

阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍特点分析

陈梅 王华龙 郭昕 徐英 王刚

【摘要】 目的 总结阿尔茨海默病自主神经功能障碍特点及其与认知功能障碍的相关性。方法 纳入 2020 年 7 月至 2021 年 6 月上海市金山区众仁老年护理医院收治的 160 例阿尔茨海默病患者,根据简易智能状态检查量表(MMSE)评分分为轻度组(评分 > 15, 63 例)和重度组(评分 ≤ 15, 97 例)。采用 MMSE 量表中文版和蒙特利尔认知评价基础量表(MoCA-B)评估认知功能,帕金森病预后量表-自主神经功能部分(SCOPA-AUT)评估自主神经功能,并测量卧位和直立位收缩压和舒张压。Spearman 秩相关分析探讨自主神经功能与认知功能的相关性。**结果** 与轻度组相比,重度组患者 MMSE 总评分及其亚项评分(均 $P = 0.000$)、MoCA-B 总评分及其亚项评分(均 $P = 0.000$)均降低,而 SCOPA-AUT 总评分($P = 0.000$)及其消化系统($P = 0.000$)、泌尿系统($P = 0.000$)和体温($P = 0.001$)分评分均升高。直立性低血压发生率为 32.22% (29/90)。Spearman 秩相关分析结果显示,SCOPA-AUT 总评分($r_s = -2.980, P = 0.000; r_s = -3.580, P = 0.000$)及其消化系统($r_s = -2.730, P = 0.000; r_s = -3.160, P = 0.000$)、泌尿系统($r_s = -3.000, P = 0.000; r_s = -3.240, P = 0.000$)和体温($r_s = -0.244, P = 0.005; r_s = -3.270, P = 0.000$)分评分均与 MMSE 和 MoCA-B 总评分呈负相关。**结论** 阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍与认知功能障碍呈正相关,主要体现在消化系统、泌尿系统和体温等子领域,而直立性低血压发生率较低。

【关键词】 阿尔茨海默病; 自主神经通路; 认知障碍; 神经心理学测验

Characteristic analysis of autonomic dysfunction in patients with Alzheimer's disease

CHEN Mei¹, WANG Hua-long², GUO Xin², XU Ying¹, WANG Gang³

¹Department of Geriatric Cognitive Disorders, Shanghai Jinshan Zhongren Aged Care Hospital, Shanghai 201501, China

²Department of Neurology and Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory of Hebei Province, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

³Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

CHEN Mei and WANG Hua-long contributed equally to the article

Corresponding author: XU Ying (Email: hm365qrj@sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the autonomic nervous dysfunction in patients with Alzheimer's disease (AD) and its relationship with cognitive function. **Methods** A total of 160 AD patients were enrolled in Shanghai Jinshan Zhongren Aged Care Hospital from July 2020 to June 2021. Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment-Basic (MoCA-B) and Scale for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic (SCOPA - AUT) were used to assess the cognitive and autonomic nervous function of AD patients, and the occurrence of orthostatic hypotension (OH) in AD were evaluated with the lying and standing blood pressure testing. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between autonomic nervous function and cognitive function. **Results** Compared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.11.007

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(项目编号:H2019206535);河北省老年病防治项目(项目编号:LNB202014);上海市金山区第六周期医学重点专科建设项目(项目编号:JSZK2019B06);上海市金山区医药卫生类科学技术创新资金项目(项目编号:2020-3-44)

作者单位:201501 上海市金山区众仁老年护理医院老年认知障碍科(陈梅,徐英);050000 石家庄,河北医科大学第一医院神经内科 河北省脑老化与认知神经科学实验室(王华龙,郭昕);200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科 上海交通大学医学院神经病学研究所(王刚)

陈梅与王华龙对本文有同等贡献

通讯作者:徐英,Email:hm365qrj@sina.com

with the mild AD group, the scores of MMSE, MoCA-B and their subitems were lower ($P = 0.000$, for all), and SCOPA-AUT score ($P = 0.000$) and its subitem of digestive system ($P = 0.000$), urinary system ($P = 0.000$) and body temperature ($P = 0.001$) were increased in the severe AD group. The incidence of OH was 32.22% (29/90). Spearman rank correlation analysis showed that the SCOPA-AUT score ($r_s = -2.980$, $P = 0.000$; $r_s = -3.580$, $P = 0.000$) and its subitem of digestive system ($r_s = -2.730$, $P = 0.000$; $r_s = -3.160$, $P = 0.000$), urinary system ($r_s = -3.000$, $P = 0.000$; $r_s = -3.240$, $P = 0.000$) and body temperature ($r_s = -0.244$, $P = 0.005$; $r_s = -3.270$, $P = 0.000$) were negatively correlated with MMSE and MoCA-B scores. **Conclusions** The autonomic nervous dysfunction and its subitem of digestive system, urinary system and body temperature were significant correlated with the cognitive impairment in AD patients. However, there is a lower incidence of OH in AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Autonomic pathways; Cognition disorders; Neuropsychological tests

