

轻度认知障碍患者的双向转归研究

韩红娟^{1, 2}, 秦瑶¹, 陈杜荣¹, 安建华³, 余红梅^{1, 4*}



扫描二维码
查看原文

【摘要】 背景 轻度认知障碍(MCI)患者的认知轨迹高度可变。每年有10%~15%的MCI患者进展为痴呆,近24%逆转为认知正常(NC)。有关MCI患者的双向转归,尤其是MCI逆转为NC的研究开展较少。目的 构建MCI患者不同转归的多分类模型,寻找MCI患者双向转归(逆转、稳定、进展)的影响因素。方法 本研究数据来源于美国国家阿尔茨海默病协调中心统一数据集(NACC UDS),筛选2005—2019年初次诊断为MCI并至少随访2次且数据无缺失的397例患者,采集其基本信息、身体检查指标、既往史及相关评估量表得分。基于Boruta算法进行特征选择,采用随机森林进行MCI不同转归的多分类辅助诊断;采用多分类逐步Logistic回归分析探究MCI患者不同转归的影响因素。结果 纳入的397例MCI患者中,124例逆转为NC,逆转率为31.23%;177例稳定,稳定率为44.58%;96例进展为痴呆,进展率为24.18%。将397例MCI患者的不同转归进行分层三分类,总准确度(ACC)为67.58%。在多个二分类中,进展和逆转、逆转和稳定的分类性能较优,ACC均在90%以上;分层三分类中稳定→逆转→进展的总ACC为84.38%。多分类逐步Logistic回归分析结果显示,对于MCI患者进展为痴呆而言,年龄 ≥ 80 岁[OR=0.260, 95%CI(0.117, 0.574)]、自我报告认知障碍[OR=0.295, 95%CI(0.139, 0.623)]、临床痴呆评定量表(CDR)得分降低[OR=0.220, 95%CI(0.092, 0.525)]为保护因素,既往有卒中[OR=2.896, 95%CI(1.370, 6.122)]、既往有大便失禁[OR=6.556, 95%CI(1.787, 24.047)]、功能活动问卷(FAQ)得分升高[OR=1.048, 95%CI(1.003, 1.095)]为危险因素。对于MCI患者逆转为正常而言,年龄 ≥ 80 岁[OR=0.289, 95%CI(0.091, 0.914)]、肥胖[OR=0.236, 95%CI(0.075, 0.740)]、自我报告认知障碍[OR=0.289, 95%CI(0.111, 0.757)]、CDR得分升高[OR=0.015, 95%CI(0.003, 0.089)]为危险因素,简易精神状态量表(MMSE)得分升高[OR=1.708, 95%CI(1.428, 2.043)]和动物命名正确数升高[OR=1.139, 95%CI(1.046, 1.240)]为保护因素。结论 MCI患者的转归受多个因素影响,高龄、肥胖、既往发生过卒中、既往发生过大便失禁、自我报告认知障碍和日常功能障碍是MCI双向转归的重要影响因素。

【关键词】 认知功能障碍; 认知; 逆转; 阿尔茨海默病; 转归; 多分类; 影响因素分析

【中图分类号】 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.103

韩红娟, 秦瑶, 陈杜荣, 等. 轻度认知障碍患者的双向转归研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1070-1076. [www.chinagp.net]

HAN H J, QIN Y, CHEN D R, et al. Progression and reversion of mild cognitive impairment: a study using data from the Uniform Data Set [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(9): 1070-1076.

Progression and Reversion of Mild Cognitive Impairment: a Study Using Data from the Uniform Data Set HAN

Hongjuan^{1, 2}, QIN Yao¹, CHEN Durong¹, AN Jianhua³, YU Hongmei^{1, 4*}

1. Department of Health Statistics, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. School of Basic Medicines, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

3. Shanxi Provincial Health Commission Supervision and Inspection Center, Taiyuan 030001, China

4. Shanxi Key Laboratory of Major Disease Risk Assessment, Taiyuan 030001, China

*Corresponding author: YU Hongmei, Professor, Doctoral supervisor; E-mail: yu@sxmu.edu.cn

HAN Hongjuan and QIN Yao are co-first authors

【Abstract】 **Background** Mild cognitive impairment (MCI) has highly variable cognitive trajectories. Approximately 10% to 15% of MCI patients progress to dementia, and nearly 24% revert to normal cognition each year. There are few studies

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973154); 山西省科学技术厅面上青年基金项目(201901D211330)

