

# 内蒙古蒙、汉族女性相关因素与阿尔茨海默病关系的以社区为基础的病例-对照研究

呼日勒特木尔, 张国华, 贺娟, 王智光, 江名芳, 张春雨  
内蒙古医科大学附属医院神经科, 内蒙古 呼和浩特 010050

**摘要:**目的 通过对内蒙古牧区55岁以上蒙、汉族女性人群月经、生育状况及相关因素以流行病学为基础的研究, 探讨其与阿尔茨海默病关系。方法 以阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的流行病学现患状况调查为基础, 对女性月经、生育水平与AD的关系进行相关性研究。结果蒙古族老年女性AD组平均生育次数显著高于对照组( $t=4.044$ ,  $P=0.000$ ), 初潮年龄、绝经年龄比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 汉族老年女性AD组与对照组相比绝经年龄及平均生育次数差异有统计学意义 ( $t=1.979$ ,  $P=0.048$ ;  $t=-8.214$ ,  $P=0.000$ ), 初潮年龄差异无统计学意义 ( $t=-1.139$ ,  $P=0.255$ ), 使用非条件Logistic逐步回归进行多因素分析, 结果发现在蒙古族 55岁以上人群中年龄、教育水平、糖尿病史、冠心病史与AD有显著性联系, 其中年龄、糖尿病、冠心病是AD的危险因素, 受教育程度是AD的保护因素OR值为0.202。在汉族55岁以上人群中年龄、教育水平、冠心病史, 生育次数与AD有显著性联系。其中年龄生育次数是AD的危险因素 (OR=1.148), 受教育程度是AD的保护因素 (OR=0.221)。结论 生育多胎可能是蒙古族55岁以上女性人群患AD的危险因素; 生育多胎及绝经年龄较早可能是汉族55岁以上女性人群患AD的危险因素, 多种因素对于AD发病可能存在交互作用。

**关键词:**雌激素水平; 阿尔茨海默病; 危险因素; 蒙古族

## Epidemiology based case - control study of relationship between Alzheimer's disease and menstruation, fertility status and related factors of Mongolian and Han female population living in Inner Mongolia pastoral area

HU Riletemuer, ZHANG Guo-hua, HE-Juan, WANG Zhi-guang, JIANG Ming-fang, ZHANG Chun-yu

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010050,

**Abstract:****Objective** To study the Alzheimer's disease (AD) of female who  $\geq 55$  years old of menstruation, reproductive status and related factors on the basis of epidemiological of Mongolian and Han population in Inner Mongolia pasturing area. **Methods** On the basis of the epidemiology of survey to female

基金:内蒙古自治区科技厅应用技术研究与开发资金资助, 编号: 2010MS1121; 2 内蒙古教育厅青年科技领军人才项目资助; 3 内蒙古自治区科技计划项目, 编号: KJT10JHN

通讯作者:张春雨, Email:chunyu1994@163.com

**Corresponding author:**ZHANG Chun-yu, email:chunyu1994@163.com

menstruation, fertility and the correlation studies in AD. **Results** The Mongolian older women AD group compared with control group in average number difference was statistically significant ( $t=4.044$ ,  $P=0.000$ ). Comparing the menarche age, menopausal age, there was no statistically significance between them ( $P>0.05$ ). Han older women AD group compared with control group menopausal age, and the fertility rate difference was statistically significant ( $t=1.979$ ,  $P=0.048$ ;  $t=-8.214$ ,  $P=0.000$ ). There was no statistically significant difference of menarche age ( $t=-1.139$ ,  $P=0.255$ ). Use the unconditioned Logistic stepwise regression analysis of many factors, Found in the Mongolian people who  $\geq 55$  years old, education level, diabetes history, history of coronary heart disease have significant connection with the AD, age, diabetes and coronary heart disease are risk factor for AD ( $OR=1.695\sim 5.200$ ). Level of education is the protection factor for AD ( $OR=0.221$ ). **Conclusion** Multiple births may be the risk factor for Mongolian women who  $\geq 55$  years old; Multiple births and the earlier age of menopause may be AD risk factors for han female population aged over 55. Various factors may interact with each other for AD.

