

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

沐楠 徐世超 常青 饶冬萍 陈建平 马崔

【摘要】 目的 探讨阿尔茨海默病患者精神行为症状与胰岛素抵抗、代谢综合征的关系。方法 研究对象包括86例阿尔茨海默病患者,均无痴呆家族史,根据中华医学会糖尿病分会关于“代谢综合征”的诊断标准(2004)划分为无或有代谢综合征两组进行对照,检测血脂、血压、空腹血糖、胰岛素等,采用基础状态法评定胰岛素抵抗性,计算胰岛素敏感指数。应用神经精神症状问卷(NPI)评定精神行为症状,并用SPSS 16.0软件包进行统计分析。结果 两组最少见的精神行为症状均为情感高涨或欣快,有代谢综合征组最常见的症状为易激惹(92.3%),对照组为异常运动行为(78.5%)。有代谢综合征患者组激越和易激惹症状显著多于无代谢综合征组($P < 0.15$),多元回归分析显示与NPI得分显著相关的有年龄、收缩压和低密度脂蛋白($P < 0.15$)。两组间空腹胰岛素、胰岛素敏感指数无统计学差异。结论 代谢综合征对阿尔茨海默病患者精神行为症状表现有影响,特别是高龄、高血压和低密度脂蛋白增高。暂未发现胰岛素抵抗与NPI评分的精神行为症状相关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 行为症状; 代谢综合征 X; 胰岛素抗药性

Study on behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease and insulin resistance, metabolic syndrome MU Nan, XU Shi-chao, CHANG Qing, RAO Dong-ping, CHEN Jian-ping, MA Cui. Department of Geriatric

Psychiatry, Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370, China

Corresponding author: MU Nan, Email: gzmunan@hotmail.com

【Abstract】 Objective To examine the association among behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease and insulin resistance, metabolic syndrome (MS). **Methods** This study included 86 patients with Alzheimer's disease who were divided as two groups according to the diagnostic criteria of metabolic syndrome by Chinese Medical Association Diabetes Branch. That was Non-MS (NMS) group and MS group. All subjects did not have family history of dementia and had fasting levels of glucose, insulin, lipid and blood pressure measured. Insulin resistance was estimated with the Insulin Sensitive Index (ISI). Behavioural and psychological symptoms of AD was assessed by Neuropsychiatric Inventory (NPI). **Results** The very seldom symptom of both group was elation/euphoria. The most common symptom of MS group was irritability (92.3%) and that of NMS group was aberrant motor behavior (78.5%). There were obviously more symptoms of agitation and irritability in MS group than that in NMS group ($P < 0.15$). Age, systolic blood pressure and low density lipoprotein were associated with NPI score ($P < 0.15$). Fasting insulin and ISI had not obviously difference between two groups. **Conclusions** Our finding suggest MS influence behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. What's more, the finding suggest insulin resistance is not associated with NPI score.

【Key words】 Alzheimer disease; Behavioral symptoms; Metabolic syndrome X; Insulin resistance

痴呆是老龄化社会面临的重要公共卫生服务问题和社会经济负担问题,因此逐渐得到全社会的重视。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型。AD的病因仍不清楚,多数学者认为它是遗传因素和环境因素共同作用的结果。AD的临床表现包

括认知、日常生活能力及精神行为症状等方面的功能损害^[1]。目前研究主要集中在痴呆的认知症状,对于非认知症状,即痴呆的精神行为症状(behavioural and psychological symptoms of dementia, BPSD)仍不多。本文拟探讨胰岛素抵抗性、代谢综合征(metabolic syndrome)对AD患者BPSD的影响,希望对该病的临床防治提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:2008年3月至2010年12月在广州市脑科医院老年精神科住院以及门诊确诊的93例AD患者,其中男35例,女58例,年龄58~94岁,平均(77.6±6.2)岁,教育程度(6.0±5.0)年,病程(4.2±2.5)年。本组患者均符合美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-AD和相关疾病协会(NINCDS-ADR-DA)“可能AD”的诊断标准,无痴呆家族史。简易智能状态量表(MMSE)评分(8.2±5.3)分。日常生活能力量表(ADL)评分(39.7±8.4)分。根据中华医学会糖尿病分会关于“代谢综合征”的诊断标准^[2]划分为无或有代谢综合征组。

