· 述评 ·

老年认知功能障碍可控危险因素的研究进展

孙彬彬[1],张媛媛[2],贾建军[3*]

(中国人民解放军总医院:[1]第一医学中心神经内科医学部,[3]第二医学中心老年医学研究所,北京 100853;[2]中国人民解放军联勤保障部队第 984 医院重症医学科,北京 100094)

【摘 要】 随着全球人口老龄化的日趋严重,老年认知功能障碍患者人数也在迅速增长。认知功能障碍相关疾病成为继肿瘤、心脑血管病及糖尿病之后,严重影响老年人生活质量,给家庭和社会带来沉重负担的一组重要疾病。强有力的证据支持改变潜在危险因素对老年认知功能障碍的益处,教育、营养、保健和生活方式的改变,各种可控危险因素的控制将成为减轻全球老年认知障碍负担的强大策略。本文对老年认知功能障碍可控危险因素展开综述,旨在为更好地预防其发病和进展提供一定帮助。

【关键词】 老年人;认知功能障碍;危险因素;进展

【中图分类号】 R741 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.12.190

Research progress on controllable risk factors of cognitive dysfunction in the elderly

SUN Bin-Bin[1], ZHANG Yuan-Yuan[2], JIA Jian-Jun[3*]

([1]Senior Department of Neurology, First Medical Center, [3]Institute of Geriatrics, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]Department of Critical Care Medicine, 984 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Beijing 100094, China)

【Abstract】 With the aging of the global population, the prevalence of cognitive dysfunction is projected to increase rapidly in the elderly. Following tumors, cardio-cerebrovascular diseases and diabetes mellitus, cognitive dysfunction related diseases have become a group of important diseases that seriously affect the quality of life of the elderly and bring a heavy burden to the family and society. Strong evidence supports the benefits of changing potential risk factors for cognitive impairment in the elderly. Changes in education, nutrition, health care and lifestyle and control of various controllable risk factors will be powerful strategies to reduce the global burden. In this article, we review the controllable risk factors of cognitive impairment in the elderly in order to provide some help for better prevention of its occurrence and progress.

【Key words】 aged; cognitive dysfunction; risk factors; progress

This work was supported by the Special Scientific Research Project for Military Healthcare (21BJZ20).

Corresponding author: JIA Jian-Jun, E-mail: jiajianjun301@126.com

随着老龄化社会的到来,老年认知功能障碍成为严重危害老年人群的一组疾病,极大增加了家庭和社会的经济负担。在过去的四十年中,许多临床试验未能确定任何可以治愈痴呆症的药物,而来自流行病学和模拟研究的大量证据表明,针对主要可改变风险和保护因素的干预措施有益于老年认知功能障碍患者的临床结局。老年认知障碍的危险因素诸多,虽然生物遗传因素如高龄、性别、种族及遗传学等影响因素无法改变,但其余危险因素存在可干预的空间。从理论上讲,高达 40%的痴呆病例可以通过对可改变的风险因素进行干预来预防[1]。认识与了解这些危险因素,有助于控制老年认知障碍的预防及控制。本文拟对老年认知功能障碍的可控危险因素展开综述。

1 老年认知功能障碍概念及分类

认知障碍是认知功能中的一项或多项受损,并影响个体的日常或社会能力,老年认知功能障碍通常指获得性认知能力缺陷,与先天性认知损害相区别。《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版将认知功

收稿日期:2022-07-27;**接受日期**:2022-10-10

基金项目:军队保健专项科研课题(21BJZ20)

