

· 综 述 ·

老年人认知功能损害的危险因素

陈雯洁 综述 俞茂华 审校

随着人口老龄化在全球范围迅速发展,老年性痴呆日益受到各界关注。认知功能损害是痴呆早期的重要临床特征。研究损害认知功能的因素才有可能对痴呆作出早期诊断、早期治疗、早期干预从而延缓或阻止该病的发展,以减轻此病给家庭和社会带来的沉重负担。本文就老年人认知功能损害的危险因素作一综述。

根据多项研究表明,年龄、情感障碍、日常生活活动能力、文化程度、脑血管疾病、心脏病、高脂血症、高血压、糖尿病、睡眠等可能是导致认知功能损害的重要因素。

1 不可干预因素

1.1 年龄 随着年龄的增长,老年人的脑组织开始萎缩,生理功能也自然地减退,作为脑功能的一个指标,认知功能随年龄增长而下降。国内外的研究都证实了年龄增长是影响脑功能衰老的重要因素。研究表明,与年龄有关的认知损害主要反映在记忆力、学习能力、语言表达能力、视觉空间能力、注意力、心理速度等。

1.2 性别 对陕西农村 488 名老年人进行的认知功能调查分析发现,男性的简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)总分值显著高于女性^[1]。而在上海、绍兴、苏州 1850 名老年人的调查结果表明,MMSE、长谷川痴呆量表(Hasegawa's dementia scale, HDS)、Pfeiffer 简易精神状态调查表(short portable mental status questionnaire, SPMSQ)三种量表的得分高低男女差别不一致^[2],故性别与认知功能损害的关系目前仍无统一的意见。

1.3 地区 地区间的差异(包括文化程度、经济、环境以及医疗保健等方面的差异)与认知功能减退有

联系。分析其原因:(1)农村人群生活单调,较少接触丰富的信息刺激;(2)农村经济生活条件较差,个体生命早期的营养与发育较差,高级皮质发育程度也较低,储备较少,在晚年皮质受到一定损害、功能下降时可供代偿的资源少。但此类报道较少。

2 干预因素

2.1 人文因素

2.1.1 文化程度 国内文献报道在陕西农村 488 名老年人的调查中,认为文化程度是影响认知功能最主要和独立的因素,文化程度越高,认知功能越高^[1]。北京社区居住的老年人纵向研究发现,低教育程度不仅在一次性测验中易于低分,而且在复测时易出现进一步的下降^[3]。在上海、绍兴、苏州 1850 名老年人的调查结果表明,MMSE、HDS、SPMSQ 三种量表的得分高低与文化程度有关^[2]。因此,提高人群的文化素质,对预防老年性痴呆有决定性作用。

2.1.2 心理健康水平 研究表明,心理健康水平如抑郁情绪对认知功能产生影响。对陕西农村 488 名老年人的调查发现,分居、离婚、丧偶等对老年人的认知功能下降有促进作用,提示老年人情感不足可以加速衰老^[1]。Kimura 等^[4]研究表明,脑卒中后严重抑郁可导致抑郁性痴呆,其影响认知功能的作用远大于脑卒中后无抑郁者,并发现有效地治疗脑卒中后严重抑郁可促进认知功能的恢复。故老年人的心理健康也是值得关注的因素之一。

2.2 疾病因素

2.2.1 脑血管疾病 卒中史与认知功能下降密切相关,卒中不仅是老年人致死、致残的重要原因,而且还可能通过影响智能降低生活能力和质量。国内对北京社区居住的老年人纵向研究报道,有脑血管病史者(29.4%)表现有 MMSE 分数的降低,5 年内新患脑血管病者(37.5%)MMSE 得分下降发生率高于无脑血管病者^[3]。Ballard 等^[5]研究发现脑卒中患者 3~15 个月内发生认知功能减退者超过 30%,其

收稿日期:2004-12-17

作者单位:200040 上海市,华山医院老年科

作者简介:陈雯洁,女,1981 年 11 月生,上海市人,在读硕士研究生。

E-mail:vingerchan@hotmail.com

中有9%的发展为痴呆。Meyer等^[6]对224例的随访研究发现,认知功能减退的人群中短暂性脑缺血性发作的患病率为26.8%,而正常对照组仅为10.3% ($P < 0.002$)^[6]。所以,老年人脑血管疾病的发生与认知功能下降呈正相关。