**Key words:** Estrogen level; Alzheimer's disease; Risk factors; Mongolian

与年龄相关的类固醇激素水平的变化可能是妇女和男性发生阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的风险因素, 虽然性类固醇激素和AD的关系并未完全了解, 但从人体和实验范式的研究结果表明女性雌激素和男性雄激素的消耗增加个体脑老化, 使患AD的风险增加<sup>[1]</sup>。多数流行病学研究发现女性AD患病率高于男性, 在女性AD患者脑中雌激素水平较正常老年女性低, 而使用雌激素替代疗法可以有效延缓AD的发生<sup>[2]</sup>, 可能是由于绝经后妇女缺乏内源性雌激素保护的原因。有研究表明雌激素治疗是防止痴呆症发生的方法之一, 尤其是防止AD的发生。Zandi等<sup>[3]</sup>的一项关于激素替代治疗(Hormone Replacement Therapy, HRT)与AD发生率的前瞻性研究显示, 1066例使用HRT妇女发生AD者为26例, 而未使用HRT的800例妇女中有58例发生了AD( $OR\ 0.59, 95\%CI\ 0.36\sim 0.96$ ), 同时AD发生的危险性随HRT使用持续时间长短而变化, 使用HRT超过10年的427例女性发生AD例数仅7例。AD是一种多因素疾病, 尚有许多发病机制不够明确, 其中雌激素对于AD的神经保护作用、提高女性的认知功能也有较多的理论支持和临床基础研究<sup>[4-6]</sup>。ERT可改善老年妇女的认知功能, 可预防AD的发生, 降低发生AD的危险性, 但对于已发生的AD所出现的不可逆转的神经退变的损害是否具有临床意义尚需进一步探讨。因此探讨女性人群的雌激素变化规律对于研究女性人群与AD患病之间的规律具有重要意义。

## 1 对象与方法

2008年6月到2009年6月,采用分层多级整群抽样方法锡林郭勒盟下辖12个旗县市,共有58个镇或苏木(乡),按地理位置将全盟分成东、南、西、北4个层。每层中随机抽取一个旗或县作为一级抽样簇群。第二步从中随机抽出4个街道办事处,8个镇和2个苏木作为二级抽样簇群。再根据各层中计划调查人数,从抽中的街道办事处(或社区)和苏木(或乡)中随机27个居委会3个移民点进行调查。对内蒙古牧区 $\geq 55$ 岁以上的蒙古族女性1818人,汉族女性3319人完成AD的流行病学及年龄、性别、受教育程度,生活习惯等相关因素的调查。调查的样本量根据全国有关AD流行病学调查中的患病率数据,参照样本量公式计算出本次调查所需样本含量。调查人员由10名有经验的神经内科和内科临床医师组成。诊断过程由神经心理量表检测,问卷调查和临床检查所组成。

### 1.1 痴呆和AD的诊断

痴呆诊断采用美国精神病学会的精神障碍诊断和统计手册第四修订版标准<sup>[7]</sup>,采用美国精神病学会的精神障碍诊断和统计手册第四修订版(DSM-IV)标准诊断痴呆,采用 NINCDS-ADRDA 中“很可能为 AD”的标准诊断 AD。NINCDS-ADRDA 标准于 1984 年制订,被誉为 AD 患者诊断的“金”标准<sup>[8]</sup>。

### 1.2 AD 的排除标准

排除血管性痴呆□帕金森氏性痴呆及脑器质性疾病所致的各种痴呆。

### 1.3 对照组入组标准:

- 1、无认知功能减退主诉。
- 2、总体认知功能正常,MMSE $>27$ 分。
- 3、客观检查无认知功能减退,CDR=0。
- 4、日常生活能力良好,ADL $<26$ 分。

### 1.2 统计分析

以流行病学调查中非 AD 女性个体为对照组,进行内蒙古牧区蒙、汉族 55 岁以上女性人群雌激素变化规律与 AD 的探索性分析。计量资料的统计描述采用  $\bar{x} \pm S$  表达,计数资料的统计描述采用率表达,两组或多组计量资料的比较采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher's exact test,两组定量数据的比较采用 t 检验或 Mann-Whitney test。

