

· 临床研究 ·

急性感染性疾病对老年人认知功能的影响

周国庆*, 严 斌, 孙 芳, 段立晖, 彭巧玲, 何 月

(南京军区南京总医院干部北楼神经内科, 南京 210002)

【摘要】目的 观察急性感染性疾病对老年人认知功能的影响并探讨其发病机制。**方法** 按1:2匹配的回溯性巢式病例对照研究方法, 选择2009年1月至2013年12月期间入住南京军区南京总医院并伴有急性感染性疾病的老年患者72例作为病例组以及研究期间内未患急性感染性疾病的老年住院患者144例作为对照组。采用随机效应模型分析并比较两组患者4年内重复测定的各项认知功能测评的结果; 认知功能测评包括简易智能量表(MMSE)、词语学习、延迟回忆、动物流畅性和符号数字转换的测定。**结果** 调整高血压及体质量指数等混杂因素后, 4年期间重复测定两组患者的MMSE、词语学习及延迟回忆、动物流畅性和符号数字测评得分并计算平均分数, 急性感染性疾病组(病例组)各项测评的平均得分与对照组比较明显偏低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 急性感染性疾病老年患者的认知功能下降幅度较对照组明显增加。

【关键词】 急性感染性疾病; 认知功能损害; 老年人

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.118

Effect of acute infectious diseases on cognitive function in the elderly

ZHOU Guo-Qing*, YAN Bin, SUN Fang, Duan Li-Hui, Peng Qiao-Ling, He Yue

(Department of Geriatric Neurology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Objective To determine the effect of acute infectious diseases on the cognitive function in the elderly and explore the underlying mechanisms. **Methods** A 1:2 matched nested case-control study was carried out retrospectively on 72 hospitalized elderly with coexisting acute infectious diseases and 144 age-matched in-patients without the infection admitted in our hospital from January 2009 to December 2013. All the subjects had annual cognitive tests for 4 consecutive years, which included the Mini-Mental State Examination (MMSE), Word List Recall, Delayed Recall, Animal Category Fluency, and Symbol Digit Modalities tests. The differences in mean cognition scores of the 4 years' measurement were compared between the 2 groups by multivariable mixed linear models. **Results** After adjusting for hypertension and body mass index (BMI), the mean MMSE, Word List Recall, Delayed Recall, Animal Category Fluency, and symbol Digit Modalities score of the repeated measurement were significantly lower in the elderly with coexisting acute infectious diseases than those without (all $P < 0.05$). **Conclusion** Cognitive function impairment is more common in the elderly with acute infectious diseases than those without.

【Key words】 acute infection disease; cognitive function impairment; elderly

Corresponding author: ZHOU Guo-Qing, E-mail: shiwudongqi@aliyun.com

老年人器官功能退化、免疫功能下降, 其急性感染性疾病的发病率及死亡率均增加^[1]。随着全球老龄化的加速, 老年人认知功能损害及痴呆的患病率呈逐年增加趋势。近年来, 全身疾病与老年人认知损害的关系受到重视^[2]。研究发现急性重症疾病住院后的老年人其远期认知功能减退及痴呆的发病率增加^[3]。本研究采用回顾性巢式病例对照研究方

法, 观察急性感染性疾病对老年人认知功能的影响并探讨其机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究队列为南京军区南京总医院医疗保障体系离退休老干部。该人群人口资料、生活经历、教

育程度及生活环境有着较强的一致性, 并有完整的医疗检查记录。基线时间采用1:2匹配的回溯性巢式病例对照研究方法将入住本院的老年患者纳入研究队列。将2010年1月至2011年12月期间住院并患急性感染性疾病的老年患者72例作为病例组, 患者均为男性, 年龄(80.7±3.1)岁; 在本队列选择年龄相差2岁以内、未发生急性感染疾病的住院老年患者144例为对照组, 年龄(80.8±1.7)岁。本文将2009年1月到2009年12月期间住院患者的认知功能与临床测评为基线状态, 以后每年随访1次; 随访后的认知功能测定在急性感染性疾病发生3个月以后进行, 将2013年的认知功能测评时间作为最后评定时间。

1.2 诊断标准

为了排除混杂因素对认知功能的影响, 病例组(急性感染性疾病住院患者)的入选标准为健康状况良好且完成认知功能测定的老年人。排除标准:(1)严重肝肾功能障碍、慢性肺部疾病、甲状腺疾病、心房颤动、糖尿病、恶性肿瘤及慢性消耗性疾病患者;(2)老年性痴呆、帕金森病及其他神经精神疾病者;(3)发生过临床脑卒中、脑外伤或服用抗精神类药物者。为确保所选病例的可靠性, 本研究将急性感染性疾病限定为入院诊断为急性上呼吸道感染(24例)、急性肺炎(20例)、急性泌尿道感染(16例)和急性胃肠道感染(12例)4种。病例组共纳入病例72例, 其中90%伴发热, 85%伴血白细胞增多, 平均住院时间(14.62±4.31)d, 所有患者住院期间均使用过静脉抗生素治疗。对照组满足观察组诊断标准的条件且不患急性感染性疾病。

