

痴呆晚期患者死亡因素预测分析

谭黎峰¹, 吴晔², 张晓凡³

摘要 目的:探讨能预测痴呆晚期患者死亡的风险因素,建立适合住院重度痴呆患者死亡的预测模型。**方法:**回顾性分析痴呆患者144例,按是否死亡分为存活组81例和死亡组63例。对影响痴呆患者死亡的危险因素先后进行单因素分析及二分类 Logistic 回归分析,建立痴呆患者死亡预测模型,并对模型进行校准度及辨别能力检验。**结果:**死亡组患者年龄较长($P<0.05$),痴呆起病较晚($P<0.05$),痴呆病程较短($P<0.05$);存活组患者受教育程度较高($P<0.05$),既往合并高血压比例较高($P<0.05$)。存活组的肺部感染、发热、白细胞异常、电解质异常、血糖异常、肝肾功能异常和水肿发生率均显著低于死亡组($P=0.000$),血红蛋白、白蛋白水平均显著高于死亡组($P=0.000$),总蛋白水平低于死亡组($P=0.012$)。存活组吃饭、穿脱衣、上厕所和行走能力高于死亡组($P<0.05$)。肺部感染、血红蛋白值、既往合并高血压、行走、起病年龄和白细胞异常,为重度痴呆患者死亡预测风险因素。预测模型拟合度好。**结论:**肺部感染、低血红蛋白值、高血压、行走、起病年龄和白细胞异常,为重度痴呆患者死亡预测风险因素,其中高血压和血红蛋白为保护性因素。

关键词 痴呆;死亡;危险因素

中图分类号 R741;R741.04 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.11.004

谭黎峰, 吴晔, 张晓凡. 痴呆晚期患者死亡因素预测分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(11): 551-556.

Analysis of Clinical Risk Factors for Death in Advanced Dementia Patients TAN Li-feng¹, WU Ye², ZHANG Xiao-fan³. 1. Department of Geriatrics, Wuxi Mental Health Center, Jiangsu 214151, China; 2. Department of Respiratory Geriatrics, Wuxi Second People's Hospital, Jiangsu 214002, China; 3. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To explore the risk factors for death in patients with advanced dementia and to establish a prediction model for death risk in these patients. **Methods:** Total 144 dementia patients were retrospectively analyzed and divided into discharge group (81 patients) and death group (63 patients) based on their survival. Death risk analysis model for advanced dementia patients was established by univariate and Logistic regression analysis, and its degree of calibration and discriminating power were tested. **Results:** Patients in the death group were older and had a later onset and shorter course of dementia (all $P<0.05$). Patients in the discharge group had a higher education level ($P<0.05$) and a higher proportion with hypertension ($P<0.05$). Univariate analysis found that patients in the discharge group had lower incidence of pulmonary infection, fever, leukocyte abnormality, electrolyte abnormality, blood sugar abnormality, liver and kidney function abnormality, and edema than those in the death group ($P=0.000$); levels of hemoglobin and albumin were significantly higher than those in the death group ($P=0.000$), and the total protein level was lower than that in the death group ($P=0.012$). The ability of eating, dressing, going to the toilet, and walking in the discharge group was higher than that in the death group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that pulmonary infection, hemoglobin value, previous hypertension, walking ability, age at onset, and abnormal white blood cells were risk factors for death in patients with advanced dementia. The predictive model had excellent goodness of fit. **Conclusion:** The risk factors in the death risk model for patients with advanced dementia include pulmonary infection, low hemoglobin value, history of hypertension, walking ability, age of onset, and leukocyte abnormality; among these, history of hypertension and hemoglobin value are protective factors.

