

# 痴呆患者激越行为的发生与甲状腺激素水平相关性的研究进展

杨铭谦<sup>1</sup>, 郑兰兵<sup>2\*</sup>, 杜文志<sup>3\*</sup>, 马睿婷<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区第四医院院长办公室, 内蒙古 呼和浩特

<sup>3</sup>内蒙古自治区第三医院行风建设与医患关系办公室, 内蒙古 呼和浩特

<sup>4</sup>内蒙古自治区第三医院检验科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

## 摘要

痴呆患者在我国人数众多, 预计到2050年将增加到1.52亿人。阿尔茨海默病是痴呆中最常见的一种类型。甲状腺激素是调节身体代谢和神经系统功能的重要因素, 老年人认知和行为的改善需要正常的甲状腺功能, 其异常水平可能导致行为和情绪的改变。本文基于阿尔茨海默病患者激越行为及与甲状腺激素水平关系的研究进行归纳和阐述, 从而可以提前控制甲状腺激素水平, 并准确判断患者是否会出现暴力攻击行为, 为痴呆患者发生激越行为做出早期干预提供重要依据。所以未来需要更大样本、长期跟踪的研究是有必要的, 以便更好地了解痴呆患者激越行为与甲状腺激素水平之间的关系, 这将为痴呆患者的治疗和管理提供更多的线索和指导。

## 关键词

痴呆, 阿尔茨海默病, 激越行为, 甲状腺素水平

## Research Progress on the Correlation between Agitated Behavior and Thyroid Hormone Levels in Dementia Patients

Mingqian Yang<sup>1</sup>, Lanbing Zheng<sup>2\*</sup>, Wenzhi Du<sup>3\*</sup>, Ruiting Ma<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>School of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>President's Office, The Fourth Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot Inner Mongolia

<sup>3</sup>Office of Travel Construction and Doctor-Patient Relationship, The Third Hospital of Inner Mongolia

\*通讯作者。

文章引用: 杨铭谦, 郑兰兵, 杜文志, 马睿婷. 痴呆患者激越行为的发生与甲状腺激素水平相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1779-1788. DOI: 10.12677/acm.2024.141253

Autonomous Region, Hohhot Inner Mongolia

<sup>4</sup>Department of Clinical Laboratory, The Third Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Jan. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

There are a large number of dementia patients in our country, and it is expected to increase to 152 million by 2050. Alzheimer's disease is the most common type of dementia. Thyroid hormone is an important factor in regulating the body's metabolism and nervous system function, and improvement in cognition and behavior in the elderly requires normal thyroid function, and abnormal levels of it can lead to changes in behavior and mood. Based on the research on the relationship between agitated behavior and thyroid hormone level in Alzheimer's disease patients, this paper summarized and elaborated, so as to control thyroid hormone level in advance and accurately determine whether violent aggression will occur in patients with dementia, providing an important basis for early intervention of agitated behavior in patients with dementia. Therefore, future studies requiring larger samples and long-term follow-up are necessary to better understand the relationship between agitated behavior and thyroid hormone levels in dementia patients, which will provide more clues and guidance for the treatment and management of dementia patients.

## Keywords

Dementia, Alzheimer's Disease, Agitated Behavior, Thyroxine Levels

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着出生率的下降和预期寿命的延长,全球人口正在老龄化,全世界患老年痴呆的人数正在增加,全世界约有 5000 万人患有老年痴呆,每年有近 1000 万新病例[1]。在未来的几十年里,老年痴呆的患病率预计会上升,这可能是压倒性的,并显著影响人们的生活质量,给个人、家庭和社会造成明显的痛苦。老年痴呆症又称阿尔茨海默病,是一种严重的神经退行性疾病,占有痴呆形式的 60%~80%,是全球死亡和残疾的主要原因之一[2] [3]。它主要影响 65 岁以上的人群,三分之二是女性,其特征是进行性神经变性,导致严重的认知和功能障碍[4]。大多数阿尔茨海默病患者在病程的某个阶段还会出现情绪或行为障碍的症状,这些行为统称为神经精神症状[5]。痴呆患者的激越行为包括烦躁不安、踱步、攻击行为和情绪困扰[6]。一些研究将激越行为大致分为身体上的攻击性行为(打人,抓人,扔东西),身体上的非攻击性行为(踱步,漫无目的的徘徊,重复的举止,不安),以及言语上的激越行为(消极,抱怨,无理要求注意或帮助) [7]。激越行为是痴呆病人中最常见的行为症状,是病人反复住院治疗的主要原因。本综述通过对各类文献研究分析,了解当前学术界对痴呆患者发生激越行为与甲状腺激素水平相关性的研究到达何种程度。已有研究表明神经精神症状在认知能力下降和痴呆中非常普遍,包括冷漠、易怒、焦虑、烦躁、攻击、妄想和幻觉,以及行为障碍,如夜间干扰、异常运动活动和去抑制[8] [9]。但痴呆患者的神