1.3 神经心理检测

简易智能量表(Mini-Mental State Examination, MMSE): 量表评分范围为0~30分^[4]。词语学习测定: 要求被试者读出10个双字组成的词组, 全部呈现完毕后要求患者说出记住的词组内容, 以记住词组的正确数计分, 连续学习3次, 计算3次的平均分^[4,5]。延迟回忆测定: 5min后再次要求患者说出所记住的词组内容, 所记住的词组正确数即为延迟回忆的得分, 中间穿插其他认知功能检查^[4,5]。动物流畅性测定: 涉及多个认知领域, 如注意力、工作记忆、认知灵活性等, 要求被试者在1min内列举尽可能多的动物, 列举出的动物数为分数^[4,5]。符号数字转换模式测定: 反映视觉扫描运动速度, 是脑部完整性的重要指标, 要求被试者在90s内将印刷好的符号转化为数字^[4,5], 成功转换的数字数为得分。

所有认知功能检查均在研究对象精神状态良好且愿意配合时完成。

1.4 统计学处理

采用Stata9.2统计学软件进行分析。病例组及对照组基线资料计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 两组间计量资料比较采用t检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。采用混合效应模型的统计方法分析两组随访期间(从基线状态到最后1次随访测定期间内)认知功能变化的差异, 分别将每年认知功能测定分数结果(2009~2013年)定为结果变量, 将是否有发生急性感染、认知功能测定时间、体质量指数及高血压作为自变量进入模型。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组基线资料比较

急性感染组(病例组)的年龄、教育水平以及MMSE、词语学习、延迟回忆、动物流畅性和符号数字转换的测定与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1); 病例组的体质量指数及高血压患病率与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 病例组与对照组基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics between case group and control group

Item	Case group (n = 72)	Control group (n = 144)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	81.2 ± 1.81	80.8 ± 1.69
Education duration[n(%)]		
≤5 years	11 (15.2)	21 (14.5)
6-9 years	48 (66.6)	95 (65.9)
≥10 years	13 (18.1)	28 (19.4)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.5 ± 2.5*	22.6 ± 2.7
Hypertension[n(%)]	81 (73.6)*	64 (58.2)
Coronary heart disease [n(%)]	54 (49.1)	38 (34.5)
MMSE score($\bar{x} \pm s$)	27.2 ± 1.8	27.5 ± 1.7
Word-list recall score($\bar{x} \pm s$)	16.1 ± 2.9	17.3 ± 2.8
Delayed recall score($\bar{x} \pm s$)	5.4 ± 1.2	5.6 ± 1.5
Animal fluency score($\bar{x} \pm s$)	13.9 ± 2.9	14.3 ± 3.0
Symbol digit score($\bar{x} \pm s$)	22.8 ± 5.6	23.3 ± 3.8

BMI: body mass index; MMSE: Mini-Mental State Examination. Compared with control group, * $P < 0.05$

2.2 病例组与对照组4年时间内重复测定并比较各项认知功能测评的差异

表2中, Estimate为参数估计值, 表示两组认知功能重复测量平均数值的差异(均 $P < 0.05$)。混合效应模型在调整高血压及体质量指数后, 与对照

组比较, 病例组平均词语学习分数、平均动物流畅分数、平均符号数字转换分数、平均延迟回忆分数、平均MMSE分数的下降程度更高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表2 两组认知功能重复测量平均数值的差异
Table 2 Difference in cognitive function scores over repeated measures between case group and control group

Item	Estimate	SE	P
MMSE score	1.119	0.217	0.010
Word list recall score	0.722	0.130	0.002
Delayed recall score	0.213	0.045	0.010
Animal category fluency score	0.446	0.072	0.005
Symbol digit modalities score	0.664	0.158	0.020

MMSE: Mini-Mental State Examination

3 讨论

近年来, 人们逐渐认识到了老年人急性重症疾病后会出现认知功能的损害。在一项由515例老年患者组成、平均年龄为74岁的样本中, 重症疾病住院后老年人的认知功能损害及痴呆的病例显著增加^[3]。Wilson等^[6]研究发现, 老年患者住院后认知功能较未住院者加速下降2.4倍, 值得注意的是其中仅3%的患者符合重症疾病标准。但这些研究均未对住院疾病进行具体分类。纵向多个时点测定认知功能是当今研究老年人认知功能损害及痴呆危险因素的一项新方法, 且随机效应模型能更有效完成纵向资料的分析^[7]。本研究按照1:2匹配的回溯性巢式病例对照研究方法, 采用随机效应模型分析4年时间内认知功能重复测定的资料, 结果发现, 虽然基线状态下两组认知功能测评分数无明显差异, 但急性感染疾病组老年人认知功能平均下降程度明显高于对照组, 这说明急性感染疾病可加重老年人认知功能损害。