检验水准  $\alpha = 0.05$ (双侧)。多因素分析采用 非条件 Logistic 回归分析。

2 结 果

2.1 蒙、汉族 55 岁以上女性人群 基线特征比较

内蒙古自治区牧区AD的流行病学调查完成人数为9266人，其中蒙古族3259人、汉族5887人。AD粗患病率在调查人群中为4. 79% (标准化患病率4. 71%)，蒙古族与汉族分别为4. 63% (标准化患病率4. 84%)和4. 89% (标准化患病率4. 60%)，两民族间差异无统计学意义。蒙、汉族女性的AD患病率及患病风险(OR=1. 859, OR=2. 117)显著高于男性(均P<0. 001)<sup>[9]</sup>。内蒙古自治区牧区蒙古族女性55以上人群平均年龄为 64. 69±7. 34，接受教育比例为59. 41%, 饮酒者比例为5. 67%，高血压患者比例为53. 14%。内蒙古自治区牧区汉族 55以上人群，平均年龄 65. 78±7. 34，饮酒者比例为 3. 56%，高血压患者比例为58. 27%，其他特征见详见表1。

表 1 内蒙古牧区 55 岁以上蒙、汉族女性人群的基线资料比较

项目	蒙古族 (n=1818)	汉族 (n=3319)
平均年龄（岁）	64. 69±7. 34	65. 78±7. 34
接受教育 （%）	(1073, 59. 41)	(1592, 48. 05)
饮酒 （%）	(103, 5. 67)	(118, 3. 56)
吸烟 （%）	(433, 23. 82)	(334, 10. 06)
心脏病	(219, 12. 05)	(280, 8. 44)
糖尿病	(34, 1. 87)	(171, 5. 15)
高血压病史（%）	(966, 53. 14)	(1934, 58. 27)
收缩压（mmHg）	139. 98±23. 76	140. 46±22. 25
舒张压（mmHg）	86. 74±13. 22	86. 96±12. 69
BMI	24. 99±4. 36	24. 71±4. 06
腰围	86. 85±10. 88	85. 97±10. 93

2.2 蒙、汉族 55 岁以上女性人群 AD 组与对照组相关因素的对比分析

在蒙古族 55 岁以上女性人群中 AD 组与对照组比较，年龄、未接受教育，吸烟，糖尿病史，冠心病史比较差异有统计学意义， BMI 差异具有边缘统计学意义；在汉族 55 岁以上女性人群中 AD 组与对照组比较，年龄、未接受教育， BMI，腰围比较差异有统计学意义，冠心病史差异具有边缘统计学意义，结果详见表 2，表 3。

表 2 内蒙古牧区 55 岁以上蒙古族 AD 人群与对照组的基线资料比较

项目	对照组 (n=1713)	AD 组 (n=105)	t ( $\chi^2$ )	P 值
平均年龄 (岁)	64.28±7.15	71.30±7.16	9.750	0.000
接受教育 (%)	(1054, 61.91)	(19, 18.13)	74.47	0.000
饮酒 (%)	(95, 5.57)	(8, 7.65)	0.796	0.380
吸烟 (%)	(399, 23.35)	(34, 32.46)	4.504	0.044
冠心病	(195, 11.45)	(24, 22.96)	12.293	0.002
糖尿病	(29, 1.72)	(5, 4.86)	5.078	0.043
高血压病史 (%)	(914, 53.36)	(52, 49.52)		0.584
0.481				
收缩压 (mmHg)	139.99±23.40	139.89±29.26	0.044	0.965
舒张压 (mmHg)	86.83±13.10	85.32±15.09	1.132	0.258
BMI	25.04±4.33	24.19±4.32	1.940	0.053
腰围	86.99±10.85	85.00±10.75	1.828	0.068