资料完整的86例患者其中有代谢综合征组(MS)共13例,其中男4例,女9例,平均年龄(79.1±7.0)岁,教育程度(7.9±4.9)年,病程(5.0±2.2)年,MMSE评分(7.7±5.1)分,ADL评分(40.7±8.3)分。无代谢综合征组(NMS)共73例,其中男28例,女45例,平均年龄(77.3±8.2)岁,教育程度(5.7±5.1)年,病程(4.1±2.6)年,MMSE评分(8.4±5.4)分,ADL评分(39.5±8.5)分。上述各项指标,包括性别、年龄、教育程度、病程、MMSE、ADL两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 方法:(1)自行设计问卷调查表,调查内容包括姓名、性别、年龄、教育年限、体重、身高、血压、既往史、家族史等情况。

(2)空腹血清胰岛素、空腹血糖、血清胆固醇、甘油三酯等的测定:入选对象均获同意,并由研究对象本人或监护者签署知情同意书。均抽取空腹静脉血5ml作为血液标本。采用雅培C-8000全自动生化分析仪检测血清胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖。在拜尔Centaur免疫发光仪上,利用化学发光法测空腹血清胰岛素。

(3)清晨空腹测量体重和身高,计算体质指数=体重/身高²。

(4)胰岛素抵抗性,采用李光伟等^[3]提出的基础状态法评定胰岛素抵抗性,使用胰岛素敏感指数(ISI)表达,ISI等于血清胰岛素与空腹血糖乘积倒数的自然对数。

(5)采用神经精神问卷(NPI)评定患者的精神行为症状,这是1994年Cummings等编制的由照料者回答的量表,包括10种常见行为症状和2种自主神经症状,评定过去4周内每种症状的发生频率、严重程度和照料者苦恼程度。评分方法:频率:1,偶尔(每周<1次);2,经常(每周约1次);3,频繁(每周数次,但不是每天都有);4,非常频繁(每天1次或数次)。严重度:1,轻度:对患者几乎没有造成困扰;2,中度:对患者造成较多困扰,但照顾者能改变患者行为;3,明显:患者的障碍大,行为难以改变。苦恼程度:该症状带给照顾者的苦恼程度。0,一点不苦恼;1,有一点苦恼;2,轻度苦恼;3,中度苦恼;4,重度苦恼;5,非常严重的苦恼。

采用MMSE评定患者认知水平,采用ADL评定患者日常生活能力水平。

3. 统计学分析:应用SPSS 16.0软件进行统计处理。各种计量资料测定结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间计量资料均数比较采用单因素方差分析,两组间均数比较采用独立样本 t 检验;计数资料、等级资料间比较采用卡方检验;分析NPI总分与血脂、血糖、血压、体质指数、胰岛素、胰胰岛素敏感指数、年龄等多因素之间的关系,采用多元回归分析。为防止有意义的BPSD被忽略,因此部分统计将 P 值定义为 <0.15 。

结 果

1. 有无代谢综合征两组间空腹血糖、胰岛素、胰岛素敏感指数、血脂、血压、体质指数等指标的比较:有无代谢综合征两组间收缩压、体质指数、空腹血糖、甘油三酯和高密度脂蛋白差异有统计学意义,余项无统计学意义,见表1。

2. 无代谢综合征和有代谢综合征两组间NPI评分的比较:NMS组NPI总分为(39.3±20.1)分,MS组NPI

表1 无或有代谢综合征两组间胰岛素抵抗、代谢综合征组分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖 (mmol/L)	胰岛素 (μ U/ml)	胰岛素敏感指数	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
NMS组	5.5±1.0	5.5±3.8	-3.1±0.8	125.5±14.6	73.0±10.0
MS组	7.7±3.1	6.9±5.4	-3.5±1.1	135.2±20.9	75.2±8.2
P 值	0.000	0.278	0.152	0.042	0.457
组别	体质指数 (kg/m ²)	胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
NMS组	21.3±2.9	4.7±0.9	1.1±0.8	1.5±0.3	3.0±1.0
MS组	25.7±4.0	5.0±1.5	2.4±2.4	1.3±0.3	3.2±1.0
P 值	0.000	0.277	0.001	0.013	0.556

