

老年人认知状态转移规律及其影响因素研究*

袁满琼^{1,2} 沙玉德^{1,2} 徐传海^{1,2} 方亚^{1,2Δ}

【摘要】目的 了解老年人认知状态转移规律及其影响因素,为认知障碍早期干预提供科学依据。**方法** 基于 ADNI 数据,选取基线年龄 ≥ 60 岁且至少完成一次随访的受试者为研究对象,认知状态分为认知正常(normal cognition, CN)、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)三类。采用多状态 Markov 模型探索三种认知状态间的转移规律以及年龄、性别、教育程度、是否携带 APOE4 等位基因、婚姻状况等对认知状态转移的影响。**结果** 共纳入 1907 名受试者的 10073 条记录,基线年龄 73.9 ± 6.45 岁,平均随访 6.6 次。多状态 Markov 模型拟合发现, MCI 发展至 AD 的转移强度是其逆转为 CN 的 2.88 倍(0.118 vs. 0.041);处于 CN 的受试者,10 年后仍处于 CN 的概率较第一年降低 33.6%,而发展为 MCI 和 AD 的概率比第一年分别增加了约 3 倍和 55 倍;处于 MCI 的受试者,10 年后仍为 MCI 的概率仅为 0.238,而发展为 AD 的概率是其逆转概率的 3.95 倍(0.608 vs. 0.154)。此外, CN 和 MCI 状态的平均停留时间分别为 18.43 年和 6.30 年。多因素分析发现,性别为男、高龄、低教育程度和携带 APOE4 等位基因会增加 MCI 的发病风险。**结论** 随着时间的推移,老年人认知功能呈下降趋势,高龄、低教育年限和携带 APOE4 基因是认知下降的危险因素。

【关键词】 老年人 认知状态转移 阿尔兹海默症 多状态 Markov 模型

【中图分类号】 R195.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.02.009

Study on Cognitive Status Transition and Influencing Factors for Older Adults

Yuan Manqiong, Sha Yude, Xu Chuanhai, et al (School of Public Health, Xiamen University(361102), Xiamen)

【Abstract】Objective To understand the transition of cognitive states among older adults and its influencing factors in order to provide a scientific basis for early intervention of cognitive impairment. **Methods** Based on ADNI data, subjects aged ≥ 60 years and had at least one follow-up were included in this study. Cognition was divided into (normal cognition, CN), (mild cognitive impairment, MCI) and (Alzheimer's disease, AD). A multi-state Markov model was used to explore the transfer rules among the three cognitive states, and to estimate the effects of age, gender, education level, APOE4 allele and marital status. **Results** A total of 10073 records of 1907 subjects were included. Among them, the baseline age was 73.9 ± 6.45 years old, and the average follow-up was 6.6 times. The intensity of transition from MCI to AD was 2.88 times of its reversal to CN(0.118 vs. 0.041). For CN subjects, the probability of remaining at CN after 10 years decreased by 33.6% compared with that after the first year, while the probability of developing MCI and AD increased by 3 times and 55 times, respectively. For MCI subjects, the probability of staying at MCI after 10 years is only 0.238, while the probability of developing AD is 3.95 times that of its reversal(0.608 vs. 0.154). In addition, the average residence time of CN and MCI is 18.43 years and 6.30 years, respectively. Multivariate analysis showed that male, older age, low educational level and carrying APOE4 allele increased the risk of MCI. **Conclusion** The cognitive function of the elderly showed a downward trend overtime. Older age, low educational level, and carrying APOE4 are risk factors for cognitive decline.

【Key words】 Old people; Cognitive status transition; Alzheimer's disease; Multi-state Markov model

我国正面临着严峻的人口老龄化形势。据第七次人口普查数据,2020 年我国 60 岁及以上人口达 2.6 亿,占总人口的 18.70%,远高于国际上人口老龄化 10%的标准,较 2010 年第六次全国人口普查上升了 5.44 个百分点^[1]。认知功能障碍是最常见的老年疾病之一,其中阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)严重威胁着老年人的身体健康和心理健康。据世界卫生组织《2019 年全球健康评估》报告显示,包括 AD 在内的痴呆症位居全世界十大死因之列,成为仅次于心血管疾病和癌症的主要死亡原因^[2]。在全球