表 3 内蒙古牧区 55 岁以上汉族 AD 人群与对照组的基线资料比较

2.3 女 潮、 史及 年龄  蒙 老年 AD 组 照组 初潮 及绝 龄差 统计 义  0.05) ,	项目	对照组 (n=3110)	AD 组 (n=209)	t ( $\chi^2$ )	P 值	性初 生育 绝经 与 AD  古族 女性 与对 相比 年龄 经年 异无 学意 (P> 平均
	平均年龄 (岁)	65.17±7.33	74.76±7.09	18.344	0.000	
	接受教育 (%)	(1572, 50.63)	(20.9.60)	131.358	0.000	
	饮酒 (%)	(107, 3.47)	(11, 5.31)	1.897	0.174	
	吸烟 (%)	(310, 9.98)	(24, 11.58)	0.497	0.476	
	冠心病	(255.8.83)	(25, 11.96)	3.589	0.070	
	糖尿病	(162, 5.26)	(9, 4.38)	0.327	0.376	
	高血压病史 (%)	(1818, 58.46)	(116, 55.50)	0.703	0.426	
	收缩压 (mmHg)	140.39±22.24	141.59±22.40	0.757	0.449	
	舒张压 (mmHg)	86.99±12.71	86.47±12.40	0.573	0.567	
	BMI	25.04±4.33	24.19±4.32	3.726	0.000	
	腰围	86.11±9.85	83.85±10.89	3.041	0.002	

生育次数差异有统计学意义，AD 组多于对照组 (P<0.05)；汉族老年女性 AD 组与对照组相比初

潮年龄差异无统计学意义（ P>0.05），绝经年龄及平均生育次数差异有统计学意义（P<0.05）结果见表 4，表 5。

表 4 蒙汉族老年女性正常组与 AD 组初潮、绝经年龄与平均生育次数对比分析

民族	人数	初潮年龄	绝经年龄	平均生育次数
蒙古族				
对照组	1713	16.32±1.72	48.55±4.25	3.66±1.63
AD 组	105	16.27±1.57	47.86±4.19	4.33±1.76 <sup>△</sup> 汉族
正常组				
正常组	3110	16.53±1.65	49.05±4.32	3.68±1.53
AD 组	209	16.67±1.82	48.44±4.56 <sup>☆</sup>	4.59±1.67 <sup>▲</sup>

表 5 蒙汉族老年女性初潮、绝经年龄与平均生育次数与 AD 的单因素 t 经验分析

项目	蒙古族			汉族		
	t	P	95CI%	t	P	95CI%
初潮年龄	0.296	0.767	0.287～0.388	-1.139	0.255	-0.367～0.097
绝经年龄	1.627	0.104	-0.143～1.532	1.979	0.048	0.006～1.219
平均生育次数	-4.044	0.000	-1.003～0.348	-8.214	0.000	-1.122～0.689

2.4 内蒙古牧区蒙、汉民族 55 岁以上人群，以流行病学为基础的 AD 相关因素的多因素

Logistic 回归分析

为深入探索各相关因素与 AD 患病的内在联系，进一步排除混杂因素的影响。将在单因素分析中提示可能与 AD 有关的变量，包括年龄、教育程度、吸烟、糖尿病、冠心病史等 与女性平均生育次数等用非条件 Logistic 逐步回归进行多因素分析，以控制混杂偏倚的影响，入选方程的统计学显著水平为 P=0.10，保留于方程的统计学条件为 P<0.05，以是否患有 AD 作为应变量，以各相关因素作为自变量。结果发现在蒙古族 55 岁以上人群中年龄、教育水平、糖尿病史、冠心病史与 AD 有显著性联系，其中年龄、糖尿病、冠心病是 AD 的危险因素（OR 值为 1.695～5.200），受教育程度是 AD 的保护因素 OR 值为 0.202。在汉族 55 岁以上人群中年龄、职业、教育水平、冠心病史，生育次数与 AD 有显著性联系。其中年龄生育次数是 AD 的危险因素

（OR 值为 1.148），受教育程度是 AD 的保护因素（OR 值为 0.221），蒙、汉族 55 岁以上人群中对照组与 AD 之间的多因素相关性分析关系 见表 6。