总分为(36.0 ± 18.3)分,两组间差异无统计学意义($P = 0.591$)。

(1)两组精神行为症状的发生率:无代谢综合征组精神行为症状根据 NPI 量表评定依次为异常运动行为 78.5%,睡眠夜间行为 76.9%,激越攻击 72.3%,情感淡漠 72.3%,易激惹 67.7%,脱抑制 50.8%,幻觉 40.0%,抑郁 35.4%,妄想 33.8%,食欲和进食障碍 31.7%,焦虑 21.5%,情感高涨 9.2%。

有代谢综合征组精神行为症状依次为易激惹 92.3%,激越攻击 92.3%,情感淡漠 84.6%,睡眠夜间行为 84.6%,异常运动行为 61.5%,妄想 61.5%,脱抑制 46.2%,幻觉 46.2%,抑郁 38.5%,食欲和进食障碍 30.8%,焦虑 23.1%,情感高涨 15.4%。

经卡方检验,两组间易激惹症状($P = 0.079$)、激越症状($P = 0.128$)差异有统计学意义($P < 0.15$),即有代谢综合征组上述两种症状更多见。扩大样本可能有助于说明问题。余项症状差异均无统计学意义($P > 0.15$)。

(2)两组间各种精神行为症状发生频率、严重程度及导致照料者苦恼程度。经卡方检验,两组间发生率差异有统计学意义的症状有幻觉($\chi^2 = 7.29, P = 0.06$)、情感高涨($\chi^2 = 4.00, P = 0.14$)、睡眠行为障碍($\chi^2 = 9.22, P = 0.03$),余项差异无统计学意义($P > 0.15$)。其中无代谢综合征组幻觉发生频率偶尔、经常、频繁和非常频繁的比率分别为 26.92%、7.69%、9.23%、46.15%,有代谢综合征组分别为 16.67%、16.67%、66.66%、0。无代谢综合征组情感高涨发生频率偶尔、经常、频繁和非常频繁的比率分别为 50%、0、50%、50%,有代谢综合征组分别为 0、0、50%、50%。无代谢综合征组睡眠行为障碍发生频率偶尔、经常、频繁和非常频繁的比率分别为 4%、2%、46%、48%,有代谢综合征组分别为 27.27%、9.10%、45.45%、18.18%。

两组间精神行为症状严重度差异有统计学意义的包括睡眠行为障碍($\chi^2 = 5.19, P = 0.08$),余项差异无统计学意义($P > 0.15$)。无代谢综合征组睡眠行为障碍严重度为轻度、中度、明显的比率分别为 10%、42%、48%,有代谢综合征组分别为 36.36%、36.36%、27.28%。

两组间精神行为症状造成照料者烦恼程度差异有统计学意义的包括妄想($\chi^2 = 8.30, P = 0.14$)和脱抑制($\chi^2 = 6.71, P = 0.08$)($P < 0.15$)。余项差异无统计学意义($P > 0.15$)。妄想无代谢综合征组造成烦恼程度:无、轻微、轻度、中度、严重、很重分别为 6.98%、20.93%、27.91%、27.91%、11.63%、4.65%;有代谢综合征组分别为 25%、12.5%、25%、0、12.5%、25%。脱抑制无代谢综合征组造成烦恼程度:无、轻微、轻度、中

度、严重、很重分别为 0、18.18%、39.39%、2.12%、2.12%、0;有代谢综合征组分别为 0、66.67%、16.67%、0、16.66%、0。

3. 多元回归分析:以 NPI 总分为因变量,以年龄、教育程度、病程、体重、身高、体质指数、收缩压、舒张压、腰围、空腹血糖、胰岛素、ISI、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、MMSE、ADL 为自变量,建立方程,经多元回归分析,进入方程的有年龄($B = 0.048, P = 0.093$),收缩压($B = 0.039, P = 0.124$),低密度脂蛋白($B = 0.054, P = 0.066$)($P < 0.15$)。