This study was supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2019206535), Geriatric Disease Prevention and Control Project of Hebei Province (No. LNB202014), Shanghai Jinshan District Sixth Cycle Medical Key Specialty Construction Project (No. JSZK2019B06), and Shanghai Jinshan District Medical and Health Science and Technology Innovation Fund Project (No. 2020-3-44).

Conflicts of interest: none declared

阿尔茨海默病是临床最为常见的神经变性病,主要表现为进行性认知功能障碍和精神行为异常,以脑组织 β -淀粉样蛋白($A\beta$)和过磷酸化 tau 蛋白沉积为其病理学特征^[1-2]。随着人口老龄化的加剧,其发病率逐年升高,给患者及其家庭带来沉重负担,使医疗资源消耗显著增加,社会负担加重^[3-5]。既往研究发现,神经变性病发病过程中逐渐出现自主神经功能障碍症状^[6-9],可以广泛累及心血管系统、泌尿系统、消化系统、体温调节系统、生殖系统^[10-13]。目前针对神经变性病自主神经功能障碍的研究主要集中于路易体痴呆(DLB)、帕金森病痴呆(PDD)、多系统萎缩(MSA)等^[9-10,14],而关于阿尔茨海默病自主神经功能障碍的研究较少,且不同研究报道的发生率差异较大,由于大多数研究并未采用国际标准化自主神经功能量表,故结果具有一定争议^[11,15-18]。本研究首次采用帕金森病预后量表-自主神经功能部分(SCOPA-AUT)评估 160 例阿尔茨海默病患者自主神经功能,并结合认知功能评估以及卧位和直立位血压测量,以期了解阿尔茨海默病自主神经功能障碍特点及其与认知功能障碍之间的相关性。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)符合美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRAD)制定的阿尔茨海默病的诊断标准^[19]:进行性记忆力减退,并伴有其他认知功能障

碍;无意识障碍,无引起认知功能障碍的继发性疾病;MRI或CT显示内侧颞叶萎缩,并且无其他认知功能障碍相关缺血性、免疫性疾病等影像学改变。(2)年龄 ≥ 60 岁,生命体征稳定。(3)住院时间 > 6 个月。(4)患者自愿参加本研究且配合各项检查,家属签署知情同意书。(5)本研究经上海市金山区众仁老年护理医院道德伦理委员会审核批准(批号:20210801)。

2. 排除标准 (1)无法配合各项检查或因听力、视力下降等致调查资料不完整或可信度低。(2)合并严重躯体疾病如心力衰竭、心律失常、前列腺增生和前列腺炎等可能影响自主神经功能的共患病。(3)其他亚型痴呆如额颞叶痴呆(FTD)、路易体痴呆、血管性痴呆(VaD)、帕金森病痴呆等。(4)服用可能影响自主神经功能的药物,如三环类抗抑郁药物、 β 受体阻断剂等。(5)同时参与其他研究。(6)无法配合完成神经心理学测验。

3. 一般资料 选择 2020 年 7 月至 2021 年 6 月在我院老年认知障碍科住院治疗的阿尔茨海默病患者共 160 例,男性 64 例,女性 96 例;年龄 53~100 岁,中位年龄为 83.50(78.00, 88.00)岁;体重指数(BMI)为 15.60~32.00 kg/m²,中位值为 22.31(20.33, 24.40) kg/m²;受教育程度为 0~16 年,中位值为 6(0, 10)年;病程为 1~15 年,中位病程为 3.00(2.00, 5.50)年;既往合并高血压占 54.38%(87/160)、糖尿病占 26.88%(43/160),吸烟史占 18.13%(29/160),饮酒史占 12.50%(20/160);106 例(66.25%)存在听