Key words dementia; death; risk factors

作者单位

1. 无锡市精神卫生中心老年精神科
江苏 无锡 214151

2. 无锡市第二人民医院呼吸老年科
江苏 无锡 214002

3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

收稿日期

2018-11-18

通讯作者

张晓凡

zhangxiaofan@hust.edu.cn

随着我国人口老龄化的加剧,老年期痴呆患病率总体呈上升趋势。研究显示,在 ≥ 65 岁人群中,老年期痴呆患病率为5.56%。老年患者体质弱、抵抗力低;中晚期痴呆患者活动少、长期卧床,可引发压疮、肺部感染、心肺功能不全等严重并发症;同时中晚

期患者常伴较严重的精神行为症状,可出现走失、冲动和各种怪异行为;人格改变也会使其与周围人无法正常沟通,均可导致患者死亡风险增加。痴呆目前已成为老年人常见死亡原因之一^[1]。由于痴呆病程不可逆,目前临床仍依靠临床经验来评估患者的死

亡风险,这种方法由于主观成分较多而缺乏说服力,需一种量化的评估体系来预测死亡。生物统计学模型广泛用于疾病发生风险及进展的预测性研究^[2],本文通过对痴呆晚期患者死亡组与存活组进行比较预测模型分析,来探讨住院老年痴呆患者死因的主要风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年1月至2016年1月入我院1月并确诊的痴呆患者144例,痴呆诊断均符合ICD-10重度痴呆的诊断标准,痴呆分类参考入院时影像学检查,日常行为评估采用日常生活活动能力量表,简易智能精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE) <9 分。依据详细病史,并排除其他原因导致死亡或出院3 d内死亡患者63例为死亡组;按痴呆分类、痴呆严重程度与死亡病例相匹配的存活患者81例为存活组。

1.2 方法

回顾性分析所有患者的病例资料:一般资料[年龄、婚姻状况、教育程度、痴呆类型、起病年龄、病程、是否伴发精神行为症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史];躯体状况(肺部感染、发热天数、白细胞异常、血红蛋白值、肝肾功能异常、白蛋白值、水肿);日常生活自理能力(摔跤、语言、吃饭、穿脱衣服、上厕所、洗漱、行走能力等)。本研究经无锡市精神卫生中心医院伦理委员会批准(批号WXMHCIRB2010-026)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件处理数据,采用主成分分析(PCA, SIMCA 14.1)、广义线性模型多因素方差分析和 χ^2 检验, Logistic回归预测模型分析和受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

SIMCA PCA分析发现,2组临床特征差异有统计学意义($P<0.05$,图1、表1)。死亡组患者年龄较长($P<0.05$),痴呆起病较晚($P<0.05$),痴呆病程较短($P<0.05$);存活组患者受教育程度较高($P<0.05$),既往合并高血压比例较高($P<0.05$)。2组的婚姻状况、痴呆类型、伴BPSD比例、糖尿病及冠心病比例差异均无统计学意义($P>0.05$)。

存活组的肺部感染、发热、白细胞异常、电解质异常、血糖异常、肝肾功能异常和水肿发生率均显著低于

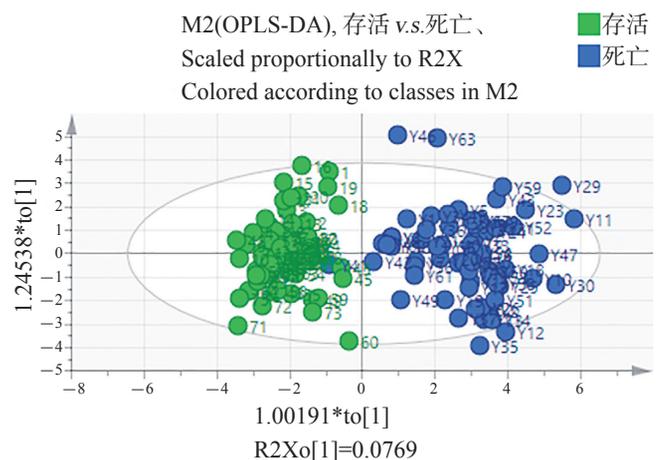


图1 2组临床特征差异有统计学意义

死亡组($P=0.000$),血红蛋白、白蛋白水平均显著高于死亡组($P=0.000$),总蛋白水平低于死亡组($P=0.012$),见表2。存活组吃饭、穿脱衣、上厕所和行走能力高于死亡组($P<0.05$),见表3。