1.030001 山西省太原市, 山西医科大学卫生统计学教研室 2.030001 山西省太原市, 山西医科大学基础医学院数学教研室

3.030001 山西省太原市, 山西省卫生健康委监督检查中心 4.030001 山西省太原市, 重大疾病风险评估山西省重点实验室

*通信作者: 余红梅, 教授, 博士生导师; E-mail: yu@sxmu.edu.cn

注: 韩红娟、秦瑶共同为第一作者

本文数字出版日期: 2021-11-04

on the progression and reversion of MCI, especially there version of MCI to normal cognition. **Objective** To construct a multi-class classification model of MCI outcomes (reversion, stabilization and progression) and to explore the possible associated factors of these outcomes. **Methods** Data were collected from the National Alzheimer's Disease Coordinating Center Unified Data Set, involving 397 patients who were initially diagnosed with MCI during 2005—2019 with at least two follow-ups and complete clinical and follow-up data. Patients' demographic information, physical examination, disease history, and measurement results by assessment scales in MCI were selected for analysis. Boruta was used for feature selection. Random forest was used for supporting the classification of MCI outcomes. A stepwise multinomial logistic regression was used to explore the associated factors of different MCI outcomes. **Results** Of the 397 cases, 124 (31.23%) reverted to normal cognition, 77 (44.58%) were in stable condition, and 96 (24.18%) progressed to dementia. In the multi-classification task, the accuracy of direct three-class classification was 67.58%. In multiple binary classifications, the accuracies of reversion and stabilization, and reversion and progression were above 90%. Among the hierarchical three-class classification, the accuracy based on stabilization → reversion → progression was 84.38%. Stepwise multinomial Logistic regression analysis showed that age ≥ 80 years [OR=0.260, 95%CI (0.117, 0.574)], self-reported cognitive impairment [OR=0.295, 95%CI (0.139, 0.623)], and decreased Clinical Dementia Rating (CDR) scores [OR=0.220, 95%CI (0.092, 0.525)] were associated with decreased risk of MCI progressing to dementia, while history of stroke [OR=2.896, 95%CI (1.370, 6.122)], fecal incontinence [OR=6.556, 95%CI (1.787, 24.047)], and higher Functional Activities Questionnaire score [OR=1.048, 95%CI (1.003, 1.095)] were associated with increased risk of MCI progressing to dementia. Decreased probability of reversion from MCI to normal cognition was related to age ≥ 80 years [OR=0.289, 95%CI (0.091, 0.914)], obesity [OR=0.236, 95%CI (0.075, 0.740)], self-reported cognitive impairment [OR=0.289, 95%CI (0.111, 0.757)], and higher CDR scores [OR=0.015, 95%CI (0.003, 0.089)], while increased probability of reversion from MCI to normal cognition was related to higher MMSE score [OR=1.708, 95%CI (1.428, 2.043)] and higher numbers of correct naming of animals [OR=1.139, 95%CI (1.046, 1.240)]. **Conclusion** The outcome of MCI patients is affected by multiple factors. Advanced age, obesity, history of stroke, fecal incontinence, self-reported cognitive impairment and reduced functional activity were important factors influencing MCI progression and reversion.

【Key words】 Cognitive dysfunction; Cognition; Reversion; Alzheimer disease; Outcome; Multi-classification; Root cause analysis

作为正常老化和痴呆之间的中间状态,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)人群的认知轨迹高度可变,其转归一直受到学界的高度重视。多项研究表明,每年有10%~15%的MCI患者进展为痴呆,近24%的MCI患者逆转为认知正常(normal cognition, NC)^[1]。鲜少有关于MCI人群的双向转归,尤其是MCI逆转为NC的研究。因此,本研究基于美国公共数据库——国家阿尔茨海默病协调中心(NACC),寻找与MCI患者不同转归的重要影响因素,对其早期预防、管理和干预有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究所使用的真实数据来自NACC维护的统一数据集UDS(Uniform Data Set)。该研究队列始于2005年,对美国老龄研究所的受试者进行前瞻性、标准化和纵向临床评估,约间隔1年随访1次,至今已随访15年,在每位受试者每年的随访中,由临床医生填写16份数据收集表,涵盖受试者人口统计学、神经系统检查、临床诊断等资料,其致力于为痴呆的治疗和预防提供途径^[2]。NACC详细信息、参与者纳入与排除标准以及完整的研究方案详见<https://naccdata.org/>。所有受试者在进入研究时签署书

本研究创新之处:

关于轻度认知障碍(MCI)的转归研究,绝大多数将MCI稳定及进展作为MCI转归的参考,并未专门讨论MCI逆转的转归。本研究基于机器学习和多分类Logistic回归方法,探究MCI患者三种不同转归(逆转、稳定及进展)的影响因素及随机森林的分类性能,为MCI患者的健康管理干预和预防性护理提供理论指导。

面知情同意书,且所有参与该研究的机构已得到当地机构审查委员会批准。

本研究筛选了2005—2019年初次诊断为MCI,至少随访2次及以上且数据无缺失的对象,最终纳入397例MCI患者,所有入选研究对象均由神经心理专业评测人员按照要求采用统一制式量表进行评测,评测时应用标准化语言,并排除具有视力、听力、书写能力障碍不能完成量表评测的患者。

1.2 评估工具 基本信息包括年龄、性别、受教育年限、婚姻状况、独立能力、惯用手、吸烟(总吸烟量超过100支)、佩戴眼镜、佩戴助听器、自我报告认知障碍和他人报告认知障碍。身体检查包括身高、体质量、心率、

