

阿尔茨海默病患者颈动脉内中膜厚度与精神行为症状的关系研究

夏青春 陈海支 尹析凡 糜曲 那万秋 陈小郎 陈科 薛亮

【摘要】目的 探讨阿尔茨海默病(AD)患者颈动脉内中膜厚度(cIMT)与精神行为症状(BPSD)的关系。**方法** 选取 150 例 AD 患者为研究对象,轻、中、重度 AD 分别有 68、51、31 例;同期体检的 150 例健康者为对照组。测量并比较所有对象 BMI、颈动脉内中膜厚度(cIMT),采用神经精神症状问卷(NPI)评定并比较 AD 患者 BPSD;采用多元线性回归分析 NPI 总分与年龄、cIMT 等因素的关系。**结果** 轻度 AD 组、中度 AD 组、重度 AD 组、对照组 BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而 cIMT 比较差异有统计学意义($P<0.05$),对照组明显低于轻、中、重度 AD 组(均 $P<0.05$),轻度 AD 组明显低于中、重度 AD 组($P<0.05$)。轻、中、重度 AD 患者最近 1 个月 BPSD 发生率分别为 51.5%、72.6%、93.6%,差异有统计学意义($P<0.05$),重度 AD 组 BPSD 发生率明显高于轻、中度 AD 组(均 $P<0.05$);NPI 总分分别为(21.8±18.1)、(30.5±18.4)、(43.1±17.5)分,差异有统计学意义($P<0.05$),重度 AD 组明显高于轻、中度 AD 组(均 $P<0.05$)。NPI 总分与 AD 患者年龄、cIMT 均有关, $Y=29.333\ 506+1.437\ 106X_1+1.767\ 298X_2$ ($P<0.05$)。**结论** AD 患者的 cIMT 与 BPSD 有关。

【关键词】 阿尔茨海默病 精神行为症状 动脉粥样硬化 动脉内中膜厚度

Correlation between carotid intima-media thickness and behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease XIA Qingchun, CHEN Haizhi, YIN Xifan, et al. Department of Geriatric Psychiatry, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between carotid intima-media thickness (cIMT) and behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** One hundred fifty patients with AD were enrolled in the study, including 68 mild cases, 51 moderate cases and 31 severe cases; 150 healthy subjects served as control group. BMI and cIMT were measured and compared between two AD patients and control group, and BPSD in AD patients was assessed with neuropsychiatric symptom questionnaire (NPI). Multiple linear regression was used to analyze the relationship between the total NPI score and age, cIMT and other factors. **Results** There was no significant difference in BMI among mild AD group, moderate AD group, severe AD group and control group($P>0.05$). The cIMT of the control group was significantly lower than AD patients (all $P<0.05$), while the cIMT of mild AD patients was significantly lower than the moderate and severe AD patients ($P<0.05$). The incidence of BPSD in mild, moderate and severe AD patients was 51.5%, 72.6% and 93.6%, respectively ($P<0.05$). The NPI scores in three AD groups were (21.8±18.1), (30.5±18.4) and (43.1±17.5), respectively ($P<0.05$). The total score of NPI was correlated with the age and cIMT of AD patients ($P<0.05$), and the equation was $Y=29.333\ 506+1.437\ 106X_1+1.767\ 298X_2$. **Conclusion** The carotid intima-media thickness is associated with the degree of BPSD in patients with Alzheimer's disease.

【Key words】 Alzheimer disease Behavioral and psychological symptoms of dementia Carotid atherosclerosis Carotid intima-media thickness

阿尔茨海默病(AD)是一种原发性退行性脑变性疾病,临床表现以不断进展的认知功能障碍、精神行为症

状(BPSD)和日常生活能力受损为主^[1]。有研究发现 50%~93% 的 AD 患者在疾病过程中会出现 BPSD^[2-4],且随着痴呆程度加重而加重^[5]。Kim 等^[6]指出,AD 患者存在颈动脉粥样硬化,且随着颈动脉粥样硬化程度的加重,认知功能损害也会加重。目前关于 AD 患者颈动脉粥样硬化与 BPSD 的关系研究较少,本研究就 AD 患者颈动脉内中膜厚度(cIMT)与 BPSD 的关系作一探讨,现将结果报

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-1053

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY645)

作者单位:313000 湖州市第三人民医院老年精神科

通信作者:陈海支, E-mail: xqc203@sohu.com

道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 AD 患者 150 例为研究对象;根据临床痴呆评定量表结果,轻、中、重度 AD 分别有 68、51、31 例。纳入标准:(1)符合美国精神病协会的《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版标准^[7]和美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会工作组(NINCDS-ADDA)标准^[8];(2)Hachinski 缺血指数量表(HIS)评分 ≤ 4 分^[9];(3)入组前 2 周末服用过任何抗痴呆或抗精神病药物。排除标准:(1)抑郁性假性痴呆;(2)酗酒、药物滥用及其他疾病所致痴呆;(3)有严重的肢体活动障碍、失语、听力障碍及其他原因等无法合作者;(4)合并其他精神障碍。选取本院同期体检的健康者 150 例为对照组。轻度 AD 组、中度 AD 组、重度 AD 组和对照组在性别、年龄、受教育年限等方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审查通过,所有对象或家属签署知情同意书。