将单因素分析中差异有统计学意义的指标进入二分类 Logistic多因素回归分析,进一步预测患者死亡的风险因素。其中年龄、起病年龄、病程、血红蛋白值、总蛋白、白蛋白值等各因素,通过计算其算术平均值,转换为等级变量;教育程度按初中及以下、初中以上,转为二分类变量进入回归分析;吃饭、穿脱衣服、上厕所、行走等依据可完成(需要帮助)和无法完成,转为二分类变量。回归分析以逐步向前条件法,进步概率 $P\leq 0.05$ 为选入变量标准, $P>0.10$ 为剔除变量的标准,经过6步筛选后,得到最优回归方程,6个进入最优回归方程的因素其相应系数见表4。预测模型: $\text{Logit } P = -1.520 + 1.950X_1 - 2.577 X_2 + 3.296X_3 + 1.850X_4 - 2.800X_5 + 2.320X_6$ 。 X_1 :起病年龄, $\leq 75=0, >75=1$; X_2 :既往合并高血压,无=0,有=1; X_3 :肺部感染,无=0,有=1; X_4 :白细胞异常,无=0,有=1; X_5 :血红蛋白低值, $\leq 116 \text{ g/L}=0, >116 \text{ g/L}=1$; X_6 :行走,可以完成(需要帮助)=0,无法完成=1; P :住院痴呆患者死亡的概率。导致住院痴呆患者死亡的风险因素依次为肺部感染、血红蛋白值、高血压、行走、起病年龄和白细胞异常。当患者出现肺部感染时,其死亡风险将增至原来的27倍($OR=27$);血红蛋白值高于116 g/L时,死亡风险将降至原来的1/16 ($OR=0.061$);患者既往合并高血压,其死亡风险可降至原来的1/13 ($OR=0.076$);当患者无法行走时,其死亡风险将增至原来的10倍($OR=10.176$);患者起病年龄超过75岁时,其死亡风险将增至原来的7倍($OR=7.027$);患者出现白细胞异常,死亡风险将增至原来的6倍($OR=6.361$)。 Hosmer-Lemeshow χ^2 检验(校准度检

表1 2组一般资料比较

组别	例数	男/ [例(%)]	平均年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	婚姻状况/[例(%)]			
				未婚	已婚	离异	丧偶
死亡组	63	45(71.43)	76.57±5.29	1(1.59)	39(61.90)	1(1.58)	22(34.92)
存活组	81	57(70.37)	74.75±5.55	0(0)	46(56.79)	0(0)	35(43.21)
F/χ^2 值		2.250	3.961	3.344			
P值		0.134	0.048	0.342			

组别	婚姻状况/[例(%)]					痴呆类型/[例(%)]			
	文盲	小学	初中	高中	大学	阿尔茨海默病	血管性	混合型	其他
死亡组	9 (14.29)	18(28.57)	11(17.46)	11(17.46)	14(22.22)	33(52.38)	48(59.26)	6(9.52)	4(6.35)
存活组	1(1.23)	17(20.99)	31(38.27)	21(25.93)	11(13.58)	20(31.75)	19(23.46)	11(13.58)	3(3.70)
F/χ^2 值	17.460					2.201			
P值	0.002					0.532			

组别	痴呆起病年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	痴呆病程/(年, $\bar{x}\pm s$)	伴BPSD/[例(%)]	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	冠心病/[例(%)]
死亡组	71.38±6.06	5.27±3.38	7(11.11)	22(34.92)	8(12.70)	4 (6.35)
存活组	68.17±4.82	6.89±3.70	13(16.05)	51(62.96)	11(13.58)	10(12.35)
F/χ^2 值	12.52	5.070	0.723	11.149	0.024	1.452
P值	0.001	0.026	0.395	0.010	0.877	0.228

