

• 论 著 •

中国阿尔兹海默病主要影响因素的 Meta 分析

龙元先¹, 唐雨萌², 唐利军^{2,3}

1. 黄冈市黄州区妇幼保健院, 湖北 黄冈 400042; 2. 武汉大学公共卫生学院; 3. 湖北省疾病预防控制中心

摘要: 目的 综合评价阿尔兹海默病的影响因素, 为阿尔兹海默病的早期预防和诊断提供依据和参考。方法 通过中文数据库的文献检索, 收集近年来国内公开发表的阿尔兹海默病的病例对照研究案例, 用 Meta 分析专业软件 ReviewManager 文献进行综合定量, 分析各研究结果间的统计学异质性。结果 高血压与痴呆病家族史的合并 OR 值分别为 1.37 [95% CI (0.96, 1.95)] 和 2.35 [95% CI (1.45, 3.85)]; 吸烟、文化程度高和一定的社会活动量的合并 OR 值分别为 0.85 [95% CI (0.52, 1.39)]、0.55 [95% CI (0.45, 0.67)] 和 0.48 [95% CI (0.25, 0.92)]。结论 高血压和痴呆病家族史是阿尔兹海默病的危险因素, 吸烟、文化程度高和一定的社会活动量是其保护因素。

关键词: 阿尔兹海默病; 影响因素; 病例对照研究; Meta 分析

中图分类号: R741 文献标识码: A 文章编号: 1009-6639 (2013) 01-0059-05

Meta-analysis on major risk factors of Alzheimer's disease in China

LONG Yuan-xian*, TANG Yu-meng, TANG Li-jun

* Maternal and Child Health Hospital of Huangzhou District, Huanggang, Hubei 438000, China

Corresponding author: TANG Li-jun, E-mail: tlijun2003@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To assess the major risk factors of Alzheimer's disease by Meta analysis and to provide evidence for the prevention and diagnosis of Alzheimer's disease. **Methods** Data of recently published case-control studies on Alzheimer's disease were collected by literature search in Chinese database and analyzed by Meta-analysis software RevMan. **Results** The OR values for hypertension and family history of transmissible dementia were 1.37 (95% CI: 0.96-1.95) and 2.35 (95% CI: 1.45-3.85) respectively. Meanwhile, the OR values for smoking, high-education and social activity were 0.85 (95% CI: 0.52-1.39), 0.55 (95% CI: 0.45-0.67) and 0.48 (95% CI: 0.25-0.92) respectively. **Conclusions** Hypertension and family history of transmissible dementia are the major risk factors for Alzheimer's disease, while high-education and social activity are the protective ones.

Key words: Alzheimer's disease; Affecting factors; Case-control study; Meta-analysis

随着我国人口老龄化加速, 其健康问题已成为我国社会的主要问题之一。阿尔兹海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种神经退行性疾病, 多发生在老年阶段, 是痴呆病种最常见的疾病。其临床表现为记忆能力减退, 持续性认知能力下降以及运动障碍等, 并伴随有一系列精神病症状。在我国 60 岁以上人群中, AD 患病率约为 1.6%, 并且随着人口老龄化而日趋明显^[1]。AD 作为老年期痴呆最常见的一种类型, 必将成为一个重要的医学和社会问题^[2]。近年来, 人们一直在探索该病的病因

和发病机制, 但至今尚未明确, 故寻找 AD 的危险和保护因素也越显得重要。本文通过对国内公开发表的关于中国人群阿尔兹海默病发病影响因素的病例对照研究结果进行 Meta 分析, 以分析和探讨国内人群 AD 发病的因素, 为今后该病的防治工作提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料 分别以“阿尔兹海默病”和“AD”为检索词, 联合关键词“危险因素”和“病例对照研究”进行检索。通过计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊数据库 (维普) 和万方数据库作为文献的来源, 检索近些年来公开发表的阿尔兹海默病病因学文献。

作者简介: 龙元先, 主管医师, 长期从事妇幼保健及社区医疗服务工作

通讯作者: 唐利军, E-mail: tlijun2003@yahoo.com.cn

1.2 研究文献的选择

1.2.1 纳入标准 2002—2011 年国内发表的关于中国 AD 的流行病学研究；研究方法为病例对照研究；能够提供病例组合对照组的参与者例数；AD 的诊断标准明确且基本一致；文献的研究结果中均提供 OR 值及 95%CI 或可以换算成 OR 值及 95%CI 的基础数据。

