$ | OR 值  | 95% CI      | P 值      |
|--------------|---------|-------------|-------|-------------|----------|
| 初潮年龄         | 0.149   | 0.070       | 1.160 | 1.011~1.331 | 0.034 2* |
| 自然绝经年龄       | -0.398  | 0.172       | 0.672 | 0.480~0.941 | 0.020 7* |
| 母乳喂养>3个月的子女数 | 0.588   | 0.323       | 1.801 | 0.955~3.393 | 0.068 9  |

△ 变量的分级和数量化:初潮年龄=实际年龄;自然绝经年龄(岁):<47=0,47~50=1,>50=2;母乳喂养>3个月的子女数:<3个=0,≥3个=1; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

## 讨 论

本研究以人群为基础,AD病例组中轻、中度占73.9%,晚发型占87.8%,可有效减少选用医院病例时因病情偏重、早发型患者居多而未就诊病人在暴露特征方面存在差别引起的选择偏倚。所有拟诊病例均进行详细的病史询问、体格检查、神经心理调查、1年后的随访调查、42%进行头颅计算机断层扫描(computer tomography, CT)或核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查,从而有效避免病例和对照的错分<sup>[7]</sup>。

本研究采用回顾性的方法,尤其病例组是存在记忆障碍的老人,因此有可能带来信息偏倚。但是,纳入本组的病例,73.9%是仅存在近记忆障碍的轻

度到中度患者,而对个人生活重大事件记忆有缺陷的重度患者<sup>[8]</sup>仅占26.1%。

本研究说明,初潮年龄越早、自然绝经年龄越晚,患AD的危险性越小。自然绝经年龄是一个与体内雌激素水平密切相关的特征,绝经后体内雌激素水平明显下降<sup>[10]</sup>,且绝经年龄可能是妇女衰老的一个生物学指标<sup>[11]</sup>。初潮年龄越早、自然绝经年龄越晚,说明高雌激素水平在体内暴露的时间越长。因此,自然绝经年龄晚、初潮年龄早者患AD的危险性小,这一结果提示,内源性雌激素水平高可能是AD的保护因素。

本研究未能发现口服避孕药、卵巢切除术、口服雌激素等对AD发病的显著性影响。在西方国家的病例对照研究中,对照组中10%~54%的妇女曾接

受 ERT<sup>[2,6]</sup>。而本研究中,仅有 0.9% 的病例和 1.7% 的对照接受 ERT。选择适当的人群,如接受雌激素替代治疗和不接受雌激素替代治疗人群,进行定群研究,有助于进一步验证雌激素与 AD 发病的联系。

本次研究还表明,内源性雌激素水平与 AD 发病存在剂量-效应关系。本研究纳入的病例均于绝经之后发病,绝经与 AD 发病之间的时间间隔为 (28.96 ± 8.62) 年 (9~52 年),说明内源性雌激素的缺乏出现于 AD 发病之前,提示内源性雌激素缺乏与 AD 发病之间存在病理发生期。本研究为雌激素假说提供了进一步的流行病学证据。

参 考 文 献

- 1 Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: Incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurol*, 1997, 48:132-138.
- 2 Paganini HA, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol*, 1994, 140:256-261.
- 3 Henderson VW, Paganini HA, Emanuel CK, et al. Estrogen replacement therapy in older women: Comparisons between Alzheimer's disease cases and non-demented control subjects. *Arch*

- Neurol*, 1994, 51:896-900.
- 4 Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: in the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurol*, 1997, 48:1517-1521.
- 5 Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effects of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 1996, 348:429-432.
- 6 Waring SC, Rocca WA, Peterson RC, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD. *Neurol*, 1999, 52:965-970.
- 7 张振馨,洪霞,李辉,等.北京城乡 55 岁或以上居民简易智能状态检查(MMSE)测试结果的分布特征. *中华神经科杂志*, 1999, 32:149-153.
- 8 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiat*, 1982, 139:1136-1139.
- 9 胡良平,主编.现代统计学与 SAS 应用.北京:军事医学科学出版社, 2000. 207-214.
- 10 Jaffe RB. The menopause and perimenopausal period. In: Yen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986. 406-423.
- 11 Snowden DA. Early natural menopause and the duration of postmenopausal life. Findings from a mathematical model of life expectancy. *J Am Geriatr Soc*, 1990, 38:402-408.

(收稿日期:2001-02-20)

(本文编辑:尹廉)

· 短篇报道 ·

220 例儿科医院感染病例调查

黄娟

R51 B

对我院儿科 1998 年 1~12 月份发生的 220 例医院感染病例进行回顾性调查,以便为防治儿科医院感染提供依据,现报道如下。

1. 调查结果:(1)一般情况:220 例患儿中,男 154 例,女 66 例,男女之比为 2.33:1;3 岁以下患儿占感染总例数的 50.45%,3 岁以上占 49.55%;医院感染发生时间最短为住院后 3 d,最长为住院后 37 d,平均为住院后 9.23 d。(2)医院感染率:1998 年我院总出院病例数 20 843 例,发生医院感染 816 例,感染率为 3.91%。儿科出院 2 624 例,医院感染 220 例,感染例次数为 227,感染率为 8.38%,例次感染率为 8.65%,高于同年全院平均感染率 (3.91%)。(3)医院感染的部位:220 例医院感染的患儿中,两个部位同时感染者 7 例,上呼吸道感染 139 例次,占 61.23%;胃肠道 39 例次,占 17.18%;口腔 13 例次,占 5.73%;下呼吸道 12 例次,占 5.29%;皮肤与软组织 10 例次,占 4.41%;其他 14 例次,占 6.17%。(4)医院感染与原发病的关系:220 例感染患儿中,原发病为恶性肿瘤及血液系统疾病 50 例,占 22.73%;神经系统疾病 48 例,占 21.82%;泌尿

系统疾病 22 例,占 10.00%;呼吸系统、营养代谢及内分泌疾病各 18 例,占 8.18%。(5)医院感染与病原分析:对 220 例感染病例中的 24 例做病原学检查,22 例阳性,其中轮状病毒抗体阳性 9 例,铜绿假单胞菌 4 例,涂片白色念珠菌阳性 3 例,阴沟杆菌 2 例,其他革兰阴性杆菌 4 例。(6)医院感染的其他因素:治疗抢救时的侵入性操作如气管插管、使用呼吸机、泌尿道插管等,是感染的危险因素,营养不良、抗生素的使用、气候变化、饮食不洁等在感染患儿中占相当大的比重。

2. 讨论:我院儿科医院感染率多年来较全院平均感染率高,1998 年为 8.38%,高于全院平均感染率 (3.91%)。不仅延长住院日、增加治疗费用,而且增加了原发病的治疗难度。3 岁以下患儿感染占的比重较大,应引起重视。本次调查 227 例次感染中,上呼吸道感染居首位,占 61.23%,其次为胃肠道和口腔感染。为此,应加强儿科病房的管理,对高危患儿隔离治疗;严格无菌操作;严格限制陪护及探视人员;提高医疗护理质量,做好空气消毒及无菌物品的管理;注意饮食卫生;合理使用抗生素均很重要。

(收稿日期:2001-05-16)

(本文编辑:杨莲芬)