2.2.2 高血压 国内研究示高血压对认知功能有一定的影响,与血压是否有效控制相关,中度以上的高血压组的认知功能损害相对明显。认知功能减退越重,平均动脉压有越高的倾向,而治疗高血压有助于预防脑血管的损伤。国外大规模研究示既往有10年以上的高收缩压或高舒张压或两者均高的老年人有认知功能的减退^[7]。有研究发现应用抗高血压药可保护老年人的认知功能,这是通过降低脑卒中的发生率从而降低认知功能的减退^[8]。但最近美国高血压学会第17届年会上研究了495例老年人(70~85岁)发现,在7项认知测试中有5项(包括大脑总体功能情况、记忆力、注意力集中程度、视觉记忆、语言表达能力)表明未经治疗和未控制的高血压病人的认知功能优于血压正常者和血压控制的高血压病人。故提出,对于老年人升高的血压可能利于认知功能,认为治疗高血压会因降低大脑内血流的速度而损害大脑,如继续血压控制在正常范围可能会影响大脑的认知功能。故高血压与认知功能的关系还有待进一步的研究证实。

2.2.3 糖尿病 糖尿病(diabetes mellitus)可通过多种协同机制促进微血管病变,导致大脑皮质灌注降低而使认知功能减退。Meyer等^[6]的研究表明,认知功能减退人群中糖尿病的患病率为17.1%,而正常对照组仅为4.4% ($P < 0.05$)。Framingham地区的前瞻性研究($n = 1811$)发现,2型糖尿病是认知功能减退的危险因素,95% CI为1.22~1.49^[7]。糖尿病的病程越长,认知功能减退的危险性越高,包括即时记忆、延迟记忆、概念形成和视觉记忆。胰岛素治疗可能对认知功能产生损害,因为高胰岛素血症与认知功能降低是相关的。同时,2型糖尿病会引起大脑亚临床的改变,增加脑血管疾病的发生率从而影响认知功能。但也有报道2型糖尿病与认知功能无关^[9]。

2.2.4 心脏病 心脏病包括冠心病、心绞痛、心肌梗死、心房颤动、充血性心力衰竭、心瓣膜病等。这些心脏病本身与认知功能下降不一定有直接关系,

但为卒中的高危因素,可间接影响认知功能。但最近的研究发现,其中一些疾病与认知功能下降直接相关。Kilander等^[10]横向研究了952名69~75岁的老年人,其中有房颤者的MMSE + TMT(the trail making tests)得分明显低于无房颤者($P = 0.003$),排除了脑卒中的影响仍不改变这一关系。无论是直接或间接引起认知功能降低,加强对上述疾病的预防和治疗都能延缓认知功能下降。

2.2.5 高脂血症 Kivipelto等^[11]研究发现,血清胆固醇升高 ≥ 6.5 mmol/L是认知功能损害的一个重要危险因素。血脂升高会致脑动脉硬化从而可能影响老年人认知功能。有研究发现认知功能减退的老年人血脂中促动脉硬化的TC, LDL-C水平明显升高,而抗动脉硬化的HDL-C水平明显降低。高脂血症可加速动脉硬化进展,亦可直接影响与认知功能障碍有关的神经元变性,从而导致认知功能障碍。

2.3 药物因素 药物对老年人认知功能的影响往往比年轻人大的多^[12],过量的应用药物会损害认知功能,而且不同的药物对老年人认知功能的影响是不同的。Paterniti等^[13]研究提示,长期使用苯并二氮草类是老年人导致或使痴呆恶化的原因之一。麻醉药使用(吸入性全身麻醉药氟烷、笑气等,静脉用麻醉药安定)是引起术后认知功能障碍的原因之一。有文献报道大剂量的应用非甾体类消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)可以可逆地引起老年人认知功能损害,但同时长时间服用NSAID可保护老年人认知功能的下降^[14]。Anthony等^[15]研究NSAID(包括阿司匹林)对认知功能的保护作用亦证实了这一点。所有的抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)都对认知功能有潜在的不利作用。但Read等研究发现老年人服用单一标准剂量的AEDs(包括卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英)并不会引起认知功能的损害^[16]。除此外 H_2 受体阻滞剂(H_2 RA)、心脏科药物如地高辛、 β 受体阻滞剂、皮质醇、抗生素均可导致急性、亚急性或慢性认知功能障碍^[14]。但亦有文献报道 H_2 RA早期应用可逆转AD的发生^[15]。