力下降;服用治疗便秘药物占 58.75%(94/160),利尿剂占 68.13%(109/160),降压药占 41.88%(67/160);基线收缩压为 87~175 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),平均为(126.54 ± 18.36) mm Hg;舒张压为 37~98 mm Hg,平均为(70.47 ± 12.22) mm Hg。根据简易智能状态检查量表(MMSE)^[20]评分分组,评分 > 15 为轻度阿尔茨海默病组(轻度组,63 例)、评分 ≤ 15 为重度阿尔茨海默病组(重度组,97 例),重度组患者年龄($P = 0.015$)和听力下降比例($P = 0.001$)高于,受教育程度($P = 0.000$)、体重指数($P = 0.000$)以及合并高血压($P = 0.005$)、饮酒史($P = 0.044$)、服用利尿剂($P = 0.005$)比例低于轻度组,其余各项组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1)。

二、研究方法

1. 认知功能评估 采用 MMSE 量表中文版和蒙特利尔认知评价基础量表(MoCA-B)评估认知功能。

(1)MMSE 量表中文版^[21]:包括时间定向(5分)、地点定向(5分)、记忆(3分)、注意和计算(5分)、回忆(3分)、语言(命名、复述、阅读、理解、造句,8分)、视空间(1分)等认知域,总评分为 30,评分越低、认知功能越差。(2)MoCA-B 量表^[22]:该量表主要包括执行(1分)、流畅性(2分)、定向(6分)、计算(3分)、抽象(3分)、延迟回忆(5分)、命名(4分)、注意(3分)、视空间(3分)等认知域,总评分为 30,评分越低、认知功能越差,受教育程度 ≤ 4 年者评分加 1 以校正受教育程度偏倚。

2. 自主神经功能评估 由经过神经心理学测验规范化培训的主管技师采用 SCOPA-AUT 量表评估患者自主神经功能。该量表包括消化系统(21分)、泌尿系统(18分)、体温(15分)、心血管系统(9分)、性功能(6分)评分,总评分为 69,评分越高、自主神经功能障碍越严重。

3. 自主神经功能障碍判断标准 (1)直立性低血压(OH):采用示波法血压计测量卧位和直立位血压,嘱患者平卧位至少休息 5 min,连续测量收缩压和舒张压各 3 次,取平均值;测量卧位血压后,即刻嘱患者转换为直立位,测量 3 min 内的收缩压和舒张压。直立位时收缩压下降 > 20 mm Hg 或舒张压下降 > 10 mm Hg,或有直立性低血压症状,如直立位头晕,定义为直立性低血压。(2)多汗(体温):超过正常体温调节所需的过度出汗。(3)便秘(消化系统):每周排便 < 3 次,需用力排便或规律服用治疗便秘药物。(4)尿频、尿急、尿不尽(泌尿系统):包括

表 1 轻度组与重度组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of the clinical characters between the mild and severe stage of AD patients

观察指标	轻度组 (n=63)	重度组 (n=97)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			3.670	0.005
男性	31(49.21)	33(34.02)		
女性	32(50.79)	64(65.98)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	80.24 ± 8.90	84.14 ± 7.84	-2.444	0.015
体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.93 ± 3.53	21.70 ± 2.46	-3.992	0.000
受教育程度 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	9.00 (6.00, 12.00)	5.00 (0.00, 7.50)	-4.937	0.000
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	2.00 (2.00, 3.00)	5.00 (3.00, 7.00)	-6.472	0.000
高血压[例(%)]	43(68.25)	44(45.36)	8.069	0.005
糖尿病[例(%)]	22(34.92)	21(21.65)	3.423	0.064
吸烟史[例(%)]	15(23.81)	14(14.43)	2.263	0.133
饮酒史[例(%)]	12(19.05)	8(8.25)	4.073	0.044
听力下降[例(%)]	32(50.79)	74(76.29)	11.103	0.001
服用治疗便秘药物 [例(%)]	42(66.67)	52(53.61)	2.687	0.101
服用利尿剂[例(%)]	51(80.95)	58(59.79)	7.874	0.005
服用降压药[例(%)]	27(42.86)	40(41.24)	0.041	0.839
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	125.16 ± 18.26	127.44 ± 18.46	0.048	0.444
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	70.25 ± 11.86	70.61 ± 12.50	0.124	0.858

Two-independent-sample t test for comparison of age, BMI, systolic blood pressure and diastolic blood pressure, Mann-Whitney U test for comparison of education and duration, and χ^2 test for comparison of others, 年龄、体重指数、收缩压和舒张压的比较行两独立样本的 t 检验,受教育程度和病程的比较行 Mann-Whitney U 检验,其余指标的比较行 χ^2 检验