表 1 4 组对象一般资料比较

组别	n	性别(男/女,n)	年龄(岁)	受教育年限(年)
轻度 AD 组	68	27/41	74.1 $\pm$ 5.5	6.1 $\pm$ 4.1
中度 AD 组	51	20/31	73.8 $\pm$ 5.1	5.8 $\pm$ 5.1
重度 AD 组	31	12/19	73.4 $\pm$ 5.2	5.4 $\pm$ 3.7
对照组	150	59/91	74.7 $\pm$ 5.3	6.3 $\pm$ 4.2
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 BMI 测定 测量所有对象清晨空腹身高和体重,计算 BMI。

1.2.2 cIMT 测定 使用 Esaote Mylab-90 型彩色多普勒超声诊断仪[百胜(中国)有限公司]。取患者平卧位,将探头置于其颈前部气管外侧;以颈动脉腔内膜表面到外膜上层回声线前缘之间的垂直距离为内膜中层厚度,分别在颈动脉血管段距离左、右颈总动脉分支 2.0、2.5、3.0cm 处测量并计算平均值,取左、右侧 cIMT 平均值为最终结果。

1.2.3 BPSD 评定 采用神经精神问卷(NPI)^[10]评定所有对象最近 1 个月的 BPSD。该量表内容包括痴呆常见的 12 个 BPSD,即妄想、幻觉、激越/攻击、抑郁/心境恶劣、焦虑、情感高涨/欣快、情感淡漠/漠不关心、脱抑制、易激惹/情绪不稳、异常运动行为、睡眠/夜间行为、食欲和进食障碍。每个症状频度(0~4 分)与严重程度(0~3

分)的乘积,即本条目得分(0~12 分);12 个条目得分之和为 NPI 总分(0~144 分)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。NPI 总分与年龄、cIMT 等因素的关系分析采用多元线性回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组对象 BMI 及 cIMT 比较 4 组对象 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而 cIMT 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组明显低于轻、中、重度 AD 组(均 $P < 0.05$),轻度 AD 组明显低于中、重度 AD 组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 4 组对象 BMI 及 cIMT 比较

组别	n	BMI(kg/m ²)	cIMT(mm)
轻度 AD 组	68	22.15 $\pm$ 2.41	1.11 $\pm$ 0.31
中度 AD 组	51	22.24 $\pm$ 2.21	1.23 $\pm$ 0.34
重度 AD 组	31	22.26 $\pm$ 2.51	1.38 $\pm$ 0.33
对照组	150	22.11 $\pm$ 2.31	0.98 $\pm$ 0.32
P 值		>0.05	<0.05

2.2 轻、中、重度 AD 患者 BPSD 发生率比较 轻、中、重度 AD 患者最近 1 个月 BPSD 发生率分别为 51.5%(35/68)、72.6%(37/51)、93.6%(29/31),差异有统计学意义($P < 0.05$),重度 AD 组 BPSD 发生率明显高于轻、中度 AD 组(均 $P < 0.05$)。

2.3 轻、中、重度 AD 患者 NPI 总分比较 轻、中、重度 AD 患者 NPI 总分分别为(21.8 $\pm$ 18.1)、(30.5 $\pm$ 18.4)、(43.1 $\pm$ 17.5)分,差异有统计学意义($P < 0.05$),重度 AD 组明显高于轻、中度 AD 组(均 $P < 0.05$)。

2.4 NPI 总分与 cIMT 等因素的关系 以 NPI 总分为因变量,以年龄、性别、受教育程度、婚姻状况、体重、身高、BMI、cIMT 为自变量建立多元线性回归方程,结果显示 NPI 总分与 AD 患者年龄、cIMT 均有关, $Y = 29.333\ 506 + 1.437\ 106X_1 + 1.767\ 298X_2$ ($P < 0.05$)。

3 讨论

AD 与颈动脉粥样硬化有着内在联系^[11-12]。Lathe 等^[13]研究指出 AD 与颈动脉粥样硬化之间存在共同原因。Yarchoan 等^[14]报道 >77% 的 AD 患者存在大脑 Willis 环动脉硬化,且 AD 患者大脑 Willis 环动脉硬化