视力、矫正视力、听力、矫正听力。记录既往史，主要包括卒中、糖尿病、高血压、高脂血症、维生素 B₁₂ 缺乏症、甲状腺疾病、尿失禁、大便失禁。计算体质指数 (BMI)，根据世界卫生组织 (WHO) 推荐的判断标准界定：18.5~24.9 kg/m² 为正常，25.0~29.9 kg/m² 为超重，≥ 30.0 kg/m² 为肥胖。

采用简易精神状态量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 和临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR) 评估认知功能。MMSE 总分范围为 0~30 分，得分越高表示认知功能越好^[3]。CDR 是根据总的认知评分标准综合成一个总分，其结果以 0、0.5、1.0、2.0、3.0 分表示，分别判定为正常、可疑、轻度、中度和重度等 5 级^[4]。采用连线测验 (trail making test-part A, TMT-A) 评估执行功能的定势转移能力^[5]。采用语言流畅性测验 (verbal fluency test, VFT) 评估执行功能中的流畅性，评估方法为 1 min 内动物命名正确数和蔬菜命名正确数。采用简版老年抑郁量表 (Geriatric Depression Scale, GDS-15) 评估抑郁水平，GDS-15 量表总分范围为 0~15 分，得分越高表示抑郁症状越明显^[6]。

精神症状评估工具：采用简明神经精神量表 (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NPI-Q) 评估精神行为症状的严重程度。该量表是由长期陪伴患者的照料者完成的患者自我管理问卷，反映患者最近 1 个月的精神行为症状。该量表总分范围为 0~36 分，得分越高表示精神行为症状越严重。

日常功能评估工具：采用功能活动问卷 (Functional Activities Questionary, FAQ) 评估日常活动功能。该量表总分范围为 (0~30 分)，得分越高表示日常活动功能越差。

1.3 统计学方法 采用 R-4.0.4 软件进行统计分析。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。计量资料先进行正态性检验，服从正态分布时以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析；不服从正态分布时以 $M(QR)$ 表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。基于 Boruta 算法进行特征选择，结合随机森林采用十折交叉验证进行 MCI 不同转归的直接三分类、多个二分类和分层三分类。采用准确度 (ACC)、平衡准确率 (B-ACC)、灵敏度 (SEN)、特异度 (SPE)、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV) 和受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 评价模型的性能。将单因素分析中差异有统计学意义 ($P < 0.10$) 的影响因素作为自变量，以 MCI 的不同转归情况 (逆转、稳定、进展) 作为因变量，进行多分类逐步 Logistic 回归分析 ($\alpha_{入} = 0.05$, $\alpha_{出} = 0.10$)，报告比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI)。

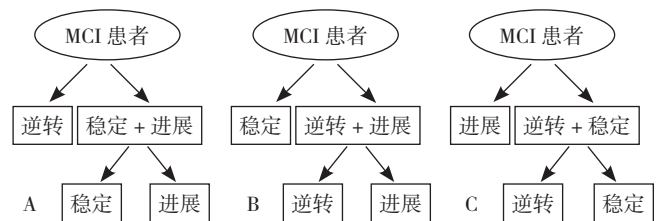
2 结果

2.1 基本情况 397 例 MCI 患者中男 194 例 (48.87%)、女 203 例 (51.13%)，平均年龄为 (75.8 ± 10.0) 岁。124 例 MCI 患者逆转为 NC，逆转率为 31.23%；177 例 MCI 患者稳定，稳定率为 44.58%；96 例 MCI 患者进展为痴呆，进展率为 24.18%。

2.2 MCI 患者不同转归的多分类情况 采用随机森林将 397 例 MCI 患者的不同转归进行分层三分类，总 ACC 为 67.58%，基于 Boruta 特征进行选择，得出 MMSE、CDR 为 MCI 患者不同转归的最重要特征。分层三分类流程图见图 1。

在多个二分类中，进展和逆转、逆转和稳定的分类性能较优，总 ACC 均在 90% 以上；进展和稳定的分类性能较差，仅为 68.86%。多个二分类结果中进展和逆转、逆转和稳定的二分类 ACC 均 >90%、AUC 均 >0.900，分类效果更佳。分层三分类中稳定→逆转→进展的总 ACC 为 84.38%，见表 1。

2.3 MCI 患者不同转归的单因素分析 不同转归情况的 MCI 患者年龄、性别、受教育年限、婚姻状况、独立能力、吸烟情况、BMI、矫正视力情况、矫正听力情况、



注：MCI=轻度认知障碍；A为逆转→稳定→进展，B为稳定→逆转→进展，C为进展→逆转→稳定

图 1 MCI 患者分层三分类流程图

Figure 1 Flowchart of hierarchical three-class classification of MCI outcomes

表 1 MCI 患者不同转归分类性能汇总

Table 1 Performance summary of different modalities in classifying outcomes in MCI patients