尿急,日间尿频,夜尿症。(5)性功能障碍(性功能):包括勃起功能障碍(男性),性欲减退等^[23]。出现上述症状之一计为 1,并记录症状持续时间;未出现上述症状计为 0。本研究将具有上述症状中 2 项及以上且持续时间 > 6 个月定义为自主神经功能障碍。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用 Mann-Whitney U 检验。认知功能与自主神经功能的相关性采用 Spearman 秩相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 160 例患者 MMSE 总评分为 1~23,中位评

表 2 轻度组与重度组患者认知功能和自主神经功能的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2. Comparison of the scores of MMSE, MoCA-B and SCOPA-AUT between the mild and severe stage of AD patients [$M(P_{25}, P_{75})$]

观察指标	轻度组 (n=63)	重度组 (n=97)	Z 值	P 值
MMSE 总评分	20.00 (18.00, 23.00)	9.00 (5.00, 12.00)	-10.695	0.000
时间和地点定向力	6.00 (5.00, 7.00)	2.00 (1.00, 4.00)	-9.930	0.000
记忆力	3.00 (2.00, 3.00)	2.00 (1.00, 2.00)	-6.806	0.000
注意力和计算力	2.00 (2.00, 4.00)	0.00 (0.00, 1.00)	-8.761	0.000
回忆能力	1.00 (1.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-9.088	0.000
语言功能	7.00 (5.00, 8.00)	4.00 (2.00, 5.00)	-8.774	0.000
视空间能力	1.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-7.258	0.000
MoCA-B 总评分	15.00 (12.00, 19.00)	5.00 (2.00, 7.00)	-9.911	0.000
执行功能	1.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-7.827	0.000
流畅性	1.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-8.092	0.000
定向力	4.00 (3.00, 5.00)	0.00 (0.00, 1.00)	-9.663	0.000
计算力	1.00 (1.00, 3.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-8.027	0.000
抽象能力	1.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-6.833	0.000
延迟回忆	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-4.662	0.000
视空间能力	1.00 (0.00, 2.00)	0.00 (0.00, 0.00)	-7.645	0.000
命名	3.00 (2.00, 4.00)	2.00 (1.00, 3.00)	-4.234	0.000
注意力	2.00 (2.00, 3.00)	0.00 (0.00, 2.00)	-7.276	0.000
SCOPA-AUT 总评分	20.00 (16.00, 24.00)	25.00 (19.00, 32.00)	-3.897	0.000
消化系统	2.00 (1.00, 3.00)	4.00 (2.00, 6.00)	-3.838	0.000
泌尿系统	7.00 (3.00, 8.00)	9.00 (5.50, 11.50)	-3.573	0.000
心血管系统	1.00 (0.00, 1.00)	1.00 (0.00, 1.50)	0.006	0.996
体温	0.00 (0.00, 2.00)	1.00 (0.00, 5.00)	-3.197	0.001
性功能	8.00 (8.00, 8.00)	8.00 (8.00, 8.00)	-0.713	0.471

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA-B, Montreal Cognitive Assessment-Basic, 蒙特利尔认知评价基础量表; SCOPA-AUT, Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic, 帕金森病预后量表-自主神经功能部分。The same for Table 3

分为 13(8, 18); MoCA-B 总评分为 0~22, 中位评分 8.00(3.25, 13.00); SCOPA-AUT 总评分为 6~45, 中位评分为 23(16, 28)。与轻度组相比, 重度组患者 MMSE 总评分及亚项评分(均 $P=0.000$)、MoCA-B 总评分及亚项评分(均 $P=0.000$)降低, SCOPA-AUT 总

表 3 自主神经功能与认知功能的 Spearman 秩相关分析

Table 3. Spearman rank correlation analysis between the scores of MMSE, MoCA-B and SCOPA-AUT

观察指标	MMSE 评分		MoCA-B 评分	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
SCOPA-AUT 总评分	-2.980	0.000	-3.580	0.000
消化系统评分	-2.730	0.000	-3.160	0.000
泌尿系统评分	-3.000	0.000	-3.240	0.000
心血管系统评分	0.122	0.125	0.064	0.424
体温评分	-0.244	0.005	-3.270	0.000
性功能评分	-0.020	0.801	-0.040	0.574