为了获得4年内重复随访认知功能测定的资料, 减少认知功能变化的影响因素, 本研究选择身体活动情况良好且完成认知功能测定的老年人, 并排除糖尿病、临床脑卒中及痴呆等疾病。研究结果中, 单因素分析显示两组高血压及体质量指数有显著差异, 因此随机效应模型将这些对认知功能有影响的混杂因素进行调整, 这样使本结果更能反映急性感染疾病对认知功能变化的作用。本研究对象基线水平的平均年龄为82岁, 处于疾病及病理损害敏感期, 随访时间为4年, 容易受内外环境因素的影响, 这可能是在本研究中各种认知功能测定分数的下降幅度均明显的重要原因。

急性感染性疾病后老年人认知功能下降的原因有多种。可能的机制包括急性感染性疾病诱发的低氧血症、低血压、糖代谢异常、谵妄及系统性炎症反应等。有资料显示, 老年人重症疾病大约有75%出现谵妄, 而谵妄已被认为是老年人认知功能减退的重要危险因素^[8]。近年来, 系统性炎症反应与神经变性病及血管性疾病受到关注^[9,10]。研究发现, 在外周炎症刺激下血脑屏障的通透性增加, 其主动运输系统可使前炎性介质进入颅内, 诱发或加重神经系统炎症。过度的神经炎症反应可加重颅内 β 淀粉样蛋白 (amyloid beta, $A\beta$) 及磷酸化tau蛋白的沉积, 增加淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的合成; 而 $A\beta$ 又可激活胶质细胞释放炎症因子, 加速细胞死亡^[9]。此外, 急性感染性疾病可诱发缺血性脑卒中, 刺激平滑肌细胞转移到内膜产生胶原类物质及纤维物, 加重脑动脉硬化程度^[10,11]。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 与血管性痴呆是老年人最常见的痴呆类型。记忆力下降是AD早期的主要特点, 而执行功能、注意力、精神反应速度损害则是血管痴呆早期的特点^[12,13]。目前多数研究认为, 老年人住院后的认知功能呈现整体下降^[3,6]。本研究结果提示, 急性感染性疾病后老年人在多个认知领域的认知功能下降速度加快, 包括言语记忆、注意力、言语流畅等, 这说明急性感染可能促使正常认知功能的老年人向轻度认知功能损害转化, 加重血管痴呆与AD的临床进展。

随着老龄人群的增加, 老年人急性感染性疾病及认知功能障碍的患病率均在升高。深入研究急性感染疾病与老年认知功能的关系, 将为老年认知损害和痴呆的防治以及提高老年人生活质量提供有价值的线索。

【参考文献】

- [1] Naorat S, Chittaganpitch M, Thamthitawat S, *et al.* Hospitalizations for acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in Thailand, 2008-2011[J]. J Infect Dis, 2013, 208 Suppl 3: S238-S245.
- [2] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, *et al.* Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease[J]. Neurology, 2014, 82(12): 1051-1057.
- [3] Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, *et al.* Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults[J]. JAMA, 2010, 303(8):

- 763-770.
- [4] Tang CM. Neuropsychology[M]. Beijing: People's Military Press, 2002: 325-329. [汤慈美. 神经心理学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 325-329.]
- [5] Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests[M]. New York: Oxford University Press, 1998: 124-248.
- [6] Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, *et al.* Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons[J]. Neurology, 2012, 78(13): 950-956.
- [7] Fiocco AJ, Yaffe K. Defining successful aging: the importance of including cognitive function over time[J]. Arch Neurol, 2010, 67: 876-880.
- [8] Flaherty JH. The evaluation and management of delirium among older persons[J]. Med Clin N Am, 2011, 95(3): 555-577.
- [9] Lyman M, Lloyd DG, Ji X, *et al.* Neuroinflammation: the role and consequences[J]. Neurosci Res, 2014, 79: 1-12.
- [10] Levine DA, Langa KM, Rogers MA. Acute infection contributes to racial disparities in stroke mortality[J]. Neurology, 2014, 82(11): 914-921.
- [11] Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(2): 83-92.
- [12] Edwards JD, Jacova C, Sepahy AA, *et al.* A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke[J]. Neurology, 2013, 80(3): 315-322.
- [13] Sjöbeck M, Elfgren C, Larsson EM, *et al.* Alzheimer's disease (AD) and executive dysfunction. A case-control study on the significance of frontal white matter changes detected by diffusion tensor imaging (DTI)[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2010, 50(3): 260-266.

(编辑: 刘子琪)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广, 促进医学事业的发展, 本刊对符合下列条件的论文开设快速通道, 优先发表: (1) 国家、军队、省部级基金资助项目; (2) 其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文; (3) 相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文, 作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件, 可快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

E-mail: zhln dqg@mode301.cn

网址: <http://www.mode301.cn>