指标	多个二分类			分层三分类		
	逆转和稳定	稳定和进展	逆转和进展	逆转→稳定 稳定→进展	稳定→逆 转→进展	进展→逆 转→稳定
总 ACC (%)	91.36	68.86	90.45	72.29	84.38	73.80
B-ACC (%)	90.84	61.69	90.36	87.58	72.63	54.23
SEN (%)	87.90	85.88	91.13	80.65	75.71	18.75
SPE (%)	93.79	37.50	89.58	94.51	69.55	89.70
PPV (%)	90.83	71.70	91.87	86.96	66.67	36.74
NPV (%)	91.71	59.02	88.66	91.49	78.06	77.59
F1 分数	0.913	0.647	0.902	0.892	0.719	0.499
AUC	0.908	0.617	0.904	0.876	0.726	0.542

注：ACC=准确度，B-ACC=平衡准确率，SEN=灵敏度，SPE=特异度，PPV=阳性预测值，NPV=阴性预测值，AUC=受试者工作特征曲线下面积

卒中情况、糖尿病情况、高脂血症情况、维生素 B₁₂ 缺乏症情况、尿失禁情况、大便失禁情况、自我报告认知障碍、他人报告认知障碍、GDS-15 得分、FAQ 得分、NPI-Q 得分、MMSE 得分、CDR 得分、动物命名正确数、

蔬菜命名正确数和 TMT-A 得分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.10$); 不同转归情况的 MCI 患者右利手、心率、实力、佩戴眼镜、听力、佩戴助听器、高血压、甲状腺疾病情况比价, 差异无统计学意义 ($P > 0.10$), 见表 2。

表 2 MCI 患者不同转归的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of associated factors of different outcomes in MCI patients

转归	例数	年龄 [n (%)]			性别 [n (%)]		受教育年限 [n (%)]			婚姻状况 [n (%)]	
		<70 岁	70-79 岁	≥ 80 岁	男性	女性	≤ 12 年	13-16 年	>16 年	单身	已婚
逆转	124	35 (28.23)	49 (39.52)	40 (32.26)	72 (58.06)	52 (41.94)	22 (17.74)	51 (41.13)	51 (41.13)	60 (48.39)	64 (51.61)
稳定	177	26 (14.69)	71 (40.11)	80 (45.20)	83 (46.89)	94 (53.11)	47 (26.55)	68 (38.42)	62 (35.03)	60 (33.90)	117 (66.10)
进展	96	25 (26.04)	42 (43.75)	29 (30.21)	39 (40.63)	57 (59.38)	37 (38.54)	39 (40.63)	20 (20.83)	36 (37.50)	60 (62.50)
检验统计量值		12.626			7.084		15.802			6.588	
P 值		0.013			0.029		0.003			0.037	

转归	独立能力 [n (%)]		右利手 [n (%)]		吸烟 [n (%)]		BMI [n (%)]			心率 [n (%)]	
	能够独立生活	不能独立生活	是	否	是	否	正常	超重	肥胖	正常	异常
逆转	111 (89.52)	13 (10.48)	112 (90.32)	12 (9.68)	58 (46.77)	66 (53.23)	63 (50.81)	50 (40.32)	11 (8.87)	98 (79.03)	26 (20.97)
稳定	86 (48.59)	91 (51.41)	162 (91.53)	15 (8.47)	103 (58.19)	74 (41.81)	68 (38.42)	62 (35.03)	47 (26.55)	146 (82.49)	31 (17.51)
进展	48 (50.00)	48 (50.00)	85 (88.54)	11 (11.46)	63 (65.63)	33 (34.38)	32 (33.33)	36 (37.50)	28 (29.17)	81 (84.38)	15 (15.63)
检验统计量值	59.047		0.643		8.227		18.932			1.124	
P 值	<0.001		0.725		0.016		0.001			0.570	

转归	视力 [n (%)]		佩戴眼镜 [n (%)]		矫正视力 [n (%)]		听力 [n (%)]		佩戴助听器 [n (%)]	
	正常	异常	是	否	正常	异常	正常	异常	是	否
逆转	26 (20.97)	98 (79.03)	107 (86.29)	17 (13.71)	117 (94.35)	7 (5.65)	89 (71.77)	35 (28.23)	22 (17.74)	102 (82.26)
稳定	41 (23.16)	136 (76.84)	151 (85.31)	26 (14.69)	142 (80.23)	35 (19.77)	113 (63.84)	64 (36.16)	41 (23.16)	136 (76.84)
进展	20 (20.83)	76 (79.17)	81 (84.38)	15 (15.63)	81 (84.38)	15 (15.63)	69 (71.88)	27 (28.13)	19 (19.79)	77 (80.21)
检验统计量值	0.292		0.161		12.003		2.881		1.366	
P 值	0.864		0.923		0.002		0.237		0.505	