评分($P=0.000$)及其体温($P=0.001$)、消化系统($P=0.000$)、泌尿系统($P=0.000$)亚项评分升高, 而心血管系统和性功能亚项评分组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$, 表 2)。本研究有 90 例患者完成卧位和直立位血压的测量, 29 例(32.22%)存在直立性低血压。

Spearman 秩相关分析显示, SCOPA-AUT 总评分($r_s = -2.980, P=0.000$; $r_s = -3.580, P=0.000$)及其消化系统($r_s = -2.730, P=0.000$; $r_s = -3.160, P=0.000$)、泌尿系统($r_s = -3.000, P=0.000$; $r_s = -3.240, P=0.000$)、体温($r_s = -0.244, P=0.005$; $r_s = -3.270, P=0.000$)亚项评分与 MMSE 和 MoCA-B 总评分呈负相关, 而性功能亚项评分与 MMSE 和 MoCA-B 总评分无相关性($r_s = -0.020, P=0.801$; $r_s = -0.040, P=0.574$; 表 3), 提示阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍与认知功能障碍呈正相关。

讨 论

目前针对阿尔茨海默病自主神经功能障碍的研究较少。本研究首次采用 SCOPA-AUT 量表评估自主神经功能, 并结合认知功能评估以及卧位和直立位血压测量, 结果显示, 阿尔茨海默病患者直立性低血压发生率为 32.22%(29/90), 自主神经功能障碍(消化系统、泌尿系统和体温)与认知功能障碍呈正相关。阿尔茨海默病自主神经功能障碍可能是由于 A β 过度沉积和 tau 蛋白过磷酸化, 导致额颞顶叶皮质、前扣带回、中脑和脑桥等结构破坏^[24], 胆碱能功能的缺失, 交感和副交感神经功能失衡^[25-26], 从而引发自主神经功能障碍症状。

便秘是阿尔茨海默病患者最为显著的自主神经功能障碍症状。杜晓姗等^[27]的研究显示, 阿尔茨

海默病患者便秘发生率达 28.2%。便秘可能导致消化不良、肠梗阻、肛裂、血压骤升等并发症,还可能引发阿尔茨海默病患者抑郁、焦虑,降低其生活质量^[10,28]。本研究阿尔茨海默病患者自主神经功能评估消化系统评分显著增加,且与认知功能障碍呈正相关,推测可能是由于阿尔茨海默病患者认知功能下降使其膳食不均衡,粗纤维摄入减少,易发生便秘;住院的阿尔茨海默病患者活动受限,主动运动减少,引起便秘;纳入对象均为高龄阿尔茨海默病患者(平均 83.50 岁),同时服用多种药物,药物不良反应也与便秘有关。此外,随着阿尔茨海默病病程的进展,胆碱能功能障碍逐渐加剧,受乙酰胆碱调节的肠道纵行肌收缩能力下降,也可能是阿尔茨海默病患者便秘症状与认知功能障碍具有明显相关性的重要原因^[11]。

本研究结果显示,阿尔茨海默病患者尿失禁、排尿无力、排尿困难等症状与其认知功能障碍呈正相关。阿尔茨海默病患者发生上述症状的原因复杂,首先,因神经系统退行性变,膀胱控制中枢受损,从而出现抑制排尿反射功能障碍、膀胱括约肌松弛、逼尿肌亢进;其次,阿尔茨海默病患者因认知功能障碍和运动障碍,常难以及时表达如厕欲望或独立如厕^[29,30]。研究显示,仅 13.8% 的阿尔茨海默病患者存在尿失禁症状,可能是由于研究对象为阿尔茨海默病早期患者或病例数较少导致选择偏倚所致^[5,31]。本研究中至重度阿尔茨海默病患者较多,尿失禁等泌尿系统症状亦随之增多,提示尿失禁等症可能是阿尔茨海默病患者认知功能进一步下降的标志之一。

直立性低血压发生率在所有痴呆类型患者中均显著增加,其在阿尔茨海默病患者中可达 33%~42%^[32]。一项横断面研究显示,伴直立性低血压的阿尔茨海默病患者表现出较严重的认知功能障碍,且与年龄、体重、受教育程度、坐位收缩压/舒张压和服用降压药等并无关联性^[33]。考虑是由于长期增大的血压变异性(BPV)可以损伤脑灌注,从而导致认知功能进一步下降^[34,35]。本研究阿尔茨海默病患者直立性低血压发生率较低(32.22%, 29/90),且并未得出自主神经功能评估心血管系统评分与认知功能存在相关性,可能是由于本研究阿尔茨海默病患者年龄较高、重度阿尔茨海默病比例较高,且部分患者无法配合完成卧位和直立位血压的测量。一项国内多中心帕金森病血压特征研究显示,包括