1.2.2 排除标准 对每篇文献进行质量评价，剔除研究样本量过小 ($n < 10$)、数据残缺不全、统计方法不当的文献。

1.3 文献的质量评价 对收集的文献进行质量评价，主要围绕文献的研究设计是否合理，研究对象、处理因素和效应指标是否明确，统计方法是否正确，偏倚控制是否得当等进行评价。

1.4 统计学处理 提取纳入文献中的原始数据，应用 Cochrane 协作网中 Meta 分析的专用软件 Review Manager (RevMan, version 5.0 for Windows)，根据 Revman 软件要求分别采集病例组与对照组患者例数，求得 OR 值、OR 95%CI、Z 值等相关指标， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对研究文献的 OR 值进行齐性检验，若 $P > 0.05$ ，支持固定效应模型；若 $P < 0.05$ ，则支持随机效应模型。

2 结果

2.1 合并分析文献的基本特征 在合并分析的 11 个文献中，1:1 配对病例对照研究 6 篇，1:2 病例对照 2 篇，1:4 病例对照 1 篇，累计病例 1 536 例，对照 8 044 例，每篇文献提供的相关信息见表 1 和 2^[3-13]。

2.2 资料的异质性检验 对各个研究的结果进行一致性检验，结果显示除研究因素痴呆家族史的一致性较好以外，其余研究因素的研究结果均不一致，见表 1。

表 1 合并分析文献的异质性检验结果

影响因素	研究数目	I^2 (%)	P 值	选择模型
吸烟	6	63	0.02	随机
高血压	3	72	0.03	随机
文化程度高	3	67	0.05	随机
社会活动量	3	86	0.0006	随机
痴呆家族史	3	0	0.41	固定

2.3 AD 各影响因素 Meta 分析结果 鉴于各文献对阿尔兹海默病有关影响因素的研究（除痴呆病家族史之外），均缺乏一致性，因对痴呆家族史影

响因素采用固定效应模型进行估计，对其他影响因素采用随机效应模型进行估计。

2.3.1 危险性因素 ①高血压与 AD：有 3 篇文献提及高血压与阿尔兹海默的关系，由于有异质性的存在 ($I^2 = 72\%$, $P = 0.03$)，采用随机效应模型，合并 OR 值为 1.37，95%CI (0.96, 1.95)。见图 1 和表 2。②痴呆家族史与 AD：共有 3 篇文献反映了痴呆家族史与 AD 的关系，通过异质性检验，提示同质 ($I^2 = 0$, $P = 0.41$)，采用固定效应模型，合并 OR 值为 2.35，95%CI (1.45, 3.85)，说明痴呆家族史对于阿尔兹海默病起到一定的危险作用，见图 2。由此可见，就相关危险因素联系强度来看，痴呆家族史对阿尔兹海默病的影响强度高于高血压。

表 2 国内 11 篇阿尔兹海默病相关危险因素的文献分析

研究者	危险因素	OR 值(95%CI)
洪震,等 ^[3]	不运动和没有户外活动	1.96(1.39~2.77)
苗海军,等 ^[4]	文盲	1.99(1.01~3.92)
	吸烟	1.89(1.02~3.51)
姚佳红,等 ^[5]	痴呆家族史	1.95(0.95~3.93)
	重性精神病家族史	4.15(1.74~9.71)
钟小兰,等 ^[6]	代谢综合征	2.47(1.03~5.94)
常青,等 ^[7]	负性生活事件	3.27(1.53~6.97)
	痴呆家族史	5.78(1.39~24.10)
	早年电磁暴露	2.49(0.96~6.45)
廖汝学,等 ^[8]	文化程度低	3.60(1.56~8.32)
	抑郁	18.80(8.10~43.50)
	吸烟	1.64(0.68~3.95)
	中风史	4.33(1.69~11.12)
	高年龄	1.39(1.02~1.63)
黄鹏,等 ^[9]	高血压	1.25(1.03~1.73)
	高年龄	1.86(1.41~2.46)
王艳平,等 ^[10]	高血压	1.86(1.41~2.46)
	高血脂	2.66(1.60~4.42)
	糖尿病	2.78(2.02~3.82)
王清华,等 ^[12]	高年龄	1.96(1.70~2.28)
	痴呆家族史	2.27(1.07~4.82)
杨星,等 ^[13]	工具性日常生活功能下降	5.23(1.59~17.14)