经精神症状与甲状腺状态的关系尚不清楚，所以可以补充现有研究的不足之处，为后续和未来的研究提供新思路，推出其他研究，也可作为精神科留观痴呆患者激越行为的状态指标。

## 2. 痴呆症与激越行为

激越行为是与痴呆症相关的最令人痛苦和最持久的神经精神症状之一[10]。2015年国际老年精神病学协会制定了认知障碍患者激越行为的共识定义，其中包括表明严重情绪困扰的行为(例如，易怒，情绪快速变化)，过度的运动活动(例如，踱步，摇晃，不安)，身体攻击(例如，推，打，踢人或东西)和言语攻击(例如，大喊大叫，咒骂)——这些行为不能仅仅归因于另一种精神障碍[11]。在痴呆过程中，激越行为发生在高达70%的患者中，更有可能发生在认知障碍更严重的患者中[12]。痴呆患者激越行为的发生与认知功能的快速下降有关，这可能妨碍日常活动并导致独立功能的丧失[13]。如会增加受伤的风险，包括自我伤害和伤害他人，以及死亡率[14]。有研究表明，生活在这些环境中的一部分痴呆症患者进一步受到激越行为影响，如言语虐待、身体虐待和社交不当行为。除了这些症状造成的负担外，激越行为还会增加跌倒、骨折、感染(尤其是尿路感染)和其他神经精神症状的风险[15]。一项研究发现，与没有经历过跌倒的人相比，经历过跌倒的长期护理机构的痴呆患者表现出更多的激越行为，跌倒风险的增加可能是由于出现激越行为导致的疲劳，没有得到充分治疗，或者是抗焦虑药、抗惊厥药或麻醉镇痛药等药物的镇静作用[16]。跌倒可能导致受伤，包括骨折，尤其是对身体虚弱的人。研究结果还表明，出现激越行为的患者感染的几率更高，尤其是尿路感染。这些痴呆患者由于严重的认知缺陷和功能障碍，不能与他人交流自己的健康情况，从而增加了感染的风险[17]。在欧洲的30项研究中，居住在社区的痴呆患者激越行为发生率为18.6%~76%，社区居住参与者发生率为34.1%~75.4%，医院参与者的发生率为44.8% [18]。来自亚洲的11项研究中，社区居住或门诊痴呆患者激越行为发生率为23.3%~63.1%，社区居住参与者发生率为16.2%~52.2% [19]。在北美的10项研究中，社区居民痴呆患者激越行为发生率为6.9%~86% [20]。来自其他国家(澳大利亚、坦桑尼亚和巴西)的三项研究中，痴呆患者激越行为发生率的范围为15.3%~60.8% [21]。总之，激越行为可能与痴呆症引起的脑部结构和功能损害有关。这种行为可能是患者感到困惑、不安或沮丧的结果，他们可能无法表达自己的需求或感受。与激越行为相关的各种症状通常会对患者产生负面影响，引起人们对其生活质量恶化的担忧，并给其家庭和照顾者带来沉重负担。所以我们需要有效的干预措施来管理痴呆患者的激越行为，并减轻这些负面结果，如认知训练、体育锻炼和多感官刺激等干预措施可能有助于有效管理痴呆患者的激越行为的发生[22]。

### 2.1. 阿尔兹海默病患者发生激越行为的病因

阿尔茨海默病中躁动和攻击的病因通常是多因素的，症状被认为是疾病相关神经生物学因素、护理需求和环境因素相互作用的结果。在神经生物学水平上，阿尔茨海默病患者的躁动与眶额皮质和前扣带神经原纤维缠结密度增大有关[23]。右额叶或颞叶和双侧扣带皮层的低代谢与攻击性、敌意和易怒行为有关，但与冲动或去抑制行为无关[24]。从遗传学的角度来看，5-羟色胺转运体启动子区域插入或删除多态性的长等位基因的存在与阿尔茨海默病的精神病症状和攻击性有关[25]。环境因素如噪音、过度拥挤、空间不足以及护理人员与患者之间沟通不良等，都可能增加躁动或攻击的可能性[26]。总之，神经生物学、护理需求和环境因素它们可能相互作用，促使易受伤害的阿尔茨海默病患者表现出躁动或攻击性。

### 2.2. 阿尔兹海默病患者甲状腺激素水平的改变

阿尔茨海默病是一种进行性神经退行性疾病，具有两种典型病变的特征：老年性斑块和神经原纤维缠结[27]。主要症状通常是难以记住最近的谈话、事件或名字、冷漠和抑郁，后来出现沟通障碍、判断力差、思维混乱、定向障碍、行为改变，最终出现吞咽困难、说话困难和行走不顺畅。甲状腺激素是中枢