表 6 蒙、汉族女性人群 AD 多因素的非条件 Logistic 回归分析结果

分组	B	SE	Wald	Sig	OR	95%CI
蒙古族						
年龄	0.460	0.069	44.158	0.000	1.584	1.383-1.814
接受教育	1.600	0.272	34.670	0.000	0.202	0.1119-0.344
糖尿病	1.649	0.538	9.381	0.002	5.200	1.811-14.9361
心脏病	0.528	0.265	3.962	0.047	1.695	1.008-2.849
吸烟	0.316	0.543	40.421	0.172	0.729	0.463-1.147
生育	0.055	0.087	0.409	0.522	0.057	0.892 -1.252
汉族						
年龄	0.600	0.055	4.371	0.000	1.148	1.009-1.306
接受教育	1.510	0.249	36.622	0.000	0.221	0.136-0.360
BMI	0.005	0.023	0.039	0.842	1.005	0.961-1.050
腰围	0.007	0.010	0.493	0.483	0.993	0.975-1.012
生育	0.138	0.066	4.371	0.037	1.148	1.009-1.306

3 讨 论

中国在1990～1999年间进行的痴呆流行病学研究荟萃分析研究结果显示，男女AD患病率存在明显差异，女性AD患病率显著高于男性<sup>[10]</sup>，AD与性别的Meta分析结果显示女性发生AD的风险是男性的1.56倍<sup>[11]</sup>，有研究发现，绝经后AD患者内源性雌激素水平明显低于同年龄非AD患者<sup>[12, 13]</sup>。但也有不同的观点，Zhang等<sup>[14]</sup>研究结果为女性AD患病粗率高于男性(OR=2.0，95％CI 1.5～2.5)；但是经过年龄、文化、地区和职业等人口统计学因素调整后发现，AD(OR=1.3,95％ CI0.9～1.8)的性别间差异无统计学意义。性别对AD的发病存在复杂影响，可能的影响途径包括年龄因素，因AD患病率与年龄密切相关，这种性别差异可能部分归于女性寿命较长以及痴呆发病后女性比男性存活时间更长。另外雌激素可能是一个重要影响因素，目前认为雌激素在AD致病过程中具有重要作用，Candore等

[15]认为绝经后期雌激素的水平降低增加了女性患AD的危险性。女性绝经后, 血浆内雌二醇和雌酮的浓度急剧下降, 而雌激素本身可促进 $\beta$ 淀粉样前体蛋白(Amyloid beta—protein precursor, APP)的破坏, 从而减少A $\beta$ 的堆积, 所以绝经后雌激素水平减低可能与AD有某种程度联系。细胞培养显示雌激素减少氧化剂诱导的细胞损伤和死亡, 改变APP的加工过程和阻断A $\beta$ 的神经毒性作用[16]。雌激素替代疗法可以改善女性AD患者的认知功能并延缓疾病的进程[17]。但同时也有研究认为[18,19], 绝经后雌激素替代治疗与AD发病风险降低无关, 对绝经后女性AD认知功能的维持及改善无明显作用[20], Morris等报道联合应用雌激素和孕激素并没有降低65岁及以上妇女认知功能下降, 却导致心脏病、卒中、乳腺癌和血栓性静脉炎风险增高[21]。Shumaker [22] 等报道, 每天应用雌激素治疗不但不能预防痴呆, 相反却使痴呆的发病率提高了2.05%。Thal[23]等的临床研究结果表明雌激素水平与认知功能之间无相关性。到底雌激素是否有预防痴呆作用还有待大量的实验与临床研究。

在内蒙古牧区女性老年人群的AD患病率高于男性<sup>[9]</sup>, 蒙汉族人群中均发现AD组的平均生育次数多于对照组, 并且在汉族人群中AD组平均绝经年龄小于对照组。本次研究中生育多个子女有增高AD危险的趋势。在妇女产后, 随着胎盘排出体外, 体内性激素水平明显下降, 对没有哺乳的妇女, 一般需十余周的时间, 性激素基本恢复到产前的水平, 而对于哺乳的妇女, 体内雌激素水平需要更长的时间才能恢复产前的水平, 说明哺乳多个子女的妇女, 内源性雌激素的暴露量会明显低于哺乳子女数少的妇女。在内蒙古牧区蒙、汉族55岁以上女性人群中以流行病学为基础的病例-对照研究提示不同的生育水平及绝经年龄个体患AD的差异有统计学意义, 使用非条件Logistic逐步回归进行多因素分析发现在蒙古族女性人群中年龄、糖尿病、冠心病是AD的危险因素(OR值为1.695~5.200), 受教育程度是AD的保护因素OR值为0.202。在汉族女性人群中年龄、职业、教育水平、冠心病史, 生育次数与AD有显著性联系。其中年龄、生育次数是AD的危险因素(OR值为1.148), 受教育程度是AD的保护因素(OR值为0.221), 同时这种差异是否通过雌激素途径对AD的发病产生影响, 还需要在今后的研究当中进一步证实。