转归	矫正听力 [n (%)]		卒中 [n (%)]		糖尿病 [n (%)]		高血压 [n (%)]		高脂血症 [n (%)]	
	正常	异常	有	无	有	无	有	无	有	无
逆转	120 (100.00)	0	9 (7.26)	115 (92.74)	26 (20.97)	98 (79.03)	80 (64.52)	44 (35.48)	78 (62.90)	46 (37.10)
稳定	150 (84.75)	27 (15.25)	20 (11.30)	157 (88.70)	29 (16.38)	148 (83.62)	120 (67.80)	57 (32.20)	123 (69.49)	54 (30.51)
进展	88 (91.67)	8 (8.33)	25 (26.04)	71 (73.96)	27 (28.13)	69 (71.88)	65 (67.71)	31 (32.29)	74 (77.08)	22 (22.92)
检验统计量值	21.143		17.686		5.246		0.406		5.119	
P 值	<0.001		<0.001		0.073		0.816		0.077	

转归	维生素 B ₁₂ 缺乏症 [n (%)]		甲状腺疾病 [n (%)]		尿失禁 [n (%)]		大便失禁 [n (%)]		自我报告认知障碍 [n (%)]	
	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
逆转	3 (2.42)	121 (97.58)	26 (20.97)	98 (79.03)	19 (15.32)	105 (84.68)	6 (4.84)	118 (95.16)	62 (50.00)	62 (50.00)
稳定	24 (13.56)	153 (86.44)	32 (18.08)	145 (81.92)	42 (23.73)	135 (76.27)	6 (3.39)	171 (96.61)	161 (90.96)	16 (9.04)
进展	17 (17.71)	79 (82.29)	16 (16.67)	80 (83.33)	28 (29.17)	68 (70.83)	10 (10.42)	86 (89.58)	71 (73.96)	25 (26.04)
检验统计量值	14.822		0.726		6.278		6.041		63.673	
P 值	0.001		0.695		0.043		0.049		<0.001	

转归	他人报告认知障碍 [n (%)]		GDS-15 得分 [M(QR), 分]	FAQ 得分 [M(QR), 分]	NPI-Q 得分 [M(QR), 分]	MMSE 得分 (分)	CDR 得分 [M(QR), 分]	动物命名正确数 (个)	蔬菜命名正确数 (个)	TMT-A 得分 (分)
	有	无								
逆转	43 (34.68)	81 (65.32)	1.0 (2.0)	0 (1.0)	0 (1.0)	28.9 ± 1.6	0 (0.5)	18.37 ± 4.81	12.88 ± 3.99	40.9 ± 23.7
稳定	160 (90.40)	17 (9.60)	2.0 (2.5)	7 (13.0)	2.0 (4.0)	24.3 ± 3.7	0.5 (0.5)	13.28 ± 4.99	8.81 ± 3.82	60.9 ± 38.0
进展	78 (81.25)	18 (18.75)	2.0 (4.0)	8 (16.5)	2.0 (5.8)	24.0 ± 3.8	0.5 (0)	12.44 ± 4.60	8.41 ± 3.85	66.8 ± 34.7
检验统计量值	116.166		19.910 ^a	117.324 ^a	55.995 ^a	88.984 ^b	151.250 ^a	53.687 ^b	50.514 ^b	19.637 ^b
P 值	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: ^a 表示 H 值, ^b 表示 F 值, 余检验统计量值表示 χ^2 值; BMI= 体质指数, GDS-15= 简版老年抑郁量表, FAQ= 功能活动问卷, NPI-Q = 简明神经精神量表, MMSE= 简易精神状态量表, CDR= 临床痴呆评定量表, TMT-A= 连线测验

2.4 MCI 患者不同转归影响因素的多分类逐步 Logistic 回归分析 以单因素分析中 $P < 0.10$ 的 25 个因素为自变量, 以 MCI 患者不同转归为因变量进行多分类逐步 Logistic 回归分析 (赋值见表 3), 结果显示, 对于 MCI 患者进展为痴呆而言, 年龄 ≥ 80 岁、自我报告认知障碍、CDR 得分降低为保护因素, 有卒中、大便失禁、FAQ 得分升高为危险因素 ($P < 0.05$)。对于 MCI 患者逆转为正常而言, 年龄 ≥ 80 岁、肥胖、自我报告认知障碍、CDR 得分升高为危险因素, MMSE 得分升高和动物命名正确数升高为保护因素 ($P < 0.05$), 见表 4。模型的拟合优度检验结果显示模型拟合较好 ($-2 \log \text{likelihood} = 478.587$, $\text{Cox\&Snell } R^2 = 0.605$, $\text{Nagelkerke } R^2 = 0.686$, $\text{McFadden } R^2 = 0.435$, $\text{Pearson } \chi^2 = 742.866$, $P = 0.735$, $\text{AIC} = 530.587$, $\text{BIC} = 634.170$)。