上海地区在内的帕金森病患者直立性低血压发生率(25.74%)低于国内外其他研究^[36],鉴于此,不排除我国部分地区汉族人口血压可能存在一定的地区特异。

关于阿尔茨海默病患者体温调节的研究较少,下丘脑在体温调节中发挥重要作用^[23]。熊资^[37]基于阿尔茨海默病模型大鼠应激体温变化的研究显示,低体温与阿尔茨海默病致下丘脑-垂体-甲状腺轴功能异常有关。本研究结果显示,阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍中体温调节异常与认知功能障碍呈正相关,然而其具体作用机制尚待进一步探索。

根据《中国阿尔茨海默病报告 2021》的数据,专科老年护理医院承担收治需要住院治疗的诸多年龄偏高的阿尔茨海默病患者^[38]。本研究所纳入病例均为专科老年护理医院住院患者,以高龄阿尔茨海默病患者居多,平均年龄 83.50 岁,但此年龄段患者可能并非阿尔茨海默病相关研究最佳研究对象,亦缺乏自主神经功能障碍的客观检测数据,因此本研究存在一定的局限性;部分患者依从性较差,影响量表评分结果,尤其表现在性功能障碍评分、卧位和直立位血压测量等方面。本研究阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍体现在消化系统、泌尿系统和体温调节系统等方面,且与其总体认知功能障碍呈正相关,但是由于 MMSE 和 MoCA-B 量表亚项评分离散度较大,并未进一步明确自主神经功能与记忆、时间和空间定向、视空间和执行、注意、语言等认知域功能的相关性,尚待今后研究进一步探索。此外,本研究高龄阿尔茨海默病患者的平均病程较短,但认知功能障碍较严重,究其原因:(1)研究对象存在选择偏倚。(2)高龄阿尔茨海默病患者普遍受教育程度较低且部分患者为文盲,地域差异导致普通话理解困难,加之听力减退,使得 MMSE 和 MoCA-B 评分相对较低。(3)本研究为单中心小样本研究,缺乏多中心对照。今后研究中,将完善研究方法,扩大样本量,结合自主神经功能客观检测方法,进一步总结阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍特点及其与认知功能障碍的相关性。