2.3.2 保护性因素 ①吸烟与 AD：关于吸烟与 AD 的文献数量最多，共有 6 篇，异质性检验推荐采用随机效应模型 ($I^2 = 63\%$, $P = 0.02$)。合并的 OR 值为 0.85，95%CI (0.52, 1.39)，显示吸烟对阿尔兹海默病有一定的影响，但影响作用有待

进一步探究，见表 3 和图 3。②文化程度高与 AD：涉及文化程度高与 AD 关系的文献有 3 篇，有一定的异质性 ($I^2 = 67\%$ ， $P = 0.05$)，采用随机效应模型。合并 OR 值为 0.55，95% CI (0.45，0.67)，结果显示文化程度高是阿尔兹海默病的重要保护因素之一（见图 4）。③社会活动量与 AD：共有 3 篇文献提及社会活动量与阿尔兹海默病的关系，采用随机效应模型 ($I^2 = 86\%$ ， $P = 0.0006$)。合并 OR 值为 0.48，95% CI (0.25，0.92)，说明社会活动量对阿尔兹海默病的预防有显著的作用，是重要的保护因素之一（见图 5）。综上可得，相关保护因素联系强度由强至弱依次为：社会活动量、文化程度高和吸烟。

3 讨论

随着人口老龄化程度的加剧，AD 已经成为继

表 3 国内 11 篇阿尔兹海默病相关保护因素文献分析

研究者	保护因素	OR 值 (95% CI)
常青, 等 ^[7]	吸烟	0.78 (0.41~1.48)
	社会活动	0.81 (0.72~0.92)
廖汝学, 等 ^[8]	高血压	0.88 (0.44~1.76)
黄鹏, 等 ^[9]	文化程度高	0.647 (0.31~0.88)
王艳平, 等 ^[10]	文化程度高	0.57 (0.46~0.72)
	脑力劳动	0.50 (0.33~0.76)
王清华, 等 ^[12]	吸烟	0.59 (0.34~1.02)
	饮茶	0.43 (0.29~0.66)
洪霞, 等 ^[11]	吸烟	0.56 (0.29~1.09)
杨星, 等 ^[13]	受教育程度高	0.13 (0.04~0.43)
	集体活动	0.16 (0.06~0.43)
	吸烟	0.31 (0.07~1.33)
	服用抗高血压药物	0.01 (0.00~0.13)