神经系统功能发育和成熟的关键神经调节剂，在神经发生、神经分化和正常脑功能中发挥重要作用，特别是学习和记忆，海马神经元特别受甲状腺激素水平的影响[28]。甲状腺负责甲状腺激素的合成。促甲状腺激素的产生始于下丘脑，在那里释放促甲状腺素释放激素。促甲状腺素释放激素在垂体中起作用，刺激促甲状腺激素的释放，促甲状腺激素调节甲状腺生长和激素产生[29]。甲状腺激素紊乱会导致各种发育、代谢和年龄相关疾病。有研究报道了甲状腺激素水平与阿尔茨海默病之间的关联，并揭示了甲状腺激素表达和功能失调与痴呆风险增加显著相关[30]。近年研究表明，阿尔茨海默病患者常伴有甲状腺功能障碍，而甲状腺功能障碍患者也常出现阿尔茨海默病样神经病理特征和认知能力下降[31]。甲状腺疾病是包括阿尔茨海默病在内的认知障碍的主要原因之一。甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进与阿尔茨海默病之间存在关联。甲状腺功能减退症的是认知能力下降、烦躁不安和抑郁，而甲状腺功能亢进症可引起躁动、急性精神病和冷漠[32]。越来越多的证据表明，甲状腺功能在阿尔茨海默病发展中的重要性。有研究报道了高或低甲状腺激素水平与阿尔茨海默病风险增加之间的关联，亚临床或临床甲状腺功能亢进或减退与阿尔茨海默病的关联[33]有研究称甲状腺激素信号异常会增加 $\beta$ -淀粉样蛋白水平和 tau 磷酸化，这两者都是阿尔茨海默病病理的标志，提示甲状腺功能障碍与阿尔茨海默病之间存在病理生物学机制联系[34]。有研究指出，基因预测的促甲状腺激素水平如果在正常范围内升高，则与阿尔茨海默病之间风险降低有关[35]。甲状腺激素是淀粉样蛋白前体蛋白表达的调节因子，由于中枢神经系统中 $\beta$ -淀粉样蛋白的增加，甲状腺激素的缺乏导致阿尔茨海默病的发展。甲状腺功能亢进与皮下膜厚度增加和毛细血管破坏有关，这增加了阿尔茨海默病的风险[36]。在另一项研究中，检测到伴有躁动和易怒的阿尔茨海默病患者促甲状腺激素水平较高。甲状腺激素水平升高可促进阿尔茨海默病患者快速代谢，并可引发氧化应激，影响神经元活力[37]。在一些流行病学研究中，甲状腺功能障碍已被认为是阿尔茨海默病的一个危险因素[38]。甲状腺功能影响淀粉样蛋白和磷酸化 tau 蛋白的代谢。它在阿尔茨海默病的发病机制中起着至关重要的作用。甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退可通过降低长期增益效应诱导海马变性并损害认知[39]。因此，在临床诊断阿尔茨海默病前应常规排除甲状腺功能障碍。还有研究认为，阿尔茨海默病的严重程度还与甲状腺激素代谢有关[40]。在阿尔茨海默病患者中发现促甲状腺激素和甲状腺素水平均下降[41]。高或低的促甲状腺激素水平都与痴呆风险增加有关[42]。另一项研究表明，总同型半胱氨酸水平升高和低促甲状腺激素水平的结合与阿尔茨海默病有关[43]。患者甲状腺功能亢进的时间越长，患阿尔茨海默病的风险就越大[44]。所以，甲状腺激素是人体生长发育的关键性激素，不管甲状腺功能亢进还是甲状腺功能减退，二者都与阿尔茨海默病的发展相关。

### 2.2.1. 阿尔茨海默病与甲状腺功能减退的相关性

甲状腺功能减退症是由于甲状腺组织的破坏导致甲状腺激素的产生减少而导致的，是美国第二大最常见的内分泌疾病[45]。在新生儿和青少年生长过程中，甲状腺功能减退症可对学习和记忆产生有害影响，部分是因为脑组织氧化损伤[46]。随着年龄的增长，甲状腺功能减退也变得越来越常见。与未经治疗的甲状腺功能减退相关的症状包括记忆丧失、注意力不集中和痴呆，这些症状与阿尔茨海默病的一些初始症状相似[47]。根据数据我们发现甲状腺功能减退患者痴呆的风险显著增加。在研究中发现当促甲状腺激素高于 4.0 IU/L，每 6 个月痴呆风险会增加 12% [48]。由于甲状腺激素的水平对 $\beta$ -淀粉样蛋白的分布以及大脑中 $\beta$ -淀粉样蛋白前体基因的调节有关，所以甲状腺功能减退和痴呆之间的联系在生物学上是合理的。此外，甲状腺激素调节海马功能和神经发生，这被认为是甲状腺功能障碍患者学习能力、认知表现和记忆功能下降的一个解释[49]。有客观证据表明，明显甲状腺功能减退患者的大脑结构和功能发生改变，患有甲状腺功能减退症的人患阿尔茨海默症的风险增加了两倍[50]。也有研究表明，基因预测的促甲状腺激素水平如果在正常范围内升高，则与阿尔茨海默症风险降低有关[51]。阿尔茨海默病伴甲状腺功能减退患



者的血清促甲状腺激素水平高，甲状腺激素水平低，可能抑制了海马中脑源性神经营养因子的表达，促进了淀粉样蛋白的产生和淀粉样斑块的形成，最终导致认知功能下降。此外，55例阿尔茨海默病患者海马中促甲状腺素释放激素的缺失导致 tau 蛋白磷酸化上调，而甲状腺激素水平不足导致神经发生障碍、行为改变和认知能力下降[52]。还有研究发现，老年甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能减退患者补充左旋甲状腺素可改善认知功能，预防认知功能障碍[53]。所以，甲状腺功能减退与阿尔茨海默病之间存在一定的相关性，甲状腺功能减退会影响认知功能，从而增加了患阿尔茨海默病的风险。