综上所述,阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍体现在消化系统、泌尿系统和体温调节系统,且与认知功能障碍呈正相关,为阿尔茨海默病自主神经功能障碍的诊疗和研究提供依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, de Paula da Silva CHT, Dos Santos CBR, Rosa JMC, da Silva Hage - Melim LI. Alzheimer's disease: a review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25:3141-3159.
- [2] Jensen-Dahm C, Waldemar G, Staehelin Jensen T, Malmqvist L, Moeller MM, Andersen BB, Høgh P, Ballegaard M. Autonomic dysfunction in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47:681-689.
- [3] GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:88-106.
- [4] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo - Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jönsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:455-532.
- [5] Zakrzewska - Pniewska B, Gawel M, Szmidi - Salkowska E, Kepczynska K, Nojszewska M. Clinical and functional assessment of dysautonomia and its correlation in Alzheimer's disease [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2012, 27:592-599.
- [6] Xiong L, Leung TWH. Autonomic dysfunction in neurological disorders [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11:1903-1904.
- [7] Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, van Dijk JG, Roos RA. Autonomic symptoms in patients and pre - manifest mutation carriers of Huntington's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 1068-1074.
- [8] Stubendorff K, Aarsland D, Minthon L, Londos E. The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia [J]. *PLoS One*, 2012, 7:e45451.
- [9] Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, Kenny RA. Autonomic dysfunction in dementia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78:671-677.
- [10] Idiaquez J, Roman GC. Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 305:22-27.
- [11] Allan LM. Diagnosis and management of autonomic dysfunction in dementia syndromes [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21: 38.
- [12] Xu JY, Liu S, Shi ZH, Hu WZ, Gan JH, Zhao YJ, Ji Y. A comparative analysis of clinical manifestations of Alzheimer's disease patients and Lewy body dementia patients [J]. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2018, 37:636-640. [徐俊英, 刘帅, 石志鸿, 胡文政, 甘景环, 赵玉瑾, 纪勇. 阿尔茨海默病与路易体痴呆患者临床表现对比分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37:636-640.]
- [13] Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 117:45-57.
- [14] Thaisethtawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, Low PA. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies [J]. *Neurology*, 2004, 62:1804-1809.
- [15] Viramo P, Luukinen H, Koski K, Laippala P, Sulkava R, Kivela SL. Orthostatic hypotension and cognitive decline in older people [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47:600-604.
- [16] Bendini C, Angelini A, Salsi F, Finelli ME, Martini E, Neviani F, Mussi C, Neri M. Relation of neurocardiovascular instability to cognitive, emotional and functional domains [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007, 44 Suppl 1:69-74.
- [17] Yap PL, Niti M, Yap KB, Ng TP. Orthostatic hypotension, hypotension and cognitive status: early comorbid markers of primary dementia [J]? *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26: 239-246.
- [18] Struhel W, Javor A, Brunner C, Benesch T, Schmidt V, Vosko MR, Ransmayr G. The phoenix from the ashes: cardiovascular autonomic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42:1041-1046.
- [19] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger - Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6:734-746.
- [20] Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Gatz G, Tennigkeit F, Gauthier S. Severe impairment battery language scale: a language - assessment tool for Alzheimer's disease patients [J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5:375-379.
- [21] Wang ZY, Zhang MY. Chinese version of simple intelligent state check (MMSE) application [J]. *Shanghai Jing Shen Yi Xue*, 1989, 7:108-111. [王征宇, 张明园. 中文版简易智能状态检查 (MMSE) 的应用 [J]. *上海精神医学*, 1989, 7:108-111.]
- [22] Wang G. Handbook of rating scales for neuropsychological assessment of dementia and associated cognitive disorders [M]. 2nd ed. Beijing: Science Press, 2021: 60-61. [王刚. 痴呆及认知障碍神经心理测评量表手册 [M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2021: 60-61.]
- [23] De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Association of autonomic dysfunction with disease progression and survival in Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74:970-976.
- [24] Hu WZ, Gan JH, Liu S, Zhao YJ, Li ZL, Shi ZH, Ji Y. Symptom characteristics of autonomic dysfunction in AD and DLB [J]. *A Er Ci Hai Mo Bing Ji Xiang Guan Bing*, 2019, 2:245-249. [胡文政, 甘景环, 刘帅, 赵玉瑾, 李张龙, 石志鸿, 纪勇. 阿尔茨海默病与路易体痴呆自主神经功能障碍的症状特点 [J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2019, 2:245-249.]
- [25] Femminella GD, Rengo G, Komici K, Iacotucci P, Petraglia L, Pagano G, de Lucia C, Canonico V, Bonaduce D, Leosco D, Ferrara N. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease: tools for assessment and review of the literature [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42:369-377.
- [26] Issac TG, Chandra SR, Gupta N, Rukmani MR, Deepika S, Sathyaprabha TN. Autonomic dysfunction: a comparative study of patients with Alzheimer's and frontotemporal dementia: a pilot study [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8:84-88.
- [27] Du XS, Liu S, Hu WZ, Gan JH, Zhu H, Shi ZH, Ji Y. Characteristics of autonomic dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *A Er Ci Hai Mo Bing Ji Xiang Guan Bing*, 2019, 2:510-516. [杜晓娜, 刘帅, 胡文政, 甘景环, 朱涵, 石志鸿, 纪勇. 阿尔茨海默病患者自主神经功能障碍特点分析 [J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2019, 2:510-516.]
- [28] Na HR, Park MH, Cho ST, Lee BC, Park S, Kim KH, Choi JB. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with clinical dementia rating - sum of boxes and barthel activities of daily living [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2015, 7:113-120.