3 讨论

国内外关于 BMI 与痴呆的研究结果好坏参半, 有学者提出当体内营养过剩、脂肪长期堆积可导致高脂血症, 并随着时间的推移会增加认知障碍和痴呆的发生风险^[7]。KIVIMAKI 等^[8]提出只有通过长期随访才可以发现较高的 BMI 对认知的消极影响, 当随访时间较短时较高的 BMI 似乎具有保护作用。国内外学者均建议临床医生应该关注包括卒中、高血压、糖尿病、高血脂和吸烟等血管危险因素对认知的消极影响^[9-10]; ELIAS 等^[11]发现卒中患者存在多个认知领域受损, GANGULI 等^[12]与 UNVERZAGT 等^[13]研究发现患卒中的 MCI 患者更易进展为痴呆。本研究结果显示, 对于 MCI 患者进展为痴呆而言, 有卒中 ($OR = 2.896$) 为危险因素; 进一步提示 MCI 患者的卒中预防和管理在保持认知功能方面的潜在价值。既往研究已发现高龄与日常功能障碍是老年人认知功能损害的危险因素^[14], 龙子弋^[15]

提出大、小便失禁是痴呆患者的核心症状。绝大多数研究发现高龄是 MCI 患者进展为痴呆的危险因素^[16], 而本研究发现年龄 ≥ 80 岁的 MCI 患者既不易于逆转为 NC, 也不易于进展为痴呆, 可能是由于本研究中 149 例 80 岁 MCI 患者稳定率高达 53.69%, 且超高龄 MCI 患者认知功能趋于稳定, 不易波动。另外, 在基层医疗卫生机构中可以采用简单易操作的认知评估量表对 MCI 患者进行不同的转归预测。

MCI 是一种随时间波动的高度异质性状态, 临床医生应持有非常谨慎的态度对逆转为 NC 的 MCI 患者采取抗痴呆治疗, 因为逆转者可能获益甚微, 同时还要面临药物不良反应和多余的检查或干预^[1]。而国内外大多数研究只是关注 MCI 向痴呆的进展, 关于 MCI 逆转为 NC 的研究鲜少。准确识别逆转为 NC 的 MCI 患者, 对其进行健康宣教和及时干预, 保持良好的认知功能, 减少其再次认知恶化的风险^[17]。认知趋于稳定的 MCI 患者和进展为痴呆的 MCI 患者应接受更高水平的随访与认知干预, 进而有助于优化医疗资源分配和临床决策^[18]。

综上所述, MCI 患者的双向转归受多种因素影响, 其中高龄、肥胖、卒中、大便失禁、自我报告认知障碍和日常功能障碍是 MCI 双向转归的重要影响因素。应关注认知功能较好的低龄 MCI 患者, 对其进行健康宣教、认知训练, 促进其向 NC 的逆转; 同时应关注具有卒中、大便失禁等共患病和日常功能障碍的 MCI 患者, 对其进行健康管理干预和预防性护理, 减少其未来进展为痴呆的风险。

作者贡献: 韩红娟、秦瑶进行文章的构思与设计, 文章的可行性分析, 数据分析, 撰写论文; 陈杜荣、安建华进行文献查询与数据整理; 安建华和余红梅进行论文的修订及审核; 余红梅对文章整体负责, 监督管理。

表 3 MCI 患者不同转归影响因素的多分类逐步 Logistic 回归分析赋值表

Table 3 Assignment for factors associated with progression to dementia and reversion to normal cognition in MCI explored using stepwise multinomial Logistic regression

变量	赋值	变量	赋值
转归	1= 进展, 2= 逆转, 3= 稳定	维生素 B ₁₂ 缺乏症	0= 无, 1= 有
年龄	1=<70 岁, 2=70-79 岁, 3= ≥ 80 岁	尿失禁	0= 无, 1= 有
性别	0= 女, 1= 男	大便失禁	0= 无, 1= 有
受教育年限	1= ≤ 12 年, 2=13-16 年, 3=>16 年	自我报告认知障碍	0= 无, 1= 有
婚姻状况	0= 单身, 1= 已婚	他人报告认知障碍	0= 无, 1= 有
独立能力	0= 需要帮助, 1= 完全独立	GDS-15 得分	实测值
吸烟情况	0= 不吸烟, 1= 吸烟	FAQ 得分	实测值
BMI	1= 正常, 2= 超重, 3= 肥胖	NPI-Q 得分	实测值
矫正视力	0= 正常, 1= 异常	MMSE 得分	实测值
矫正听力	0= 正常, 1= 异常	CDR 得分	实测值
卒中	0= 无, 1= 有	动物命名数	实测值
糖尿病	0= 无, 1= 有	蔬菜命名正确数	实测值
高脂血症	0= 无, 1= 有	TMT-A 得分	实测值

表4 MCI患者不同转归影响因素的多分类逐步 Logistic 回归分析

Table 4 Stepwise multinomial Logistic regression analyses of influencing factors for progression to dementia and reversion to normal cognition in MCI