## 参考文献

- [1]Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav.* 2013, 63(2):301-7
- [2] Burkman R T, Collins J A, Greene R A. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *American J Obstetrics and Gynecology*, 2001, 185(2): 13-22
- [3]Yaffe K. Hormone therapy and the brain-deja vu all over again? *JAMA.* 2003;289:2717-2719
- [4]Eberling JL, Reed BR, Coleman JE, et al. Effect of estrogen on cerebral glucose metabolism in postmenopausal women I-J]. *Neurology*, 2000, 55: 875-877.



- [5]Villarroya. Pastor MT. Profile of Alzheimer's disease in women[J]. Rev Neurol, 2001, 32(12): 1178-1181.
- [6]Gao S, Hendrie HC, Hall KS, et al. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis [J]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55(9): 809-815.
- [7]American Psychiatric Association.Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th (DSM-IV).Washington: American Psychiatric Association, 1994.143-147.
- [8] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease.Neurology, 1984,34, 939-944.
- [9]呼日勒特木尔, 张春雨, 赵世刚, 等。内蒙古牧区蒙、汉族 Alzheimer 病患率的研究。临床神经病学, 2013,26 (1) : 1-4.
- [10]Liu L,Guo X,Zhou Y.Prevalence of Dementia in China[J].Dement Geriatr Cogn Disord.2003;15:226-230.
- [11]Qiu J.Ticking time bomb faced by China's ageing population[J].Lancet Neurology.2007;6:582-583.
- [12]Chandra V, Pandav R, Dodge HH, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study [J]. Neurology, 2001, 57(6): 985-989.
- [13]Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana [J]. JAMA, 2001, 285(6): 739-747
- [14] Zhang ZX, Zahner GE, Román GC, Liu XH, Wu CB, Hong Z, Hong X, Tang MN, Zhou B, Qu QM, Zhang XJ, Li H. Socio-demographic variation of dementia subtypes in China: methodology and results of prevalence study in Beijing, Chengdu, Shanghai, and Xi'an[J].Neuroepidemiology. 2006;27(4):177-187.
- [15]Candore G, Balistreri CR, Grimaldi MP, Vasto S, Listi F, Chiappelli M, Licastro F, Lio D, Caruso C. Age-related inflammatory diseases: role of genetics and gender in the pathophysiology of Alzheimer's disease [J]. Ann N Y Acad Sci. 2006;1089: 472-486.
- [16]Zhang X, Zhou K, Wang R, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation[J]. J Biol Chem.2007;282 ( 15 ) : 10873-10880.

- [17] Sundermann E, Gilbert PE, Murphy C. Estrogen and performance in recognition memory for olfactory and visual stimuli in females diagnosed with Alzheimer's disease [ J ]. Int Neuropsychol Soc. 2006;12(3) : 400-404.
- [18] Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease[J]. Arch Neurol. 2001;58:435-440.
- [19] Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. A randomized controlled trial. Alzheimer's disease Cooperative Study [J]. JAMA, 2000, 283: 1007-1015.
- [20] Henderson VW. Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013;28.
- [21] Morris JC. Dementia update 2005[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2005;19:100-117.
- [22] Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al. Estrogen plus progestin and incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The women's health initiative memory study: a randomized controlled trial. JAMA, 2003, 289: 2651-2662.
- [23] Thal L J, Thomas R G, et al. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition[J]. Archives of Neurology, 2003, 60(2): 209-212.