2.4 生物学因素

2.4.1 日常生活活动能力(activities of dailing living, ADL) ADL可能是老年人认知功能障碍的一个重

要危险因素。ADL 包括日常生活自理能力、理财能力等,正常为 20 分,分数愈高,活动能力愈低。其原因为日常生活活动能力下降使老年人活动范围缩小,与外界接触减少,继而信息量下降,大脑的积极活动减少,这是造成废用性衰退的重要原因;同时认知功能下降又反过来加重生活能力的衰退,导致恶性循环。Yaffe 等^[17]研究提示女性经常参加体育活动可以延缓认知功能的减退。因此,鼓励老年人多从事社区活动,参加一定强度的体育锻炼及娱乐活动,加强日常生活能力的锻炼,是延缓老年人认知功能减退的重要措施。

2.4.2 激素 研究发现老年认知功能障碍患者存在性激素失衡。Manly 等^[18]研究表明,雌激素水平下降与认知功能障碍相关,雌激素可以增加大脑皮质血液供应、能增加基底前脑胆碱乙酰基转移酶水平、能加强海马区神经元对葡萄糖代谢和摄取、能减少神经元损害以改善认知。Drake 等^[19]研究示雌激素与认知功能各个方面有关,而雄激素能增强或抑制某些认知功能,孕酮与认知功能的关系不明显。Rapp 等^[20]研究绝经后雌孕激素治疗并不能明显改善绝经后妇女的认知功能,反而增加了冠心病、乳腺癌、脑卒中的发病率。Yaffe 等^[21]用雷洛昔芬(雌激素拮抗剂)治疗绝经后妇女的骨质疏松亦发现对认知功能无影响。

2.4.3 睡眠 Ohayon 等^[22]报道白天过度睡眠(excessive daytime sleepiness, EDS)亦是引起认知功能减退的重要因素之一,其原因:(1)可能存在其他疾病如精神或器质性疾病,比如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征引起白天睡眠,睡眠时缺氧引起呼吸暂停从而导致认知缺陷;(2)白天睡眠是由于缺乏认知或社会刺激引起;(3)EDS 本身是认知功能减退的表现之一。无论孰因孰果,老年人出现白天过度睡眠是值得警惕的。

2.4.4 吸烟 目前尚不明确吸烟与老年人认知功能障碍的关系。Meyer 等^[6]研究示认知功能减退人群中吸烟者占 75.6%,而正常对照组仅为 52.5%。其损害机制是尼古丁可以特异性地与全身各处的胆碱能烟碱受体结合,刺激多种神经递质,尤其是与儿茶酚胺和血清素的释放有关,长期使用尼古丁可能引起负性强化。而 Broe 等^[23]研究得出相反的结论,他们认为吸烟对认知功能障碍和老年性痴呆发生有

保护作用。吸烟对认知功能有保护作用的支持者认为,胆碱能神经元退化是造成痴呆的重要病理因素之一,而烟碱可增加 N-胆碱能神经元的功能,可能促进记忆获得的作用。

2.4.5 饮酒 国内研究得出结论,每天饮酒者对认知功能影响的危险性最大。Meyer 等^[6]研究适量饮酒(乙醇 60 g/d)可降低认知功能减退。Elwood 等^[24]前瞻性研究认为饮酒对认知功能无作用,既无损害亦无保护。国内外饮酒种类有差异,中国人饮高度白酒(酒精含量 60%),而国外则饮红酒为多。这可能是造成国内外研究不一的原因,还有其他因素杂糅而影响结果。