### 2.2.2. 甲状腺功能亢进与阿尔茨海默病的相关性

甲状腺激素在脑功能的发展中起着重要作用。甲状腺功能亢进是一种医学病症，甲状腺分泌过多的激素，这与神经精神症状有关，如注意力不集中、记忆力差、抑郁和焦虑等[54]。在一项50例阿尔茨海默病患者的队列研究中，阿尔茨海默病患者的下丘脑-垂体-甲状腺轴被破坏，与对照组相比，阿尔茨海默病患者血清促甲状腺素释放激素、促甲状腺激素、甲状腺素血清总甲状腺素、血清总三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素与游离三碘甲状腺原氨酸水平均显著降低[55]。有研究证明了亚临床甲状腺功能亢进增加了阿尔茨海默病风险。在甲状腺过氧化物酶抗体阳性的阿尔茨海默病患者中尤其如此[56]。有研究支持亚临床甲状腺功能亢进与痴呆之间的一致关联[57]。研究表明，外周促甲状腺激素与血清 tau 浓度相关，可能参与阿尔茨海默病的发病机制，提示通过甲状腺功能亢进治疗阿尔茨海默病的潜在治疗靶点[58]。实验研究发现，促甲状腺素释放激素调节乙酰胆碱的合成和释放，甲状腺激素分泌升高引起的促甲状腺素释放激素水平下降可能导致脑乙酰胆碱代谢紊乱，这被认为与痴呆有关。血清中四碘甲状腺原氨酸和血清游离甲状腺素水平升高可能增加患者痴呆的风险[59]。有研究表明，甲亢患者的血清总 tau 水平明显高于甲状腺功能正常的患者，提示甲亢患者可能正在经历以 tau 蛋白聚集磷酸化为特征的老年痴呆病理过程。低水平的促甲状腺激素与高水平的 tau 相关，这意味着低水平的促甲状腺激素对痴呆的影响[60]。高水平的游离三碘甲状腺原氨酸可通过外周向中枢转移损害海马区神经系统，从而导致认知功能下降[61]。较高的血清游离甲状腺素或较低的促甲状腺激素水平与痴呆风险增加有关[62]。还有研究表明，低浓度的促甲状腺激素是患痴呆症的一个危险因素，与老年人的认知能力下降显著相关[63]。所以，甲状腺功能亢进如果长期未得到规范治疗，可能会对神经系统产生损伤，损伤神经细胞，造成神经退行性变。这可能会影响大脑的功能，包括认知功能下降，从而可能增加痴呆的风险。因此，如果患有甲状腺功能亢进症，应及时进行治疗，以避免对机体产生不良影响。同时，在生活中应避免情绪过激，避免摄入过多的含碘食物，如海带、紫菜等，以减轻病情。

## 3. 小结与展望

综上所述，阿尔茨海默病是一种记忆力、认知能力和行为改变进行性下降的综合征，影响着全球数百万人，严重降低了老年人的心理健康和生活质量。阿尔茨海默病的发病率随着年龄的增长而逐渐增加，早期发现和预防阿尔茨海默病可以延缓病情的进展，同时提高患者的生活质量和预后，减轻社会和家庭的负担。预防阿尔茨海默病的方法有很多，包括保持健康的生活方式：养成良好的饮食习惯，适度运动，保持社交活动，与家人朋友和社区多互动；控制慢性病：高血压、糖尿病、高脂血症这些慢性疾病的控制可以降低阿尔茨海默病的风险；保持认知活动：学习新技能、阅读、参加社交活动；锻炼身体：适度的身体活动可以促进血液循环和新陈代谢；关注心理健康：关注抑郁、焦虑等心理健康问题，及时寻求帮助和治疗。总之，通过生活方式干预、控制慢性病、保持认知训练、身体锻炼和关注心理健康等这些方法，不仅有助于预防阿尔茨海默病，也有益于维护整体健康。

激越行为是阿尔茨海默病患者常见的症状之一，将他们带离熟悉的环境，推向一个陌生的地方，面对着不熟悉的面孔、噪音等，对这些入住医院的痴呆患者来说是一种可怕和创伤性的经历。尽管有研究

表明, 甲状腺激素是调节身体代谢和神经系统功能的重要因素, 其异常水平可能导致行为和情绪的改变, 但甲状腺激素水平与痴呆患者激越行为之间关系的具体机制还尚不明确。近年来一些研究开始关注痴呆患者激越行为与甲状腺激素水平之间的关系, 有几种可能的解释: 首先, 甲状腺功能异常可能导致神经递质平衡紊乱, 从而影响情绪和行为; 其次, 甲状腺激素水平的变化可能影响脑部的结构与功能, 进而影响痴呆患者的认知和行为; 此外, 甲状腺激素水平可能是发生激越行为的潜在生物标志物之一。激越行为的发生不但会降低患者的生活质量, 还会使其照顾者感到不安和痛苦, 增加照顾者的负担。无论是甲状腺功能减退还是甲状腺功能亢进引发的甲状腺激素紊乱都会导致各种发育、代谢和年龄相关疾病, 并可能与痴呆和认知障碍有关。

对甲状腺激素水平与痴呆患者激越行为之间存在关联的研究仍存在一些不足之处: 首先, 大多数现有研究都采用横断面设计, 难以确定因果关系; 其次, 这些研究通常存在样本量较小、缺乏标准化评估方法和不一致的激越行为定义等问题。因此, 未来的研究需要采用更大样本、长期跟踪研究和标准化评估方法来进步探讨这两者之间的关系。同时, 考虑到个体差异的存在, 深入研究特定亚群和疾病阶段下甲状腺激素水平与激越行为之间的关系也将具有重要意义。这有助于探索是否可以通过调节甲状腺激素水平来减轻激越行为的症状, 并提前判断留院观察患者是否存在暴力攻击行为, 对临床治疗及预防患者突然出现暴力攻击行为伤害他人具有重要作用。