程度较正常人明显。Gubandru 等^[15]报道了颈动脉粥样硬化是神经退行性疾病的独立危险因素。本研究对 AD 患者颈动脉粥样硬化与 BPSD 的关系作一探讨, 以期 AD 患者早期预防、干预和治疗提供依据。

本研究结果显示, 轻度 AD 组、中度 AD 组、重度 AD 组、对照组 BMI 比较, 差异无统计学意义; 而 cIMT 比较差异有统计学意义, 对照组明显低于轻、中、重度 AD 组, 轻度 AD 组明显低于中、重度 AD 组。提示 AD 患者存在颈动脉粥样硬化, 且随着病情进展而加重。这可能与颈动脉粥样硬化、AD 共享某些关键的病理及生理改变的促进因素有关, 同时颈动脉粥样硬化以一种直接的方式加剧 AD 的进展; 反之, 在粥样硬化斑块或斑块破裂处存在 A β 的沉积, 可能通过启动炎症过程或诱导应激反应加剧颈动脉粥样硬化的进展^[11, 15]。同时, 本研究发现轻、中、重度 AD 组 NPI 总分比较差异有统计学意义, 重度 AD 组明显高于轻、中度 AD 组; 最近 1 个月 BPSD 发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 重度 AD 组 BPSD 发生率明显高于轻、中度 AD 组。这说明随着病程的进展, AD 患者更易发生 BPSD, 与 Thompson 等^[16]研究结果基本一致。本研究还发现, NPI 总分与患者年龄、cIMT 均有关。这说明随着年龄的增长、颈动脉粥样硬化的加重, AD 患者 BPSD 也会加重。分析原因, 笔者认为可能有以下 2 点: (1) AD 是一种随年龄增长发病风险增高的疾病; (2) 促进颈动脉粥样硬化和 AD 病理和生理改变的一些关键因素相同^[11]。

综上所述, AD 患者存在颈动脉粥样硬化, 这可能是影响 AD 患者 BPSD 的因素。但本研究存在一定的局限性, 因为 AD 患者 BPSD 的发生并非单一因素引起的, 可能涉及神经生物学、心理和社会环境等因素的影响^[17], 今后将进一步研究明确。

4 参考文献

- [1] Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 311(7):682-690. DOI:10.1001/jama.2014.93.
- [2] Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2016, 190:264-271. DOI:10.1016/j.jad.2015.09.069.
- [3] 解恒革, 王鲁宁, 于欣, 等. 北京部分城乡社区老年人和痴呆患者神经精神症状的调查[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(10):829-832.
- [4] Manuel F, Ana LG, Montse B, et al. Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment[J]. BMC Neurology, 2010, 10(87):1-9. DOI:10.1186/1471-2377-10-87.
- [5] Hashimoto M, Yatabe Y, Ishikawa T, et al. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease patients[J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2015, 5(2):244-252. DOI:10.1159/000381800.
- [6] Kim TW, Song IU, Jeong DS, et al. Clinical effect of cerebrovascular atherosclerosis on cognition in Alzheimer's disease[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2016, 64:55-58. DOI:10.1016/j.archger.2015.11.009.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th. Washington: American Psychiatric Association, 2013:706-708.
- [8] 贾建平, 王荫华, 李焰生, 等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 痴呆分型及诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(10):651-655.
- [9] 樊彬, 张明园, 王征宇, 等. 哈金斯基缺血指数在老年性痴呆和血管性痴呆鉴别中的应用[J]. 上海精神医学, 1988, 7(3):131-135.
- [10] Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia[J]. Neurology, 1994, 44(12):2308-2314. DOI:10.1212/wnl.44.12.2308.
- [11] Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 65(2):143-147. DOI:10.1136/jnnp.65.2.143.
- [12] Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, et al. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia[J]. Stroke, 2012, 43(12):3319-3324. DOI:10.1161/STROKEAHA.112.672527.
- [13] Lathe R, Sapronova A, Kotelevtsev Y. Atherosclerosis and Alzheimer diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature[J]. BMC Geriatr, 2014, 14(36): 1-30. DOI: 10.1186/1471-2318-14-36.
- [14] Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias[J]. Brain, 2012, 135:1-8. DOI:10.1093/brain/aws271.
- [15] Gubandru M, Margina D, Tsitsimpikou C, et al. Alzheimer's disease treated patients showed different patterns for oxidative stress and inflammation markers[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 61:209-214. DOI:10.1016/j.fct.2013.07.013.
- [16] Thompson C, Brodaty H, Trollor J, et al. Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity[J]. Int Psychogeriatr, 2010, 22(2):300-305. DOI:10.1017/S1041610209991220.
- [17] 沐楠, 徐世超, 常青, 等. 阿尔茨海默病精神行为症状与代谢综合征及胰岛素抵抗关系的研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(2):294-297.

(收稿日期: 2019-04-04)

(本文编辑: 陈丹)