表2 2组躯体状况比较

组别	例数	肺部感染/[例(%)]	发热/[例(%)]	白细胞异常/[例(%)]	电解质异常/[例(%)]	血糖异常/[例(%)]
死亡组	63	46 (73.02)	44(69.84)	49(77.78)	33(52.38)	23(36.51)
存活组	81	3 (3.70)	3(3.70)	7(8.64)	3(3.70)	7(8.64)
F/χ^2 值		75.838	70.054	71.273	44.783	16.684
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	肝功能异常/[例(%)]	肾功能异常/[例(%)]	血红蛋白/(g/L)	白蛋白/(g/L)	总蛋白值/(g/L)	水肿/[例(%)]
死亡组	12(19.05)	39(61.90)	100.1±26.58	29.00±6.58	58.78±10.37	22 (34.92)
存活组	1(1.23)	8(9.88)	129.1±10.47	42.31±12.11	53.43±13.97	0
F/χ^2 值	13.691	41.473	6.703	61.814	6.480	33.386
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.012	0.000

验)发现预测模型结果与实际结果之间差异无统计学意义($P=0.072$),即模型拟合度好。ROC曲线(分辨能力检验)下面积为0.978,即模型的预测效果良好,见图2。

3 讨论

本研究发现重度痴呆患者死亡组与存活组的整体状态差异有统计学意义。吴晓光等^[3]在关于老年人死亡预测价值的前瞻性研究发现,性别、起病年龄(≥ 75 岁)、教育程度(文盲)、地区(农村)、生活照料、健康自评(一般或较差)、认知功能异常及有慢性病史等对老年人死亡有预测价值,肺炎、发热和进食问题是晚期痴呆患者常见并发症,这些并发症与6月内死亡率高度相关^[4]。本研究发现肺部感染、血红蛋白值、高血压、行走、起病年龄和白细胞异常,是重度痴呆患者死亡的风险因素,其中血红蛋白值和高血压为保护性因素。

死亡组与存活组的婚姻状态差异无统计学意义,

有研究发现独身是老年人轻度认知障碍的独立危险因素^[5],但婚姻不是老年痴呆发病和AD患者发生窒息的影响因素^[6,7]。本研究患者均为重度痴呆,笔者推测婚姻状况仅对轻度认知功能缺损有影响,对于中~重度认知障碍患者,婚姻状况并不影响病情变化。

研究发现BPSD中的幻觉、行为紊乱、日夜节律紊乱与日常生活能力的损害关系较大^[8],提示伴BPSD是影响痴呆患者死亡的危险因素之一。本研究发现重度痴呆死亡组与存活组的BPSD发生率差异无统计学意义。由于患者年龄与BPSD呈负相关^[8],本研究患者年龄较大,当痴呆发展至晚期时,躯体情况严重衰退,也可能无法发生严重BPSD。美国食品药品监督管理局曾发出关于抗精神病药物用于BPSD的警示,与安慰剂相比,非典型抗精神病药物治疗的相对死亡率高1.6~1.7倍。本研究发现BPSD并非重度痴呆患者死亡的风险因素,当患者精神症状并不严重时,不建议抗精

表3 日常生活能力[例(%)]

组别	例数	摔跤	语言			吃饭			
			大部分保留	少量保留	根本不能	完全自理	有些困难,自己尚能完成	需要帮助	根本不能
死亡组	63	1(1.59)	1(1.59)	19(30.16)	43(68.25)	0(0)	0(0)	5(7.94)	58(92.06)
存活组	81	0(0)	22(34.92)	22(34.92)	22(34.92)	0(0)	9(11.11)	8(9.88)	64(79.01)
F/χ^2 值		1.295		3.897				7.860	
P值		0.255		0.142				0.020	