早发现、早预防和早治疗痴呆患者的激越行为可以减少其带来的危害。对于痴呆患者激越行为早发现, 我们应该充分了解痴呆的常见症状如记忆力减退、认知能力下降、情绪和行为变化等, 如果注意到这些症状的出现, 尤其是情绪和行为的异常变化, 应及时咨询医生或专业的老年痴呆护理团队, 来评估患者的状况, 并提供适当的治疗和管理建议。当照顾痴呆患者时, 我们可以通过一些方式来帮助痴呆患者预防和减少激越行为, 比如说为患者提供一个安全、舒适和熟悉的环境, 减少潜在的刺激因素, 如嘈杂的声音、陌生的环境或强烈的照明等, 保持房间整洁有序, 并提供必要的辅助工具和设备, 以增加患者的舒适度和安全感。其次, 为患者制定规律的生活方式, 包括固定的作息时间和饮食时间和活动安排, 这有助于提供明确的时间框架, 减少混乱和不安。还可以增加日常活动, 鼓励患者参与日常活动, 如散步、园艺、手工艺或社交互动等, 这些活动可以提供刺激和支持, 同时有助于保持他们的身体健康和心理健康。通过早期发现并积极预防激越行为的发生, 可以减少其对老年痴呆患者生活质量的影响。当痴呆患者已经出现激越行为时, 我们要重点关注居住在家庭住宅和养老院的人, 并关注激越行为背后的原因, 积极治疗痴呆患者激越行为的发生。可以进行一些药物治疗, 使用抗痴呆药物如胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、卡巴拉汀)和谷氨酸受体拮抗剂(如镁金刚)可以改善患者的认知功能, 同时对部分行为问题也有改善作用, 还可以使用一些苯二氮卓类药物来控制老年痴呆患者的激越行为。这类药物具有抗焦虑、镇静催眠、抗惊厥和肌肉松弛等作用, 用来缓解患者的激越、焦虑、失眠等症状。另外, 非典型抗精神病药物常作为临床首选, 但此类药物会引起一些不良反应, 包括迟发性运动障碍、锥体外系副作用、嗜睡和跌倒风险的增加、认知功能恶化的加剧。所以, 我们应尽量首选行为管理等非药物干预手段, 如聆听个性化的音乐、满足个性化需求、解决他们未被满足的需求来减少痴呆患者的躁动。若效果欠佳, 再对患者进行药物治疗。此外, 考虑到治疗策略的差异, 区分不同类型的甲状腺激素异常, 如甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退, 可能对指导治疗更具意义。

在处理痴呆患者的激越行为时, 重要的是要保持理解和耐心, 与患者建立良好的沟通和信任关系, 了解他们的需求和情感, 倾听他们的想法和感受, 与他们进行坦诚的交流, 并尽可能提供支持和理解。尽管这些行为可能看起来令人困惑或甚至令人沮丧, 但它们通常是患者疾病进程的一部分, 可能是他们试图与周围环境互动的方式。通过理解患者的情感和需求, 并提供适当的环境和支持, 可以减少激越行为的发生, 并改善患者的生活质量。

## 致 谢

在完成这篇论文的过程中，我们得到了许多人的帮助和支持。在此，我们特别感谢所有支持和帮助过我们的人。

首先，我们要感谢提供指导和帮助的专家和教授。在研究过程中，我们得到了许多宝贵的建议和指导，这对我们的研究有着重要的影响，他们的专业知识和经验给予我们极大的帮助。

其次，我们还要感谢给予我们转载和引用权的资料、文献、研究思想和设想的所有者。在我们的研究中，我们使用了许多已有的成果和资料，并尽量在论文中正确地引用和注明。但难免有疏漏之处，在此敬请原谅，并感谢所有者的理解和支持。

最后，我们要感谢所有帮助过我们的人。感谢家人、朋友、同事和领导的关心和支持，他们的鼓励让我们能够坚持下去，他们的帮助和支持使我们的研究得以顺利进行。

总之，这篇论文的完成离不开许多人的帮助和支持。我们深知研究成果来之不易，因此我们会继续努力，为科学事业做出更大的贡献。再次感谢所有支持和帮助过我们的人！

## 参考文献

- [1] Radue, R., Walaszek, A. and Asthana, S. (2019) Neuropsychiatric Symptoms in Dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, **167**, 437-454. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00024-8>
- [2] Alzheimer's Association. (2022) 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, **18**, 700-789. <https://doi.org/10.1002/alz.12638>
- [3] Li, X., Feng, X., Sun, X., Hou, N., Han, F. and Liu, Y. (2022) Global, Regional, and National Burden of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 1990-2019. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 937486. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.937486>
- [4] van de Veen, D., Bakker, C., Peetoom, K., Pijnenburg, Y., Papma, J., PRECODE Study Group, de Vugt, M. and Koopmans, R. (2022) Provisional Consensus on the Nomenclature and Operational Definition of Dementia at a Young Age, a Delphi Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **37**. <https://doi.org/10.1002/gps.5691>
- [5] Tondelli, M., Chiari, A., Vinceti, G., Galli, C., Salemm, S., Filippini, T., Carbone, C., Minafra, C., De Luca, C., Prandi, R., Tondelli, S. and Zamboni, G. (2023) Greenness and Neuropsychiatric Symptoms in Dementia. *Environmental research*, **242**, Article ID: 117652. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117652>
- [6] Carrarini, C., Russo, M., Dono, F., Barbone, F., Rispoli, M.G., Ferri, L., Di Pietro, M., Digiovanni, A., Ajdinaj, P., Speranza, R., Granzotto, A., Frazzini, V., Thomas, A., Pilotto, A., Padovani, A., Onofrij, M., Sensi, S.L. and Bonanni, L. (2021) Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 644317. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.644317>
- [7] Zuidema, S.U., Derksen, E., Verhey, F.R. and Koopmans, R.T. (2007) Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in a Large Sample of Dutch Nursing Home Patients with Dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **22**, 632-638. <https://doi.org/10.1002/gps.1722>
- [8] Oh, Y.S., Kim, J.H., Yoo, S.W., Hwang, E.J., Lyoo, C.H., Lee, K.S. and Kim, J.S. (2021) Neuropsychiatric Symptoms and Striatal Monoamine Availability in Early Parkinson's Disease without Dementia. *Neurological Sciences*, **42**, 711-718. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04859-8>
- [9] Alb'ool, B. and Abu Khait, A. (2023) The Presence and Severity of Neuropsychiatric Symptoms and Their Association with Quality of Life among Patients with Dementia. *Cognitive Neuropsychiatry*, **28**, 307-325. <https://doi.org/10.1080/13546805.2023.2255342>
- [10] Patrick, K.S., Gunstad, J., Martin, J.T., Chapman, K.R., Drost, J. and Spitznagel, M.B. (2022) Specific Agitation Behaviours in Dementia Differentially Contribute to Aspects of Caregiver Burden. *Psychogeriatrics*, **22**, 688-698. <https://doi.org/10.1111/psvg.12871>
- [11] Cummings, J., Mintzer, J., Brodaty, H., Sano, M., Banerjee, S., Devanand, D.P., Gauthier, S., Howard, R., Lanctôt, K., Lyketsos, C.G., Peskind, E., Porsteinsson, A.P., Reich, E., Sampaio, C., Steffens, D., Wortmann, M., Zhong, K. and International Psychogeriatric Association (2015) Agitation in Cognitive Disorders: International Psychogeriatric Association Provisional Consensus Clinical and Research Definition. *International Psychogeriatrics*, **27**, 7-17. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001963>
- [12] Cummings, J., Sano, M., Auer, S., Bergh, S., Fischer, C.E., Gerritsen, D., Grossberg, G., Ismail, Z., Lanctôt, K., Lapid,