人口老龄化形势下,对 AD 的防治引起了世界各国政府和医学界的普遍关注。了解认知功能发展规律及其影响因素对 AD 的早期预防和干预至关重要。

资料与方法

1. 资料来源

本次研究数据来自于 ADNI 数据库(<https://ida.loni.usc.edu>)里“ADNIMERGE”文件。该数据库于 2004 年启动,是一项仍在持续进行的多中心纵向研究,旨在开发用于 AD 的早期检测和跟踪的临床、成像、遗传和生物标志物。本研究数据更新至 2021 年 11 月 19 日,共有 2368 名受试者的 15675 条记录。剔除基线年龄 < 60 岁、仅有一次就诊记录、认知状态变量缺失的样本,最终纳入 1907 名受试者的 10073 条

* 基金项目:国家自然科学基金(81973144)

1. 厦门大学公共卫生学院(361002)

2. 福建省高校卫生技术评估重点实验室

Δ 通信作者:方亚, E-mail: fangya@xmu.edu.cn

记录。具体筛选流程如图 1 所示。

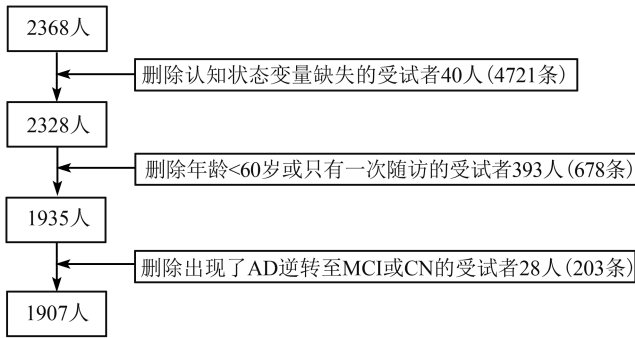


图 1 样本筛选流程图

2. 认知状态分类

ADNI 将受试者的认知功能分为认知正常 (normal cognition, CN)、轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 和 AD 三种状态, 其诊断标准详见 ADNI 数据库操作手册 (http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/2010/09/ADNI_General_Procedures_Manual.pdf)。

3. 研究方法

考虑到 AD 发展过程具有时间连续性和状态离散性的特点, 本研究采用时间连续、状态离散的多状态 Markov 模型^[3]估计不同认知状态间的转移强度、转移概率和各状态平均停留时间。具体地, 将 CN、MCI 和 AD 分别标记为 1、2、3, 其中 AD 为吸收态, 即个体一旦进入该状态, 则无法再转移至其他状态。同时, 由于在 CN 与 AD 之间存在一个过渡的阶段 MCI, 本研究假定 CN 不能在非常短的时间内直接发展成 AD, 即 CN 至 AD 的转移强度 q_{13} 为 0^[4], 模型示意图详见图 2。进一步, 采用多状态 Markov 模型多因素分析探索年龄、性别、教育程度、婚姻状况、是否携带基因 APOE4 等对认知状态转移的影响。以上统计分析采用 R 软件“msm”包实现。



图 2 模型转移路径和转移强度示意图

结 果

1. 基本情况

1907 名受试者平均基线年龄 73.9 岁, 其中男性 1036 人 (54.3%), 平均受教育 16.02 年, 已婚 1457 人 (76.4%), 未携带 APOE4 基因 1016 人 (53.3%)。基线认知状态为 CN 684 人 (35.9%), MCI 891 人 (46.7%), AD 332 人 (17.4%), 详见表 1。平均随访次数 6.6 次, 平均随访时间 2.6 年。

2. 状态转移频数

在 10073 条记录中, CN 发展为 MCI 共 163 次,

MCI 逆转为 CN 107 次, MCI 发展为 AD 359 次。除保持在原状态外, MCI 发展至 AD 的转移频数最高, 具体详见表 2。

表 1 1907 名老年人基线基本情况描述

变量名	基本情况
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	73.9 ± 6.45
性别 (n, %)	
男	1036 (54.3)
女	871 (45.7)
教育程度 ($\bar{x} \pm s$ 年)	16.02 ± 2.80
婚姻状况 (n, %)*	
已婚	1457 (76.4)
丧偶	219 (11.5)
离异	159 (8.3)
未婚	65 (3.4)
APOE4 (n, %)*	
0	1016 (53.3)
1	690 (36.2)
2	179 (9.4)
基线认知状态 (n, %)	
CN	684 (35.9)
MCI	891 (46.7)
AD	332 (17.4)