转归	因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI	转归	因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI	
进展	常数	3.132	1.246	6.324	0.012	-	-	逆转	常数	-12.705	2.686	22.369	0.001	-	-	
	年龄 (岁)								年龄 (岁)							
	<70	-	-	-	-	-	-		<70	-	-	-	-	-	-	-
	70~79	-0.737	0.382	3.724	0.054	0.478	(0.226, 1.012)		70~79	-0.991	0.569	3.037	0.081	0.371	(0.122, 1.132)	
	≥80	-1.348	0.405	11.112	0.001	0.260	(0.117, 0.574)		≥80	-1.243	0.588	4.461	0.035	0.289	(0.091, 0.914)	
	BMI	-	-	-	-	-	-		BMI	-	-	-	-	-	-	-
	正常	-	-	-	-	-	-		正常	-	-	-	-	-	-	-
	肥胖	-0.097	0.361	0.072	0.788	0.908	(0.447, 1.841)		肥胖	-1.442	0.582	6.132	0.013	0.236	(0.075, 0.740)	
	超重	0.391	0.333	1.377	0.241	1.479	(0.769, 2.843)		超重	-0.428	0.452	0.899	0.343	0.652	(0.269, 1.579)	
	矫正听力	-	-	-	-	-	-		矫正听力	-	-	-	-	-	-	-
	异常	-	-	-	-	-	-		异常	-	-	-	-	-	-	-
	正常	0.390	0.470	0.691	0.406	0.677	(0.270, 1.699)		正常	-21.148	0.001	-	-	6.543E-10	(6.542E-10, 6.544E-10)	
	卒中	-	-	-	-	-	-		卒中	-	-	-	-	-	-	-
	无	-	-	-	-	-	-		无	-	-	-	-	-	-	-
	有	1.063	0.382	7.746	0.005	2.896	(1.370, 6.122)		有	-0.152	0.617	0.061	0.805	0.859	(0.256, 2.879)	
	大便失禁	-	-	-	-	-	-		大便失禁	-	-	-	-	-	-	-
	无	-	-	-	-	-	-		无	-	-	-	-	-	-	-
有	1.880	0.663	8.040	0.005	6.556	(1.787, 24.047)	有	1.241	1.073	1.338	0.247	3.458	(0.423, 28.293)			
自我报告认知障碍	-	-	-	-	-	-	自我报告认知障碍	-	-	-	-	-	-	-		
无	-	-	-	-	-	-	无	-	-	-	-	-	-	-		
有	-1.222	0.382	10.222	0.001	0.295	(0.139, 0.623)	有	-1.241	0.491	6.389	0.011	0.289	(0.111, 0.757)			
CDR 得分	-1.514	0.444	11.640	0.001	0.220	(0.092, 0.525)	CDR 得分	-4.203	0.912	21.235	0.001	0.015	(0.003, 0.089)			
FAQ 得分	0.047	0.022	4.444	0.035	1.048	(1.003, 1.095)	FAQ 得分	-0.082	0.051	2.639	0.104	0.921	(0.834, 1.017)			
MMSE 得分	-0.043	0.041	1.104	0.293	0.958	(0.885, 1.038)	MMSE 得分	0.535	0.091	34.362	0.001	1.708	(1.428, 2.043)			
动物命名正确数	-0.055	0.032	2.979	0.084	0.946	(0.888, 1.008)	动物命名正确数	0.130	0.043	8.922	0.003	1.139	(1.046, 1.240)			

注：- 表示无此项数据

本研究不足之处：

本研究采用的数据来自美国国家阿尔茨海默病协调中心 (NACC)，招募研究对象均为自愿参与，研究对象的受教育程度较高，结果外推受到局限。未来研究将进一步基于国内老年人队列进行 MCI 患者的转归研究。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 秦瑶, 张嘉嘉, 吴妍, 等. 轻度认知障碍逆转为认知正常的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (27): 3506-3509. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.500.

QIN Y, ZHANG J J, WU Y, et al. Research progress on reversion of mild cognitive impairment to normal cognition [J]. Chin Gen Pract, 2021, 24 (27): 3506-3509. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.500.

[2] BEEKLY D L, RAMOS E M, LEE W W, et al. The national Alzheimer's coordinating center (NACC) database: the uniform data set [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2007, 21 (3): 249-258. DOI: 10.1097/wad.0b013e318142774e.

[3] BYRNE L, BUCKS R S, WILCOCK G K. Mini mental state

examination [J]. Lancet, 2000, 355 (9200): 314-315. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)72308-4.

[4] TAN J E, STRAUSS E, SHERMAN E M S. Clinical Dementia Rating [M]//KREUTZER J S, DELUCA J, CAPLAN B. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York: Springer, 2011.

[5] SHINDO A, TERADA S, SATO S, et al. Trail making test part a and brain perfusion imaging in mild Alzheimer's disease [J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013, 3 (1): 202-211. DOI: 10.1159/000350806.

[6] KURLOWICZ L. The Geriatric Depression Scale (GDS) [J]. Home Care Provider, 2000, 5 (2): 76-77. DOI: 10.1016/s1060-135x(00)90035-6.

[7] 李碧汐, 吉彤, 张亚欣, 等. 内脏脂肪型肥胖对中老年人认知功能障碍的影响 [J]. 北京医学, 2021, 43 (4): 296-299, 303. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2021.04.003.