- M.I., Mintzer, J., Palm, R., Rosenberg, P.B., Splaine, M., Zhong, K. and Zhu, C.W. (2023) Reduction and Prevention of Agitation in Persons with Neurocognitive Disorders: An International Psychogeriatric Association Consensus Algorithm. *International Psychogeriatrics*. <https://doi.org/10.1017/S104161022200103X>
- [13] Lee, J.Y., Lee, K.H. and McConnell, E.S. (2021) Mealtime Caregiving Approaches and Behavioral Symptoms in Persons Living with Dementia: A Longitudinal, Observational Study. *BMC Nursing*, **20**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12912-021-00621-3>
- [14] Gillis, K., Lahaye, H., Dom, S., Lips, D., Arnouts, H. and Van Bogaert, P. (2019) A Person-Centred Team Approach Targeting Agitated and Aggressive Behaviour among Nursing Home Residents with Dementia Using the Senses Framework. *International Journal of Older People Nursing*, **14**, e12269. <https://doi.org/10.1111/opn.12269>
- [15] Fillit, H., Aigbogun, M.S., Gagnon-Sanschagrin, P., Cloutier, M., Davidson, M., Serra, E., Guérin, A., Baker, R.A., Houle, C.R. and Grossberg, G. (2021) Impact of Agitation in Long-Term Care Residents with Dementia in the United States. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **36**, 1959-1969. <https://doi.org/10.1002/gps.5604>
- [16] Tapiainen, V., Lavikainen, P., Koponen, M., Taipale, H., Tanskanen, A., Tiihonen, J., Hartikainen, S. and Tolppanen, A.M. (2020) The Risk of Head Injuries Associated with Antipsychotic Use among Persons with Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, **68**, 595-602. <https://doi.org/10.1111/jgs.16275>
- [17] Mitchell, S.L., Shaffer, M.L., Loeb, M.B., Givens, J.L., Habtemariam, D., Kiely, D.K. and D'Agata, E. (2014) Infection Management and Multidrug-Resistant Organisms in Nursing Home Residents with Advanced Dementia. *JAMA Internal Medicine*, **174**, 1660-1667. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3918>
- [18] D'Onofrio, G., Sancarlo, D., Panza, F., Copetti, M., Cascavilla, L., Paris, F., Seripa, D., Matera, M.G., Solfrizzi, V., Pellegrini, F. and Pilotto, A. (2012) Neuropsychiatric Symptoms and Functional Status in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia Patients. *Current Alzheimer Research*, **9**, 759-771. <https://doi.org/10.2174/156720512801322582>
- [19] Kitamura, T., Kitamura, M., Hino, S., Tanaka, N. and Kurata, K. (2012) Gender Differences in Clinical Manifestations and Outcomes among Hospitalized Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **73**, 1548-1554. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07614>
- [20] Orengo, C.A., Khan, J., Kunik, M.E., Snow, A.L., Morgan, R., Steele, A., Cully, J.A. and Graham, D.P. (2008) Aggression in Individuals Newly Diagnosed with Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, **23**, 227-232. <https://doi.org/10.1177/1533317507313373>
- [21] Anatchkova, M., Brooks, A., Swett, L., Hartry, A., Duffy, R.A., Baker, R.A., Hammer-Helmich, L. and Sanon Aigbogun, M. (2019) Agitation in Patients with Dementia: A Systematic Review of Epidemiology and Association with Severity and Course. *International Psychogeriatrics*, **31**, 1305-1318. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001898>
- [22] Belenchia, E.J. (2023) An Individualized Music Listening Program to Reduce Agitation in Hospitalized Patients with Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Geriatric Nursing*, **52**, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.06.003>
- [23] Tekin, S., Mega, M.S., Masterman, D.M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H.V. and Cummings, J.L. (2001) Orbitofrontal and Anterior Cingulate Cortex Neurofibrillary Tangle Burden Is Associated with Agitation in Alzheimer Disease. *Annals of Neurology*, **49**, 355-361. <https://doi.org/10.1002/ana.72>
- [24] Weissberger, G.H., Melrose, R.J., Narvaez, T.A., Harwood, D., Mandelkern, M.A. and Sultzer, D.L. (2017) <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Cortical Metabolic Activity Associated with Distinct Agitation Behaviors in Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **25**, 569-579. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.01.017>
- [25] Sweet, R.A., Pollock, B.G., Sukonick, D.L., Mulsant, B.H., Rosen, J., Klunk, W.E., Kastango, K.B., DeKosky, S.T. and Ferrell, R.E. (2001) The 5-HTTPR Polymorphism Confers Liability to a Combined Phenotype of Psychotic and Aggressive Behavior in Alzheimer Disease. *International Psychogeriatrics*, **13**, 401-409. <https://doi.org/10.1017/S1041610201007827>
- [26] De Mauleon, A., Delrieu, J., Cantet, C., Vellas, B., Andrieu, S., Rosenberg, P.B., Lyketsos, C.G. and Soto Martin, M. (2021) Longitudinal Course of Agitation and Aggression in Patients with Alzheimer's Disease in a Cohort Study: Methods, Baseline and Longitudinal Results of the A3C Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 199-209. <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.66>
- [27] Ganage, A., Nagrale, N. and Bankar, N. (2022) A Clinical and Basic Science Review of Alzheimer's Disease. *International Journal of Health Sciences*, **6**, 682-688. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS2.5049>
- [28] Hegedüs, L., Bianco, A.C., Jonklaas, J., Pearce, S.H., Weetman, A.P. and Perros, P. (2022) Primary Hypothyroidism and Quality of Life. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 230-242. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00625-8>
- [29] Shahid, M.A., Ashraf, M.A. and Sharma, S. (2023) Physiology, Thyroid Hormone. Stat Pearls, Treasure Island.
- [30] Bavarsad, K., Hosseini, M., Hadjzadeh, M.A. and Sahebkar, A. (2019) The Effects of Thyroid Hormones on Memory Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 14633-14640.