*: 数据有缺失。APOE4: “0”表示未携带 APOE4 等位基因, “1”表示携带 1 个 APOE4 等位基因, “2”表示携带 2 个等位 APOE4 基因。

表 2 状态转换频数表

起始状态	转移状态		
	CN	MCI	AD
CN	2745	163	4
MCI	107	3320	359
AD	-	-	1468

3. 转移强度、转移概率与平均停留时间

采用多状态 Markov 模型估计不同认知状态间的转移强度和转移概率, 以及在 CN 和 MCI 状态的平均停留时间, 结果详见表 3。在极短的时间内, CN 发展至 MCI 的转移强度 (0.054) 与 MCI 逆转为 CN 的转移强度 (0.041) 相当, 但 MCI 发展至 AD 的强度约为其逆转至 CN 的 2.88 倍 (0.118/0.041)。从转移概率上看, 处于 CN 的受试者 1 年后仍处于 CN 的概率为 0.948, 发展为 MCI 和 AD 的概率分别为 0.049 和 0.003。随着时间推移, 保持 CN 状态的概率逐渐降低, 而发展为 MCI 或 AD 的概率逐渐增加。10 年后仍处于 CN 的概率为 0.629, 较第一年降低 33.6%, 而发展为 MCI 和 AD 的概率比第一年分别增加了约 3 倍和 55 倍。处于 MCI 的受试者, 1 年后保持 MCI 状态的概率为 0.854, 进展为 AD 的概率是其逆转为 CN 的 2.95 倍 (0.109 vs. 0.037)。10 年后仍处于 MCI 的概率仅为 0.238, 而发展为 AD 的概率是其逆转概率的 3.95 倍 (0.608 vs. 0.154)。特别地, MCI 逆转为 CN 的概率随时间推移也有所增加, 由 1 年后的 0.037 增长

至 10 年后的 0.154。总的来说,随着时间推移,个体保持原有状态的概率逐渐减小,认知下降的概率均高于其好转的概率。此外,结果还发现 CN 和 MCI 状态平均停留时间分别为 18.43 年和 6.30 年。

表 3 不同认知状态转移强度与 1、3、5、10 年转移概率

状态转移	转移强度	转移概率			
		1 年	3 年	5 年	10 年
CN-CN	-	0.948	0.858	0.780	0.629
CN-MCI	0.054(0.047, 0.063)	0.049	0.119	0.163	0.203
CN-AD	-	0.003	0.023	0.057	0.168
MCI-CN	0.041(0.034, 0.049)	0.037	0.090	0.123	0.154
MCI-MCI	-	0.854	0.628	0.467	0.238
MCI-AD	0.118(0.106, 0.130)	0.109	0.282	0.410	0.608

表 4 多状态 Markov 多因素拟合结果(HR, 95% CI)

变量	CN-MCI	MCI-CN	MCI-AD
年龄(岁)	1.026(1.001, 1.052)	0.943(0.920, 0.966)	1.028(1.014, 1.043)
性别			
男性	1.00	1.00	1.00
女性	0.677(0.450, 0.917)	1.155(0.805, 1.659)	1.066(0.866, 1.312)
教育程度(年)	0.931(0.881, 0.984)	1.082(1.018, 1.157)	0.993(0.958, 1.029)
APOE4*			
0	1.00	1.00	1.00
1	1.276(0.919, 1.771)	0.894(0.605, 1.321)	2.383(1.904, 2.983)
2	2.482(1.155, 5.332)	0.390(0.145, 1.052)	2.873(2.093, 3.942)
婚姻状况			
已婚	1.00	1.00	1.00
其他 ^a	0.927(0.659, 1.304)	0.832(0.532, 1.302)	0.802(0.620, 1.038)

: APOE4:“0”表示未携带 APOE4 等位基因,“1”表示携带 1 个 APOE4 等位基因,“2”表示携带 2 个等位 APOE4 基因。 * 包括丧偶、离异和未婚。

讨 论

在我国老龄人口不断增加^[1]、AD 严重威胁老年人的身心健康且至今仍无有效治疗药物的背景下^[2],了解老年人认知状态转移规律及其影响因素对 AD 的早期预防和干预至关重要。本研究基于长达 16 年随访的 ADNI 数据库,其关键性变量认知状态由临床医生经过严格诊断标准分类,通过多状态 Markov 模型估计认知状态间的转移强度、转移概率和平均停留时间,并进行影响因素分析,探究认知转移规律。