组别	穿脱衣服				洗漱			
	完全自理	有些困难,自己尚能完成	需要帮助	根本不能	完全自理	有些困难,自己尚能完成	需要帮助	根本不能
死亡组	0(0)	0(0)	2(3.17)	61(96.83)	0(0)	0(0)	2(3.17)	61(96.83)
存活组	0(0)	0(0)	10(12.35)	71(87.65)	0(0)	0(0)	3(3.70)	78(96.30)
F/χ^2 值			3.902				2.626	
P值			0.048				0.269	

组别	上厕所				行走			
	完全自理	有些困难,自己尚能完成	需要帮助	根本不能	完全自理	有些困难,自己尚能完成	需要帮助	根本不能
死亡组	0(0)	0(0)	2(3.17)	11(13.58)	0(0)	1(1.59)	3(4.76)	59(93.65)
存活组	0(0)	0(0)	61(96.83)	70(86.42)	0(0)	15(18.52)	34(41.98)	32(39.50)
F/χ^2 值			4.672				44.682	
P值			0.031				0.000	

神病药物作为重度痴呆患者的首选。

中国痴呆患者最易受累的日常生活动力是洗澡和上楼梯;最易保留的是大、小便和梳洗三项^[9]。本研究发现行走能力为重度痴呆患者死亡的风险因素。患者的语言能力和日常能力中的摔跤与洗澡能力在死亡组与存活组中均无差别。重度痴呆患者绝大部分长期卧床,2组均未发生摔跤事件,同时患者也无法独立完成洗澡活动;同理重度痴呆患者语言能力均严重受损甚至丧失,故此本研究2组言语能力无差异。本研究存活组的行走能力和上厕所能力要强于死亡组,其中行走能力丧失是患者死亡的风险因素。应加强重度痴呆患者的康复训练,即使在患者不配合的情况下,也尽可能进行保留其行走能力的康复训练。

导致痴呆晚期患者死亡的最常见原因为肺部感染和全身衰竭^[10]。肺部感染也是重度痴呆患者死亡的风险因素。同时患者行走能力丧失,长期卧床,以及白细胞低值也可增加患者发生肺部感染的风险。本研究发现既往合并高血压为重度痴呆患者死亡的保护性因素。年龄与高血压的发病率有关,但不同年龄段高血压老年患者在根本死亡原因的构成上有显著差异,患者年龄越大,因高血压所致心脏病、肾功能衰竭及感染而死亡的比例却越低^[11],本研究患者均处于痴呆晚期,年龄偏大,由于全身衰竭,一般躯体状况较差,血压大多

处于正常或略高于临界值(收缩压最高156 mmHg),略高的血压对于维持血循环稳定,延缓死亡进程有益。针对基础血压较高的患者,在综合考虑心脑血管疾病所致死亡风险下,不建议盲目将血压降至正常。目前对于高龄患者高血压所致死亡风险研究较少,本研究结论将为未来高龄老人死亡原因的多中心、大样本调查提供参考。

糖尿病不是重度痴呆患者死亡的影响因素,本研究发现血红蛋白值也是患者死亡风险的保护性因素。血红蛋白值可客观反映患者的进食情况及营养状况,2组血红蛋白值均低于正常,这提示痴呆晚期患者营养状况均差。积极预防感染,加强患者的营养支持及关注其进食问题,尽可能维持患者的血红蛋白水平不低于116 g/L,仍会对延缓痴呆患者的死亡有积极影响。

老年痴呆发展到晚期,患者逐渐丧失各种生活能力,护理成本和医疗成本不断加重,给家庭带来极大的经济负担^[12]。国外痴呆风险预测模型研究发现,高龄、教育水平、性别、收缩压、体质指数、总胆固醇、高血压、糖尿病为风险因素^[13,14],但其ROC曲线下面积仅为0.75,其预测效果不如本模型。国内痴呆预测模型发现:原职业、体育锻炼、家庭收入、文化程度、学习能力、重大不良生活史、婚姻状况、糖尿病史、尿AD7c-NTP、是否吸烟、ADL评分、Aβ42/Aβ40、MMSE