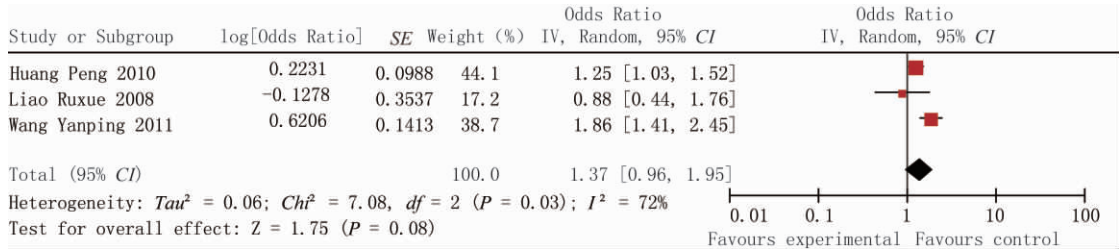


图 1 高血压与 AD 的 Meta 分析结果

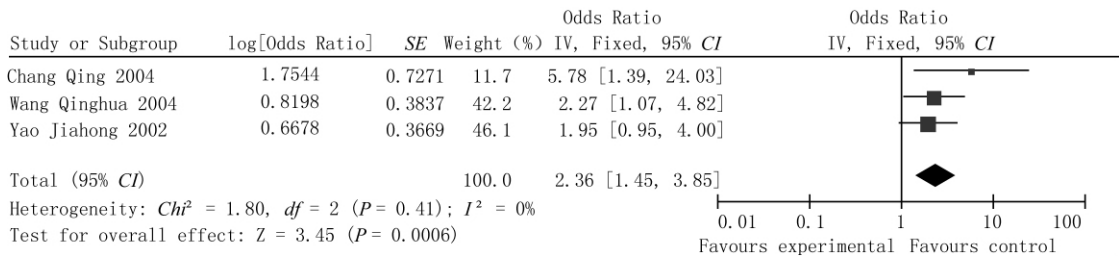


图 2 痴呆家族史与 AD 的 Meta 分析结果

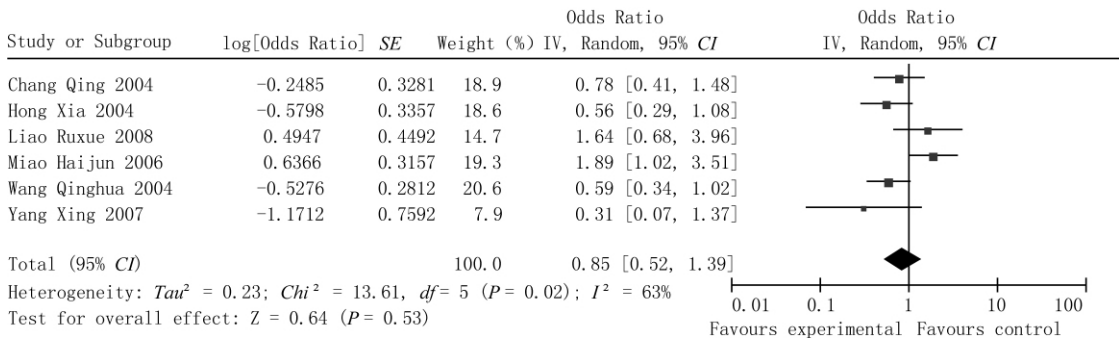


图 3 吸烟与 AD 的 Meta 分析结果

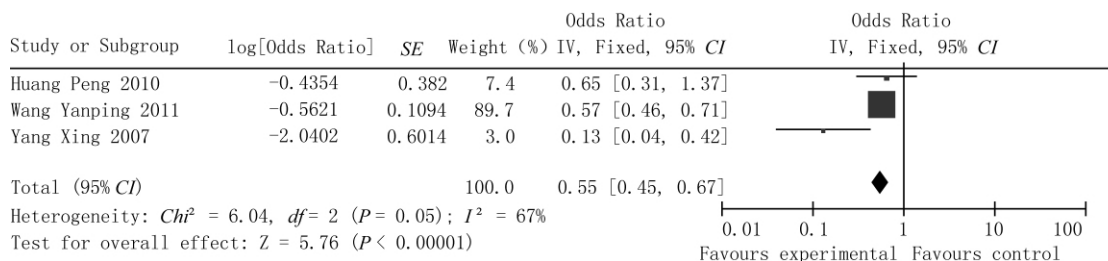


图 4 文化程度高与 AD 的 Meta 分析结果

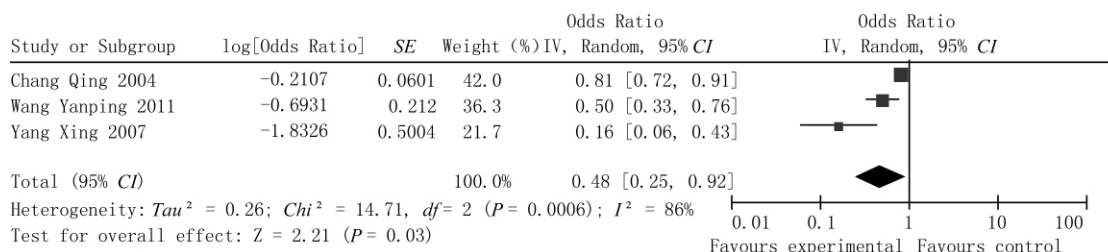


图 5 社会活动量与 AD 的 Meta 分析结果

心血管疾病、肿瘤和脑卒中之后的第 4 位杀手, AD 患者逐渐增加, 给社会和家庭都带来了沉重的负担, 所以研究 AD 的影响因素对此病的预防和提前治疗具有非常重要的实际意义^[14]。随着 AD 研究的不断发展, 关于生物遗传、环境、个人生活方式等方面的病因学研究正日益深入, 为该病的早期预测奠定了良好的基础。