本研究发现 MCI 至 AD 的转移强度最大,提示 MCI 是一个高风险阶段;同时发现 MCI 可逆转至 CN,且随着时间推移逆转概率增长,提示 MCI 是一个可干预的阶段。事实上,已有大量研究证实 MCI 极有可能发展至 AD^[5-6],然而也有不少研究提示 MCI 可逆,并计算其逆转率^[7-9]。如 Shimada 等^[7]通过一项对 396 名社区老年人进行的为期 4 年的随访研究发现 MCI 的逆转率达 34.3%。同样地, Sanz-Blasco 等^[8]在对 70 岁及以上的 985 名西班牙社区老年人开展的为期 5 年的监测估计出 MCI 的逆转率为 11%。Xue 等^[9]通过 meta 分析,计算出 MCI 的总体逆转率为

4.多状态 Markov 模型影响因素分析

进一步,将年龄、性别、教育程度、是否携带 APOE4 基因和婚姻状况 5 个因素纳入多状态 Markov 模型影响因素分析,结果详见表 4。年龄每增加 1 岁, MCI 逆转为 CN 的可能性降低了 5.7%(HR=0.943),而 CN 进展为 MCI(HR=1.026)和 MCI 进展为 AD(HR=1.028)的风险均增加约 3%。女性发生 MCI 的风险低于男性(HR=0.677)。教育年限增加 1 年,发生 CN 向 MCI 转移的风险降低 7.0%,而 MCI 向 CN 逆转的可能性增加 8.0%。携带 APOE4 等位基因会增加 CN 向 MCI、MCI 向 AD 发展的风险,且携带个数越多,风险越大。

27.57%。此外,本研究还发现处于 CN 状态的平均停留时间约 18 年,而处于 MCI 状态的平均停留时间仅约 6 年。类似地,Zhang 等^[4]采用 Markov 模型计算出 CN 状态停留时间约 23 年,而 MCI 状态停留仅约 4.5 年。可见由 CN 进展为 MCI 是一个相对缓慢的过程,但当进展至 MCI 时病程发展速度会变快。有学者称 MCI 是 AD 早期干预的最佳“干预窗口期”^[10],MCI 约 6 年的停留时间为干预提供了时间窗口,早期识别 MCI 并开展有效的干预措施对 AD 的防控至关重要。

多因素分析结果显示,高龄、男性、低教育年限及携带两个 APOE4 等位基因是 CN 发展至 MCI 的危险因素;MCI 进一步发展至 AD 的影响因素仅有高龄和携带 APOE4 等位基因;MCI 逆转为 CN 则受年龄和教育年限影响。由此可见,年龄和 APOE4 等位基因影响着不同认知阶段的发生与发展,这与以往大量研究结论一致^[11-13]。特别地,接受较长年限教育不仅是 MCI 发生的保护因素,还有利于其逆转,但却不能影响其进一步发展至 AD。类似地,Kang 等^[14]也发现高文化程度可降低 MCI 发病风险,且有利于 MCI 患者恢复正常认知;而彭雯洁等^[15]的研究中,教育程

度在老年人由 MCI 发展至 AD 的过程中并未显示出统计学意义。

本研究基于随访时间长达 16 年 ADNI 数据库, 各类指标相对完整, 认知状态由临床诊断获得, 结果可信度高, 为明晰老年人认知状态的转移规律和 AD 的早期防控提供科学参考。然而, 本研究也存在一定的局限性, 首先, 影响因素分析中只纳入了年龄、性别、婚姻状况、教育程度和是否携带 APOE4 等位基因等 5 个常见因素, 未考虑生活方式、躯体功能及心理健康等影响; 其次, ADNI 受试者来源于国外, 其种族、体质、生活方式等与国内老年人均存在差异, 研究结果的适用性仍有待进一步证实。

综上所述, 老年人认知功能随着时间的推移逐渐下降。MCI 状态的平均停留时间约 6 年, 其发展为 AD 的可能性大于其逆转的可能。认知状态的改变受多种因素的影响, 年龄和 APOE4 等位基因影响着不同认知阶段的发生与发展, 而教育程度不仅可降低 MCI 的发生风险, 还有利于其发生逆转。

参 考 文 献

[1] 童玉芬. 中国人口的最新动态与趋势: 结合第七次全国人口普查数据的分析. 中国劳动关系学院学报, 2021, 35(4): 15-25.