表4 在方程中的量

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	肺部感染	4.254	0.653	42.399	1	0.000	70.353	19.555	253.115
	常量	-1.523	0.268	32.397	1	0.000	0.218		
Step 2 ^b	肺部感染	3.776	0.714	27.963	1	0.000	43.654	10.769	176.963
	血红蛋白低值	-2.754	0.583	22.350	1	0.000	0.064	0.020	0.199
	常量	0.356	0.458	0.604	1	0.437	1.427		
Step 3 ^c	肺部感染	2.531	0.768	10.853	1	0.001	12.561	2.787	56.611
	白细胞异常	2.439	0.677	12.983	1	0.000	11.457	3.041	43.166
	血红蛋白低值	-2.574	0.643	16.022	1	0.000	0.076	0.022	0.269
	常量	-0.410	0.534	0.588	1	0.443	0.664		
Step 4 ^d	合并高血压	-1.626	0.708	5.275	1	0.022	0.197	0.049	0.788
	肺部感染	2.876	0.851	11.409	1	0.001	17.744	3.344	94.154
	白细胞异常	2.477	0.703	12.424	1	0.000	11.909	3.004	47.221
	血红蛋白低值	-2.648	0.679	15.207	1	0.000	0.071	0.019	0.268
	常量	0.350	0.644	0.296	1	0.586	1.419		
Step 5 ^e	起病年龄	1.916	0.778	6.074	1	0.014	6.796	1.480	31.201
	合并高血压	-2.141	0.803	7.115	1	0.008	0.118	0.024	0.567
	肺部感染	3.468	1.012	11.751	1	0.001	32.058	4.415	232.791
	白细胞异常	2.696	0.776	12.058	1	0.001	14.815	3.235	67.839
	血红蛋白低值	-2.594	0.735	12.459	1	0.000	0.075	0.018	0.315
	常量	-0.537	0.777	0.478	1	0.489	0.584		
Step 6 ^f	起病年龄	1.950	0.811	5.775	1	0.016	7.027	1.433	34.468
	合并高血压	-2.577	0.915	7.931	1	0.005	0.076	0.013	0.457
	肺部感染	3.296	1.068	9.531	1	0.002	27.002	3.331	218.847
	白细胞异常	1.850	0.836	4.894	1	0.027	6.361	1.235	32.761
	血红蛋白低值	-2.800	0.831	11.340	1	0.001	0.061	0.012	0.310
	行走	2.320	1.054	4.843	1	0.028	10.176	1.289	80.339
	常量	-1.520	1.003	2.297	1	0.130	0.219		

注:a. Variable(s) entered on step 1:肺部感染;b. Variable(s) entered on step 2:血红蛋白低值;c. Variable(s) entered on step 3:白细胞异常;d. Variable(s) entered on step 4:合并高血压;e. Variable(s) entered on step 5:起病年龄;f. Variable(s) entered on step 6:行走

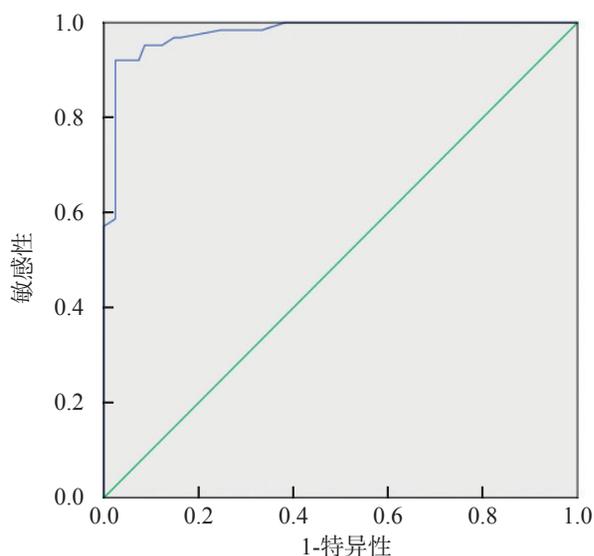


图2 模型ROC曲线

评分、年龄为风险因素^[15],但国内大部分研究关注痴呆早期筛查,未对痴呆严重程度进行明确区分。本研究关注重度痴呆晚期患者的死亡风险预测,不仅能帮助医师选择合理的治疗,也能在患者走向死亡的阶段,帮助家属选择采取何种治疗更符合患者的最佳利益。