- <https://doi.org/10.1002/jcp.28198>
- [31] Kim, J.H., Lee, H.S., Kim, Y.H., Kwon, M.J., Kim, J.H., Min, C.Y., Yoo, D.M. and Choi, H.G. (2022) The Association between Thyroid Diseases and Alzheimer's Disease in a National Health Screening Cohort in Korea. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 815063. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.815063>
- [32] Naguib, R. and Elkemary, E. (2023) Thyroid Dysfunction and Renal Function: A Crucial Relationship to Recognize. *Cureus*, **15**, e35242. <https://doi.org/10.7759/cureus.35242>
- [33] Dolatshahi, M., Salehipour, A., Saghazadeh, A., Sanjari Moghaddam, H., Aghamollaii, V., Fotouhi, A. and Tafakhori, A. (2023) Thyroid Hormone Levels in Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine*, **79**, 252-272. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03190-w>
- [34] Salehipour, A., Dolatshahi, M., Haghshomar, M. and Amin, J. (2023) The Role of Thyroid Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **10**, 276-286. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.20>
- [35] Calsolaro, V., Bottari, M., Coppini, G., Lemmi, B. and Monzani, F. (2021) Endocrine Dysfunction and Cognitive Impairment. *Minerva Endocrinology*, **46**, 335-349. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.20.03295-2>
- [36] Hoseinlar, S.F., Nikanfar, M., Laghousi, D., Darabi, M., Shademan, B. and Nourazarian, A. (2023) Diagnostic Value of ATG5, Apo-Lipoprotein B-48, Thyroid Hormones, and Homocysteine in Patients with Alzheimer's Disease. *Clinical laboratory*, **69**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220614>
- [37] Sawicka-Gutaj, N., Zawalna, N., Gut, P. and Ruchała, M. (2022) Relationship between Thyroid Hormones and Central Nervous System Metabolism in Physiological and Pathological Conditions. *Pharmacological Reports*, **74**, 847-858. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00377-w>
- [38] Ren, B., Ma, J., Tao, M., Jing, G., Han, S., Zhou, C., Wang, X. and Wang, J. (2023) The Disturbance of Thyroid-Associated Hormone and Its Receptors in Brain and Blood Circulation Existed in the Early Stage of Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Aging*, **15**, 1591-1602. <https://doi.org/10.18632/aging.204570>
- [39] Ge, F., Zhu, D., Tian, M. and Shi, J. (2021) The Role of Thyroid Function in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **83**, 1553-1562. <https://doi.org/10.3233/JAD-210339>
- [40] Tang, X., Song, Z.H., Wang, D., Yang, J., Augusto Cardoso, M., Zhou, J.B. and Simó, R. (2021) Spectrum of Thyroid Dysfunction and Dementia: A Dose-Response Meta-Analysis of 344,248 Individuals from Cohort Studies. *Endocrine Connections*, **10**, 410-421. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0047>
- [41] Đapčić, B., Schernhammer, E., Haslacher, H., Stögmann, E. and Lehrner, J. (2022) No Effect of Thyroid Hormones on 5-Year Mortality in Patients with Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Disorder, and Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroendocrinology*, **34**, e13107. <https://doi.org/10.1111/jne.13107>
- [42] Kim, H.K. and Song, J. (2022) Hypothyroidism and Diabetes-Related Dementia: Focused on Neuronal Dysfunction, Insulin Resistance, and Dyslipidemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2982. <https://doi.org/10.3390/ijms23062982>
- [43] Sah, R.P., Vidya, C.S., Pereira, P., Jayaram, S., Yadav, A.K. and Sujatha, P. (2023) Elevated Homocysteine Level and Brain Atrophy Changes as Markers to Screen the Alzheimer's Disease- Case Series. *Annals of Geriatric Medicine and Research*. <https://doi.org/10.4235/agmr.23.0135>
- [44] Folkestad, L., Brandt, F., Lillevang-Johansen, M., Brix, T.H. and Hegedüs, L. (2020) Graves' Disease and Toxic Nodular Goiter, Aggravated by Duration of Hyperthyroidism, Are Associated with Alzheimer's and Vascular Dementia: A Registry-Based Long-Term Follow-Up of Two Large Cohorts. *Thyroid*, **30**, 672-680. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0672>
- [45] Jonklaas, J. (2023) Hypothyroidism, Lipids, and Lipidomics. *Endocrine*. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03420-9>
- [46] Zhang, M., Ni, W., Zhang, L., Fan, K., Sun, Y., Liu, C. and Xu, S. (2023) Age-Specific Association between Thyroid Autoimmunity and Hypothyroidism in Chinese Adults Aged over 65 Years: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1216308. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1216308>
- [47] Takizawa, C., Thompson, P.L., van Walsem, A., Faure, C. and Maier, W.C. (2015) Epidemiological and Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Systematic Literature Review of Data across Europe and the United States of America. *Journal of Alzheimer's disease*, **43**, 1271-1284. <https://doi.org/10.3233/JAD-141134>
- [48] Tan, Z.S. and Vasan, R.S. (2009) Thyroid Function and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **16**, 503-507. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0991>
- [49] Eslami-Amirabadi, M. and Sajjadi, S.A. (2021) The Relation between Thyroid Dysregulation and Impaired Cognition/Behaviour: An Integrative Review. *Journal of Neuroendocrinology*, **33**, e12948. <https://doi.org/10.1111/jne.12948>
- [50] Marouli, E., Yusuf, L., Kjaergaard, A.D., Omar, R., Kuś, A., Babajide, O., Sterenborg, R., Åsvold, B.O., Burgess, S., Ellervik, C., Teumer, A., Medici, M. and Deloukas, P. (2021) Thyroid Function and the Risk of Alzheimer's Disease:

- A Mendelian Randomization Study. *Thyroid*, **31**, 1794-1799. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0321>
- [51] Li, G.H., Cheung, C.L., Cheung, E.Y., Chan, W.C. and Tan, K.C. (2021) Genetically Determined TSH Level within Reference Range Is Inversely Associated with Alzheimer Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **106**, e5064-e5074. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab527>
- [52] Teng, Z., Feng, J. and Lv, P. (2023) Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **19**, 303-310. <https://doi.org/10.2147/NDT.S401020>
- [53] Chaalal, A., Poirier, R., Blum, D., Laroche, S. and Enderlin, V. (2019) Thyroid Hormone Supplementation Restores Spatial Memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and  $\beta$ -Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats. *Molecular Neurobiology*, **56**, 722-735. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1111-z>
- [54] Khaleghzadeh-Ahangar, H., Talebi, A. and Mohseni-Moghaddam, P. (2022) Thyroid Disorders and Development of Cognitive Impairment: A Review Study. *Neuroendocrinology*, **112**, 835-844. <https://doi.org/10.1159/000521650>
- [55] Kalmijn, S., Mehta, K.M., Pols, H.A., Hofman, A., Drexhage, H.A. and Breteler, M.M. (2000) Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Dementia. The Rotterdam Study. *Clinical Endocrinology*, **53**, 733-737. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01146.x>
- [56] Li, Y.H., Peng, X.D., Huang, C.Q., Yang, B. and Liu, Q.X. (2013) Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Patients with Alzheimer Disease (AD). *Journal of Investigative Medicine*, **61**, 578-581. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318280aafb>
- [57] Tan, B., Babur, E., Toy, N., Günaydin, B., Dursun, N. and Süer, C. (2022) Tau Protein Is Differentially Phosphorylated in Young- and Old-Aged Rats with Experimentally Induced Hyperthyroidism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **82**, 654-663. <https://doi.org/10.1002/jdn.10220>
- [58] Li, L.X., Yang, T., Guo, L., Wang, D.Y., Tang, C.H., Li, Q., Yang, H.M., Zhu, J. and Zhang, L.L. (2020) Serum Tau Levels Are Increased in Patients with Hyperthyroidism. *Neuroscience Letters*, **729**, Article ID: 135003. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135003>
- [59] Mandegar, R., Conway, C. and Elton, C. (2013) Lower Gastrointestinal Adverse Effects of NSAIDs: An Extreme Example of a Common Problem. *BMJ Case Reports*, **2013**, bcr2012008274. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008274>
- [60] Annerbo, S. and Lökk, J. (2013) A Clinical Review of the Association of Thyroid Stimulating Hormone and Cognitive Impairment. *ISRN Endocrinology*, **2013**, Article ID: 856017. <https://doi.org/10.1155/2013/856017>
- [61] Furuto-Kato, S., Araki, A., Chiba, Y., Nakamura, M., Shintani, M., Kuwahara, T., Yamakage, H., Satoh-Asahara, N. and Tagami, T. (2022) Relationship between the Thyroid Function and Cognitive Impairment in the Elderly in Japan. *Internal Medicine*, **61**, 3029-3036. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9034-21>
- [62] Wu, Y., Pei, Y., Wang, F., Xu, D. and Cui, W. (2016) Higher FT4 or TSH below the Normal Range Are Associated with Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of 11 Studies. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31975. <https://doi.org/10.1038/srep31975>
- [63] van Vliet, N.A., van Heemst, D., Almeida, O.P., Åsvold, B.O., Aubert, C.E., Bae, J.B., Barnes, L.E., Bauer, D.C., Blauw, G.J., Brayne, C., Cappola, A.R., Ceresini, G., Comijs, H.C., Dartigues, J.F., Degryse, J.M., Dullaart, R.P.F., van Eersel, M.E.A., den Elzen, W.P.J., Ferrucci, L., Fink, H.A. and Thyroid Studies Collaboration (2021) Association of Thyroid Dysfunction with Cognitive Function: An Individual Participant Data Analysis. *JAMA Internal Medicine*, **181**, 1440-1450. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5078>