[2] 世卫报告公布全球十大死因心脏病仍是“头号杀手”. 名医. 2020 (17): 30.

[3] 杨珊珊, 李新毅, 周立业, 等. 基于多状态 Markov 模型的老年人认知损害转归研究. 中国卫生统计, 2012, 29(4): 516-519.

[4] Zhang L, Young LC, Tapabrata M, et al. Analysis of conversion of Alzheimer's disease using a multi-state Markov model. Statistical

Methods in Medical Research, 2019, 28(9): 2801-2819.

[5] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of Internal Medicine, 2004, 256(3): 183-194.

[6] 宇辉, 张志珺. 轻度认知障碍. 国际脑血管病杂志, 2006(11): 827-830.

[7] Shimada H, Doi T, Lee S, et al. Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. Alzheimer's Research & Therapy, 2019, 11(1): 24.

[8] Sanz-Blasco R, Ruiz-Sánchez de León JM, Ávila-Villanueva M, et al. Transition from mild cognitive impairment to normal cognition: Determining the predictors of reversion with multi-state Markov models. Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association, 2021, 18(6): 1177-1185.

[9] Xue HP, Hou P, Li YN, et al. Factors for predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A meta-analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2019, 34(10): 1361-1368.

[10] 邱月虹, 王晶, 罗跃嘉, 等. 轻度认知障碍研究现状. 成都医学院学报, 2017, 12(6): 757-762.

[11] 许晓萌, 孙倩倩, 杨蓓, 等. 特定转移 Cox 模型在阿尔茨海默病进程研究中的应用. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(9): 957-961.

[12] Pandya SY, Lacritz LH, Weiner MF, et al. Predictors of Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2017, 43(3-4): 204.

[13] 向春晨, 张玉梅. 轻度认知障碍进展至痴呆的相关因素. 中国医刊, 2021, 56(1): 1-4+125.

[14] Kang Y, Kim M, Jung D, et al. Factors associated with cognition recovery among elders with mild cognitive impairment in Korea. International Nursing Review, 2014, 61(3): 318-326.

[15] 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. 现代预防医学, 2020, 47(16): 2891-2894+2932.

(责任编辑: 邓妍)

(上接第 202 页)

生城市主观建成环境的测量工具。接下来, 应开展量表在人群中的实证研究, 进一步验证量表的实际应用价值。

参 考 文 献

[1] 王骏钦, 刘剑君, 孙谨芳, 等. 中国卫生城镇创建地理分布现状分析. 中国公共卫生, 2019, 36(1): 89-92.

[2] Yue D, Ruan S, Xu J, et al. Impact of the China Healthy Cities Initiative on urban environment. Journal of Urban Health, 2017, 94(2): 149 - 157.

[3] Wang Y, Wang X, Guan F. The beneficial evaluation of the healthy city construction in China. Iran J Public Health, 2017, 46(6): 843 - 847.

[4] 齐宏亮, 董言德, 梅扬, 等. 创建国家卫生城市对病媒生物防治效果的影响研究. 中华卫生杀虫药械, 2016, 22(2): 145-147.

[5] 孟庆跃, 岳大海, 阮师漫, 等. 国家卫生城市综合评价报告. 北京大学中国卫生发展研究中心, 2014.

[6] 邹海鸥, 李铮, 王红星, 等. 精神分裂症患者自我管理量表的编制. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(1): 51-56.

[7] Barrios LC, Everett SA, Simon TR, et al. Suicide ideation among US college students. J Am Coll Health, 2000, 48(5): 229-233.

[8] 孙振球. 医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

[9] Devellis RF. Scale Development: Theory and Applications. Boston: SAGE publication, 2003.

[10] Olweus DB. Victim problems in school: knowledat base and an effective intervention program. Ir Psychology, 1997, 18(2): 170-190.

[11] Hari JF, Black WC, Babin HJ, et al. Multivariate data analysis. Upper Saddle River, NJ: prentice-Hall, 2006.

[12] Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate Statistics. Boston, MA: Allyn & Bacon, 2007.

[13] 王凯, 陈方尧, 谭铭, 等. 一种新的评价结构方程模型拟合效果的校正拟合指数. 中国卫生统计学学术年会, 2017.

[14] Evert Vedung. Public Policy and Program Evaluation. New Brunswick and London: Transactioil Publishers, 1997.

[15] Devellis RF. Scale Development: Theory and Applications. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2012.

[16] 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000.

(责任编辑: 张悦)