我国痴呆患者风险预测模型研究尚处于起步阶段,由于人种学、社会背景和疾病谱差异,引入国外的痴呆预测模型需考虑适用性等问题。本研究通过对痴呆患者死亡组与存活组的整体状态进行比较,发现肺部感染、血红蛋白值、高血压、行走、起病年龄和白细胞异常,为重度痴呆患者死亡预测风险因素,其中低血红蛋白值和高血压为保护性因素。目前痴呆的治疗仅限于对症处理,尚无针对病因的有效治疗^[16],因此加强基础疾病的治疗,及患者整体躯体状况的监护尤为重

要。预防感染、康复训练、加强营养支持及关注进食问题对痴呆患者的预后积极的影响。

参考文献

- [1] 盛树力. 老年性痴呆及相关疾病[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006.
- [2] 邢霞, 皮红英, 郭晓菊. 颅内破裂动脉瘤术前再出血风险预测模型研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 407-409.
- [3] 吴晓光, 汤哲, 方向华, 等. 健康指标对老年人发生死亡预测价值的前瞻性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25: 325-328.
- [4] Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The Clinical Course of Advanced Dementia [J]. N Engl J Med, 2010, 362: 364-365.
- [5] 王婷婷, 曹诚, 邓境, 等. 重庆市老年人轻度认知障碍的流行率及其影响因素[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23: 833-838.
- [6] 王丹. 合肥市养老机构老年性痴呆流行病学调查[J]. 健康前沿, 2017, 26: 225-225.
- [7] 贺文文. 老年阿尔茨海默病患者发生误吸/窒息的相关因素分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15: 708-711.
- [8] 钟华, 李建华, 沈鑫华. 阿尔茨海默病行为和精神症状及相关因素研

究[J]. 上海精神医学, 2009, 21: 172-175.

- [9] 季敏, 姚新伟, 吕军, 等. 上海市老年期痴呆患病现状研究[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16: 513-515.
- [10] 奚巍. 87例老年期痴呆住院患者死亡分析[J]. 临床精神医学杂志, 2003, 13: 204-205.
- [11] 崔华, 范利, 张梦, 等. 住院老年高血压患者死亡相关因素的分析[J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30: 64-68.
- [12] Prince, Martin, Bryce, Renata, Albanese, Ribeiro: The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis [J]. Alzheimers Dementia, 2013, 9: 63-75.e62.
- [13] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study [J]. Lancet Neurol, 2006, 5: 735-741.
- [14] Exalto LG, Quesenberry CP, Deborah B, et al. Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later [J]. Alzheimers Dementia, 2014, 10: 562-570.
- [15] 廖雄. 基于人工神经网络模型的城市社区老年性痴呆预测研究[D]. 南昌大学, 2016.
- [16] 陈生弟, 邓钰蕾. 阿尔茨海默病临床诊治中的若干热点及挑战[J]. 老年医学与保健, 2012, 18: 65-67.