- [29] Chiang CH, Wu MP, Ho CH, Weng SF, Huang CC, Hsieh WT, Hsu YW, Chen PJ. Lower urinary tract symptoms are associated with increased risk of dementia among the elderly: a nationwide study[J]. Biomed Res Int, 2015:ID187819.
- [30] Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K, Heidler H, Deibl M, Poewe W, Madersbacher H, Kiss G. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008, 70:299-303.
- [31] Andersson M, Hansson O, Minthon L, Ballard CG, Londos E. The period of hypotension following orthostatic challenge is prolonged in dementia with Lewy bodies [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2008, 23:192-198.
- [32] Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, Nore S, Ballard C, Tysnes OB, Aarsland D. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2009, 28:307-313.
- [33] Mehrabian S, Duron E, Labouree F, Rollot F, Bune A, Traykov L, Hanon O. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly[J]. J Neurol Sci, 2010, 299: 45-48.
- [34] Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, Ozawa T. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community[J]. Stroke, 1997, 28:2169-2173.
- [35] Ballard C, O'Brien J, Barber B, Scheltens P, Shaw F, McKeith I, Kenny RA. Neurocardiovascular instability, hypotensive episodes, and MRI lesions in neurodegenerative dementia [J]. Ann NY Acad Sci, 2000, 903:442-445.
- [36] Chen SW, Wang YK, Dou RH, Xie XY, Hu YB, Ding N, Zhang GH, Jing HF, Zhao WD, Xue Y, Li Y, Wang G. Characteristics of the 24-h ambulatory blood pressure monitoring in patients with Parkinson's disease: the SFC BP multicentre study in China[J]. J Hypertens, 2020, 38:2270-2278.
- [37] Xiong Z. Agmatine improves hypothermia response in a streptozotocin-induced Alzheimer rat[D]. Chengdu: Chengdu Yi Xue Yuan, 2016.[熊资. 胍丁胺对链脲菌素致阿尔茨海默病大鼠低温反应的改善作用[D]. 成都: 成都医学院, 2016.]
- [38] Ren RJ, Yin P, Wang ZH, Qi JL, Tang R, Wang JT, Huang Q, Li JP, Xie XY, Hu YB, Cui SS, Yu XP, Zhu Y, Liu XY, Zhu YK, Lin SH, Wang YR, Huang YY, Hu YS, Wang XF, Wang HL, Chu JS, Wang Y, Li CB, Zhou MG, Wang G. China Alzheimer's Disease Report Writing Group. Chinese Alzheimer's disease report 2021 [J]. Zhen Duan Xue Li Lun Yu Shi Jian, 2021, 20:317-337.[任汝静, 殷鹏, 王志会, 齐金蕾, 汤然, 王金涛, 黄强, 李建平, 谢心怡, 胡勇博, 崔诗爽, 余小萍, 朱圆, 刘馨雅, 朱怡康, 林绍慧, 王怡然, 黄延焱, 胡以松, 王学锋, 王鸿利, 褚敬申, 王颖, 李春波, 周脉耕, 王刚, 中国阿尔茨海默病报告编写组. 中国阿尔茨海默病报告 2021[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20:317-337.]

(收稿日期: 2021-11-11)

(本文编辑: 袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)

美国核医学与分子影像学会

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)

美国食品与药品管理局

Food and Drug Administration(FDA)

美国心脏协会 American Heart Association(AHA)

美国卒中协会 American Stroke Association(ASA)

蒙特利尔认知评价基础量表

Montreal Cognitive Assessment-Basic(MoCA-B)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

锰超氧化物歧化酶

manganese superoxide dismutase(MnSOD)

免疫检查点抑制剂 immune checkpoint inhibitors(CPI)

脑白质病变 white matter lesion(WML)

脑白质高信号 white matter hyperintensity(WMH)

脑静脉窦血栓形成 cerebral venous sinus thrombosis(CVST)

脑深部白质高信号

deep white matter hyperintensities(DWMH)

脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)

脑室周围白质高信号

periventricular white matter hyperintensities(PWMH)

脑血流量 cerebral blood flow(CBF)

脑血流自动调节 cerebral autoregulation(CA)

脑源性神经营养因子

brain-derived neurotrophic factor(BDNF)

欧洲临床肿瘤学会

European Society for Medical Oncology(ESMO)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

帕金森病痴呆 Parkinson's disease dementia(PDD)

帕金森病预后量表-自主神经功能部分

Scale for Outcomes in Parkinson's Disease for Autonomic (SCOPA-AUT)

皮质基底节变性 corticobasal ganglionic degeneration(CBD)

¹¹C-匹兹堡复合物 B ¹¹C-Pittsburgh compound B(¹¹C-PIB)

匹兹堡睡眠质量指数 Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI)

嵌合抗原受体T细胞

chimeric antigen receptor T cell(CAR-T)

轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)

轻度认知损害筛查量表

Screening Scale for Mild Cognitive Impairment(sMCI)

全科医生认知功能评估量表

The General Practitioner Assessment of Cognition(GPCOG)

全脑放射治疗 whole brain radiation therapy(WBRT)