讨论

精神行为症状是 AD 患者病程中常见症状^[3]。Steinberg 等^[4]采用 NPI 评定 408 例痴呆患者,报道 BPSD 时点患病率为 56%,5 年患病率为 97%。BPSD 是患者被送住院、看护费用增多和导致患者和家属生活质量下降的主要原因^[5]。与 Steinberg 等的研究类似,本研究发现有无代谢综合征的 AD 患者伴发的精神症状中发生率最低的都是情感高涨和欣快症状。有代谢综合征组的易激惹和激越症状高于无代谢综合征组($P < 0.15$),提示合并代谢综合征的 AD 患者更容易出现易激惹和激越症状。两组 AD 患者最常出现的前 5 位 BPSD 都包括:异常的运动行为、睡眠/夜间行为、激越/攻击、情感淡漠和易激惹,但具体排序不同,有代谢综合征组最常见的为易激惹,无代谢综合征组最常见的为异常行为,如踱步、反复开关抽屉、反复拉扯东西、缠绕绳子、敲击手指等。在多元回归分析中,我们发现年龄、收缩压和低密度脂蛋白进入方程($P < 0.15$),提示临床管理中要重点评估上述几项 BPSD,重视高龄、高血压和低密度脂蛋白增高的处理。

代谢综合征主要表现为肥胖、血脂紊乱、高血压和糖代谢异常等多种心脑血管危险因素聚集,代谢综合征也是遗传和环境共同作用的结果。Razay 等^[6]报道代谢综合征患者发生 AD 的风险性是对照组的 3.2 倍。目前普遍认为代谢综合征的发病基础与胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗是指胰岛素介导的降血糖能力降低,机体为保护内环境稳定和血糖正常,代偿性胰岛素分泌增加而致高胰岛素血症。研究表明胰岛素抵抗导致的高血糖和高胰岛素血症可能通过加速神经元纤维缠结的形成,影响 A β 聚集、Tau 蛋白的异常磷酸化和诱发炎症等机制促进 AD 的发生^[7]。本研究未发现有无代谢综合征两组间胰岛素敏感指数、胰岛素的差异有统计学意义,提示胰岛素抵抗不是代谢综合征的惟一机制,或者胰岛素敏感指数等指标用于评价胰岛素抵抗性的敏感性不够。Sharma 等^[8-10]的研究表明代

谢综合征的可能发病机制除了胰岛素抵抗,还有肥胖和脂肪分布异常以及其他一些独立危险因素,如炎症因子、氧化应激、激素、遗传和环境等。本研究也未发现与胰岛素抵抗有关的指标进入 NPI 评分的回归方程,提示胰岛素抵抗与采用 NPI 评定的精神行为症状关系无统计学意义。目前关于 BPSD 病因的最优模型是融合多种因素在一起的,包括基因(受体多态性)、神经生物学(神经生化、神经病理)、心理(病前人格、应激反应类型等)和社会因素(如环境改变和照料者因素)。本文为防止有意义的 BPSD 被忽略,因此部分统计将 P 值定为 <0.15 ,扩大样本量,有助于进一步说明问题。

本研究提示对具有代谢综合征组分的患者要注意饮食,锻炼,改变不良生活方式以保持正常体重,调节血压、血糖和血脂,这些措施对 AD 伴发的精神行为症状的防治是有效的。需要提醒的是临床医师为控制激越和易激惹症状,常选用非典型抗精神病药物,这时要权衡利弊,注意避免代谢综合征不良反应大的药物,如奥氮平、氯氮平等,如确实需要使用,做好家属知情告知。

参 考 文 献

[1] 张明园,于欣,肖世富. 老年期痴呆防治指南. 北京:北京大学出版

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/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(2):294-297.

社,2007:11-16.

- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 关于代谢综合征的建议. 中华糖尿病杂志,2004,12:156-161.
- [3] 李光伟,潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志,1993,32:656-660.
- [4] Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Point and 5-year prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia; the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23:170-177.
- [5] Finkel SI, Costae Silva J, Cohen G, et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia; a consensus statement on current knowledge and implication for research and treatment. *Int Psychogeriatr*, 1996, 8 Suppl 3:497-500.
- [6] Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2007, 64:93-96.
- [7] Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease. *Neurology*, 2010, 75:764-770.
- [8] Sharma AM, Chetty VT. Obesity, hypertension and insulin resistance. *Acta Diabetol*, 2005, 42:S3-S8.
- [9] Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol*, 2009, 10:1.
- [10] 李济宾,张晋昕. 代谢综合征的研究进展. 中国健康教育, 2010, 26:528-532.

(收稿日期:2011-09-13)

(本文编辑:戚红丹)

中 华 医 学 会