(本文编辑:王晶)

(上接第546页)

GFAP是胶质细胞特有的标志性蛋白,特异性表达于胶质细胞,但Müller细胞几乎不表达GFAP,仅当Müller细胞结构和功能异常时可见GFAP表达^[14]。本研究发现,正常情况下仅在视网膜的神经节细胞层中有少量的GFAP蛋白表达,但DR状态下视网膜不仅神经节细胞层GFAP表达明显增加,而且免疫荧光观察到视网膜GFAP阳性染色纤维分布空间范围广泛,几乎贯穿视网膜神经组织全层,其分布范围与Müller细胞空间位置相同。应用NRG-1后可见DM大鼠视网膜内GFAP表达明显减少,同时伴随RGC密度的增加。这提示NRG-1可能通过有效抑制DR状态下视网膜胶质细胞活化,保护受损的RGC。MAP-2主要在神经元细胞体及树突表达,可参与神经元发育、突起形成及突触可塑性调节^[15]。本研究发现,DR状态的MAP-2表达明显降低,应用NRG-1后,MAP-2表达明显升高,提示NRG-1对DR状态下神经元生长发育具有调节作用。

综上所述,本研究发现NRG-1可通过抑制DR状态下视网膜胶质细胞活化,上调视网膜MAP-2表达,恢复视网膜RGC密度,提示NRG-1对早期DM大鼠视网膜病变神经损伤具有保护作用,这对研究DR的治疗策略提供了新的方向。但因DR发病机制复杂,NRG-1对DR的作用可能涉及众多途径,因此NRG-1对DR的影响及机制仍待深入探讨。

参考文献

- [1] Mozetic V, Freitas CG, Riera R. Statins and Fibrates for Diabetic Retinopathy: Protocol for a Systematic Review [J]. Jmir Res Protoc, 2017, 6: e30.

[2] Altmann C, Schmidt M. The Role of Microglia in Diabetic Retinopathy: Inflammation, Microvasculature Defects and Neurodegeneration[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19: 110.

- [3] 吴庆峰, 孙维佳, 庄晓琳, 等. 2型糖尿病视网膜血管改变研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27: 94-98.
- [4] 杨雄里. 神经生长因子研究方兴未艾[J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8: 391-391.
- [5] Li Y, Xu Z, Ford GD, et al. Neuroprotection by Neuregulin-1 in a Rat Model of Permanent Focal Cerebral Ischemia [J]. Brain Res, 2007, 1184: 277-283.
- [6] 冯灵美, 蔡季平, 魏锐利. Neuregulin-1对大鼠急性视神经损伤的保护作用研究[J]. 中国实用眼科杂志, 2010, 28: 789-793.
- [7] Gu N, Ge K, Hao C, et al. Neuregulin1 β Effects on Brain Tissue via ERK5-Dependent MAPK Pathway in a Rat Model of Cerebral Ischemia - Reperfusion Injury [J]. J Mol Neurosci, 2017, 61: 607-616.
- [8] Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44: 260-277.
- [9] Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy [J]. Diabetes Care, 2012, 35: 556-564.
- [10] Simmons LJ, Surlis-Zeigler MC, Li Y, et al. Regulation of inflammatory responses by neuregulin-1 in brain ischemia and microglial cells in vitro involves the NF-kappa B pathway [J]. J Neuroinflamm, 2016, 13: 237.
- [11] Andre K, Kampman O, Viikki M, et al. BDNF and NRG1 polymorphisms and temperament in selective serotonin reuptake inhibitor-treated patients with major depression[J]. Acta Neuropsychiatrica, 2018, 30: 1-7.
- [12] Ng DS, Chiang PP, Tan G, et al. Retinal Ganglion Cell Neuronal Damage in Diabetes and Diabetic Retinopathy [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44: 243-250.
- [13] Chohan A, Singh U, Kumar A, et al. Müller stem cell dependent retinal regeneration [J]. Clin Chim Acta, 2017, 464: 160-164.
- [14] Martinez-De Luna RI, Ku RY, Aruck AM, et al. Müller glia reactivity follows retinal injury despite the absence of the glial fibrillary acidic protein gene in Xenopus.[J]. Dev Biol, 2016, 426: 219-235.
- [15] Papa L, Robicsek SA, Brophy GM, et al. Temporal Profile of Microtubule Associated Protein (MAP-2) - A Novel Indicator of Diffuse Brain Injury Severity and Early Mortality after Brain Trauma.[J]. J Neurotraum, 2017, 35: 32-40.

(本文编辑:王晶)