Meta 分析实质上就是汇总相同研究目的多个研究结果, 并分析评价其合并效应量的一系列过程, 即提供一个量化的平均效果或联系, 并且在考虑资料一致性的前提下, 应用 Meta 分析对全部资料进行统计合并, 研究效应能全面地、量化地显示, 结论更全面、可靠, 也更适合于人群总体。本文主要采用随机效应模型法综合定量评价 AD 与相关危险因素和保护因素间的联系及联系强度, 目的使分析的结果 (合并 OR 值及其 95% CI) 具有更好的代表意义^[15-16]。

3.1 关于 AD 危险因素 本文的 Meta 分析结果提示, 高血压的个体罹患 AD 的危险越大, 这与国内外其他学者的研究结果类似^[17-19]。有研究表明: 高血压是老年痴呆的危险因素。因为长期高血压可导致脑血管硬化, 脑白质缺血、缺氧性损害, 进一步加重认知功能下降而成为痴呆的危险因素。高血压与血管性渗透增加和蛋白质渗出有关, 这一现象普遍存在于大脑实质中, 可能通过脑血管疾病引起 AD。关于痴呆家族史, 有研究结果表明^[20-22], 痴

呆家族史与 AD 的发生有显著的联系 ($P = 0.002$); 并且已经发现 21 号染色体上的 β -APP 基因、19 号染色体上的 $ApoE$ 基因、14 号染色体早老素 1 基因及 1 号染色体上早老素 2 基因与 AD 相关, 这也提示 AD 具有遗传的可能性。

3.2 关于 AD 保护因素 吸烟与 AD 间的关系一直存在争议, 两者之间的关系至今仍不明确。Brenner 等^[23]的病例对照研究结果表明, 吸烟者患 AD 的风险性小。Tsuzuki 等^[24]研究认为, 吸烟对 AD 的保护作用是尼古丁发挥的作用, 并发现尼古丁可引起甲状腺素转运蛋白 (TPP) 基因的表达, 从而增加血浆和脑脊液中 TPP 浓度, TPP 通过与 β 淀粉样蛋白的结合阻止了其聚集。Ritchie 等^[25]的流行病学研究发现, 受教育程度低的人群容易患老年痴呆。Sullivan 等^[26]也提出, 提高易患人群的文化等措施可降低痴呆发生的危险。文化程度对 AD 患病的影响可能与文化知识在某种角度上决定一个人的思维活动强弱和对周围世界的兴趣有关, 具体作用机制尚不明确。关于社会活动与 AD 关系的研究报道较多, 多数认为有益的社会活动有助于 AD 认知功能的改善。社会活动包含了体育活动和社交活动, 这些均可以刺激脑细胞的代谢, 充分发挥大脑的功能, 从而改善认知功能, 降低 AD 患病的危险^[27]。

本文的研究还有几个局限: Meta 分析属于描述性的二次分析, 混杂偏倚和发表偏倚等不可避免

地存在, 研究中应尽量对国内有关的研究信息加以搜集利用; 通过文献检索发现近年来公开发表的文献中有不少存在统计分析失误, 致使有的研究结果无法利用而不得不舍弃, 造成纳入研究的文献例数不够多。

总之, 通过本文 Meta 分析研究, 初步明确了阿尔兹海默病的主要相关影响因素及联系的强度, 要确认其风险因素和保护因素还需要更详细真实的数据和研究, 本次研究结果对阿尔兹海默病的研究和防治具有一定的参考价值, 其发病机制有待进一步深入研究与实践。