LI B X, JI T, ZHANG Y X, et al. The effect of visceral fat obesity on cognitive dysfunction in middle-aged and elderly people [J]. Beijing Med J, 2021, 43 (4): 296-299, 303. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2021.04.003.

[8] KIVIMAKI M, LUUKKONEN R, BATTY G D, et al. Body mass index and risk of dementia: analysis of individual-level data from 1.3

- million individuals [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (5): 601-609. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.09.016.
- [9] SAHATHEVAN R, BRODTMANN A, DONNAN G A. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7 (1): 61-73. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x.
- [10] 杜怡峰. 血管因素与老年认知功能减退 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(6): 411. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.070318.
- [11] ELIAS M F, SULLIVAN L M, D'AGOSTINO R B, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance [J]. *Stroke*, 2004, 35 (2): 404-409. DOI: 10.1161/01.STR.0000103141.82869.77.
- [12] GANGULI M, FU B, SNITZ B E, et al. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort [J]. *Neurology*, 2013, 80 (23): 2112-2120. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318295d776.
- [13] UNVERZAGT F W, OGUNNIYI A, TALER V, et al. Incidence and risk factors for cognitive impairment no dementia and mild cognitive impairment in African Americans [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2011, 25 (1): 4-10. DOI: 10.1097/wad.0b013e3181f1c8b1.
- [14] 周媛媛, 周香莲, 王杰, 等. 轻度认知功能障碍向痴呆进展的危险因素及保护因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (33): 4149-4156. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.33.022.
- ZHOU Y Y, ZHOU X L, WANG J, et al. Risk factors and protective factors for the progression of mild cognitive impairment towards dementia [J]. *Chin Gen Pract*, 2018, 21 (33): 4149-4156. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.33.022.
- [15] 龙子弋. 基于证候要素的痴呆证候分型量表研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [16] 彭雯洁, 秦瑶, 韩红娟, 等. 轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病的生存分析 [J]. *现代预防医学*, 2020, 47 (16): 2891-2894, 2932.
- PENG W J, QIN Y, HAN H J, et al. Survival analysis from mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's disease [J]. *Mod Prev Med*, 2020, 47 (16): 2891-2894, 2932.
- [17] ROBERTS R O, KNOPMAN D S, MIELKE M M, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal [J]. *Neurology*, 2014, 82 (4): 317-325. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000055.
- [18] GAO Q, GWEE X, FENG L, et al. Mild cognitive impairment reversion and progression: rates and predictors in community-living older persons in the Singapore longitudinal ageing studies cohort [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2018, 8 (2): 226-237. DOI: 10.1159/000488936.
- (收稿日期: 2021-09-22; 修回日期: 2021-10-25)
(本文编辑: 毛亚敏)

(上接第 1069 页)

- [34] PADOL S, YUAN Y H, THABANE M, et al. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (7): 1467-1475. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x.
- [35] ANTOS D, SCHNEIDER-BRACHERT W, BÄSTLEIN E, et al. 7-day triple therapy of Helicobacter pylori infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity [J]. *Helicobacter*, 2006, 11 (1): 39-45. DOI: 10.1111/j.0083-8703.2006.00375.x.
- [36] XU H M, WANG W C, MA X N, et al. Comparative efficacy and safety of high-dose dual therapy, bismuth-based quadruple therapy and non-bismuth quadruple therapies for Helicobacter pylori infection: a network meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33 (6): 775-786. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001835.
- [37] YANG J C, LIN C J, WANG H L, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (5): 895-905.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.036.
- [38] ZHU Y J, ZHANG Y, WANG T Y, et al. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection: a systematic review with meta-analysis [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820937115. DOI: 10.1177/1756284820937115.
- [39] VILLORIA A, GARCIA P, CALVET X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28 (7): 868-877. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03807.x.
- [40] VCEV A, STIMAC D, VCEVA A, et al. High dose omeprazole plus amoxicillin and azithromycin in eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcers [J]. *Helicobacter*, 1999, 4 (1): 54-57. DOI: 10.1046/j.1523-5378.1999.09041.x.
- [41] CHOI H S, PARK D I, HWANG S J, et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve Helicobacter pylori eradication rate [J]. *Helicobacter*, 2007, 12 (6): 638-642. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00556.x.
- [42] SALEM E M, YAR T, BAMOSA A O, et al. Comparative study of Nigella Sativa and triple therapy in eradication of Helicobacter Pylori in patients with non-ulcer dyspepsia [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2010, 16 (3): 207-214. DOI: 10.4103/1319-3767.65201.
- [43] VELDHUYZEN VAN ZANTEN S, FEDORAK R N, LAMBERT J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of Helicobacter pylori positive, functional (nonulcer) dyspepsia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98 (9): 1963-1969. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07583.x.
- [44] TALLEY N J, VAKIL N, BALLARD E D 2nd, et al. Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (15): 1106-1111. DOI: 10.1056/NEJM199910073411502.
- (收稿日期: 2021-10-15; 修回日期: 2021-12-01)
(本文编辑: 毛亚敏)