2.4.6 营养素缺乏 营养素的缺乏可能是导致认知功能下降的危险因素之一。在各种营养素研究中发现,Vit E 的摄入可以降低老年人认知功能的减退,但 β -胡萝卜素及 Vit C 却无此作用^[25]。但也有部分报道 Vit C 具有保护认知功能的作用。Vit B₁₂ 补充可以改善认知功能减退者的语言功能。故具体是哪种营养素缺乏可影响认知功能尚待进一步研究。

2.5 手术因素 手术亦是引起认知功能减退的因素之一。手术后认知障碍的原因可能与脑内乙酰胆碱含量、胆碱能神经元退化、突触前胆碱受体的数目减少、麻醉药物的使用、术前用阿托品、东莨菪碱、麻醉过程中过度通气、低氧、低血压、术中低温、微栓、空气和细胞聚集物栓子引起局灶性脑梗死有关。而与手术的麻醉方式(局麻或全麻)无关。

总之,引起老年人认知功能损害的因素可能有以上种种。其中部分还未有定论,值得深入研究。对于这些可能的危险因素,除了那些不可干预的因素外,其他可干预的因素(情感障碍、日常生活活动能力、文化程度、脑血管疾病、心脏病、高脂血症、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、营养素缺乏、手术、激素、睡眠、药物)应即时进行介入,阻止或延缓老年人认知功能损害,以提高老年人的生活质量。

参考文献

- 1 霍东红,王小娟,张芳,等. 陕西周至农村 488 名老年人认知功能及影响因素调查分析. 中国慢性病预防与控制, 2000, 8: 142.
- 2 彭海瑛,郑志学,朱汉名,等. 4510 名老年人认知功能调

- 查结果的分析. 中国老年医学杂志, 1999, 19: 65-67.
- 3 孟琛, 汤哲, 陈彪. 老年人认知功能减退影响因素的纵向研究. 中华老年医学杂志, 2000, 19: 211-214.
 - 4 Kimura M, Robinson RG, Kosier J, et al. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke*, 2000, 31: 1482-1486.
 - 5 Ballard C, Rowan E, Stephens S, et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors > 75 years of age. *Stroke*, 2003, 34: 2440-2444.
 - 6 Meyer J, Rauch G, Rauch R, et al. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*, 2000, 21: 161-169.
 - 7 Elias P, Elias M, D'Agostino R, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance: the Framingham study. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1388-1395.
 - 8 Christophe T, Craig A, Neil C, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
 - 9 Scott R, Kritiz S, Barrett C, et al. The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. *J Am Geriatr Soc*, 1998, 46: 1217-1222.
 - 10 Kilander L, Andren B, Nyman H, et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke*, 1998, 29: 1816-1820.
 - 11 Kivipelto M, Helkala E, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology*, 2001, 56: 1683-1689.
 - 12 Moore A, O'Keeffe S. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*, 1999, 15: 15-28.
 - 13 Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the epidemiology of vascular aging study. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, 22: 285-293.
 - 14 Landi F, Cesari M, Onder G, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and Alzheimer disease in community-dwelling elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11: 179-185.
 - 15 Anthony J, Breitner J, Zandi P, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H₂ receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology*, 2000, 54: 2066-2071.
 - 16 Read C, Stephen L, Stolarek I, et al. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure*, 1998, 7: 159-162.
 - 17 Yaffe K, Krueger K, Sarkar S et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *New Engl J Med*, 2001, 344: 1207-1213.
 - 18 Manly J, Merchant C, Jacobs D, et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology*, 2000, 54: 833-837.
 - 19 Drake E, Henderson V, Stanczyk F, et al. Associations between circulation sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology*, 2000, 54: 599-603.
 - 20 Rapp S, Espeland M, Shumaker S, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the women's health Initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289: 2663-2672.
 - 21 Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, et al. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who work. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 1703-1708.
 - 22 Ohayon M, Vecchierini M. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 201-208.
 - 23 Broe GA, Greasey H, Jorm A. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercises, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health*, 1998, 22: 621-623.
 - 24 Elwood C, Leibovici D, Ritchie K, et al. The effects of wine and tobacco consumption on cognitive performance in the elderly: a longitudinal study of relative risk. *Int J Epidemiol*, 1999, 28: 77-87.
 - 25 Morris M, Evans D, Bienias J, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol*, 2002, 59: 1125-1132.