参考文献

- [1] Dong MJ, Peng B, Lin XT, *et al.* The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980-2004 studies [J]. *Age Ageing*, 2007, 36 (6): 619-24.
- [2] 王华丽, 于欣. 中国阿尔兹海默病的流行病学现状[J]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5 (6): 358-60.
- [3] 洪震, 周玢, 黄茂盛, 等. 阿尔兹海默病的保护因素——运动和户外活动[J]. *中国临床康复*, 2003 (7): 24-29.
- [4] 苗海军, 周晓辉, 钟小兰. Alzheimer 病危险因素病例对照研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2006, 29 (12): 1146-1152.
- [5] 姚佳红, 李辉. Alzheimer 病危险因素的病例对照研究[J]. *中国老年学杂志*, 2002 (22): 18-21.
- [6] 钟小兰, 周晓辉, 苗海军. 代谢综合征与 Alzheimer 病的关系研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2006, 29 (12): 1150-1154.
- [7] 常青, 何耀, 倪彬, 等. 军队老年人阿尔兹海默病危险因素的病例对照研究[J]. *临床流行病学*, 2004 (25): 890-896.
- [8] 廖汝学, 邝耀娣, 玉开战. 老年期痴呆危险因素的病例对照研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2008, 14 (9): 29-33.
- [9] 黄鹏, 谭红专, 黄河浪, 等. 老年性痴呆的简易预测模型 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30 (21): 3041-3045.
- [10] 王艳平, 翟静波, 朱芳, 等. 社区老年人阿尔兹海默病患者及影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2011, 27 (9): 827-828.
- [11] 洪霞, 衣志勇, 张清华, 等. 吸烟与阿尔兹海默病[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2004, 36 (10): 160-165.
- [12] 王清华, 张振馨, 唐牟尼, 等. 吸烟、饮茶、饮酒与阿尔兹海默病的关系 [J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37 (3): 234-239.
- [13] 杨星, 黄文湧, 杨敬源, 等. 贵阳市社区老年人群阿尔兹海默病危险因素病例对照研究[J]. *现代预防医学*, 2007, 18 (34): 3436-3440.
- [14] 孙磊, 杨莹, 窦彩艳. 阿尔兹海默病治疗的研究进展[J]. *医学信息*, 2010 (7): 1969-1970.
- [15] 富振英. Meta-analysis 研究资料的统计分析方法[J]. *药物流行病学杂志*, 1994, 3 (1): 220.
- [16] 吕嘉春, 施倡元. Meta-analysis 及其在流行病学中得应用 [J]. *中华流行病学杂志*, 1994, 15 (6): 363-367.
- [17] Bertram L, McQueen MB, Mullin K, *et al.* Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database [J]. *Nat Genet*, 2007, 39 (1): 17-23.
- [18] Jaffe SR, Price TS. Gene-environment correlation: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness [J]. *Mol Psychiatry*, 2007, 12 (1): 432-442.
- [19] Heun R, Kolsch H, Jessen F. Risk factors and early signs of Alzheimer's disease in a family study sample. Risk of AD [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 256 (1): 28-36.
- [20] Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantz E, *et al.* Risk factors for clinically diagnosed alzheimer's disease: a case-control study of a greek population [J]. *Int Psychogeriatr*, 1997, 9 (3): 327-341.
- [21] Marz W, Scharmagl H, Kirca M. Apolipoprotein E polymorphism is associated with both senile plaque load and Alzheimer gypemneurofibrillary tangle formation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 777 (3): 276-280.
- [22] Kamino K, Sato S, Sakaki Y, *et al.* Three different mutations of presenilin 1 gene in early-onset Alzheimer's disease families [J]. *Neurosci Lett*, 1996, 208 (3): 195-198.
- [23] Brenner DE, Kukull WA, Van Belle G, *et al.* Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population based case-control study [J]. *Neurology*, 1993, 43 (2): 293-300.
- [24] Tsuzuki K, Fukatsu R, Yamaguchi H, *et al.* Transthyretin binds amyloid beta peptides, Abeta 1-42 and Abeta 1-40 to form complex in the autopsied human kidney-possible role of transthyretin for abeta sequestration [J]. *Neurosci Lett*, 2000, 281 (1): 171-174.
- [25] Ritchie K, Lovestone S. The dementias [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9347): 1759-1766.
- [26] Sullivan K, O'conor F. Providing education about Alzheimer's disease [J]. *Aging & Mental Health*, 2001, 5 (1): 5-13.
- [27] Nikolaos Scarmeas, Jose A Luchsinger, *et al.* Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer's Disease [J]. *JAMA*, 2009, 302 (6): 627-637.

收稿日期:2012-02-22 修回日期:2012-08-20 责任编辑:陈继彬