通信作者:贾建军,E-mail:jiajianjun301@126.com

能障碍划分为谵妄、轻度认知障碍和重度认知障碍，统称为“神经认知障碍”（neurocognitive disorders，NCDs）。其中，重度认知障碍与痴呆对应，其记忆领域不再具有最重要的地位，任何认知领域的损伤都足以诊断NCDs。临床上，老年患者认知功能障碍涵盖的病种及疾病状态较多，主要分为遗传变性类疾病和非遗传变性类，前者主要包括阿尔兹海默病（Alzheimer′s disease，AD）、路易体痴呆、帕金森病痴呆、额颞叶痴呆及亨廷顿病等；后者可归因于缺血、缺氧、感染、肿瘤、免疫、营养障碍、代谢、中毒、癫痫、手术、麻醉、情绪和精神障碍、药物及外伤等各种因素。

2 老年认知功能障碍的可控危险因素

2.1 改善生活环境

2.1.1 自然环境危险因素 自然环境危险因素涉及生物性危险因素（如细菌、真菌、病毒、寄生虫等）、物理性危险因素（如噪声、电离辐射等）、化学性危险因素（如毒物、农药、废气、污水等）。已知长期接触几种重金属（例如铝、砷、镉、铅和汞）和杀虫剂可能与AD的病理进程相关。暴露于铅、锰、有机溶剂、某些农药和慢性电离辐射可以增加帕金森病的发病风险。此外，meta分析表明住宅区高绿化度可以对认知起到保护作用，而居住区接近交通主干道可能会增加认知障碍和痴呆的风险，噪音与认知障碍和痴呆风险增加的相关性不大[2]。环境空气污染会对认知能力产生不利影响[3]。

2.1.2 社会环境危险因素 社会环境危险因素包括教育水平、居住条件、职业、经济收入、家庭关系及社会关系等。人群的整体认知能力随着教育水平的提高而提高，较高的儿童教育水平和高等教育水平可降低晚年痴呆症的患病风险。尤其是在儿童期、青春期和成年早期认知发展阶段，教育的收益最有成效[4]。生活在农村地区和居住在贫困社区可能是痴呆症和认知障碍的风险因素。良好的社会接触和社会文化参与（如看电影和去博物馆）被证明是认知障碍的保护性因素，有利于保持大脑刺激、增强认知储备、释放压力及促进身心健康。好的社会接触包括保持良好婚姻状况、与家人良好的交流并得到支持、与朋友有联系、参加社会团体及从事有偿工作等。

2.2 改变生活方式

2.2.1 合理营养与饮食 营养素与饮食方式对认知的影响备受关注，不健康的饮食方式被认为是老年认知障碍的危险因素之一。近年来，研究重点已从孤立食物或营养素对认知功能的影响转向食物或营养素组合的影响，比如对饮食模式的研究。目前，地中海饮食和远离高血压饮食法对心血管健康的影响已经得到证实，有证据表明，坚持这些饮食模式与轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）或AD的风险降低有关，特别是两种饮食模式的组合。此外，生酮饮食对认知功能也具有改善作用，不仅可以改善痴呆模型小鼠的认知功能[5]，还可以改善MCI群体的认知功能[6]。但生酮饮食对痴呆症患者的干预效果仍需要进一步研究，因其对于中重度痴呆症患者实施存在一定困难。

2.2.2 戒烟与适量酒精、咖啡、茶的摄入 长期随访的纵向研究和meta分析均提示吸烟是痴呆的危险因素。中年吸烟与晚年认知能力较差也有相关性，正在吸烟老年人的全因痴呆风险增加约30%[7]。有剂量-反应meta分析提示饮酒与认知障碍风险之间存在非线性关系[8]。与不饮酒者相比，低酒精摄入量（<11 g/d）所致认知障碍的发生率较低，但大量饮酒（>11 g/d）的影响不显著。此外，过量饮酒也是与死亡和残疾相关的主要危险因素之一。咖啡摄入与认知障碍之间也存在非线性剂量依赖关系，适量咖啡饮用者（<2.8杯/d）比不饮用者认知障碍的风险更低，随着咖啡摄入量的增加，其对认知功能的益处变得不显著，较高的咖啡摄入量（6杯/d）与脑容量下降及痴呆高风险有关[9]。有研究提示饮茶与认知障碍的风险呈负相关，尤其是绿茶，是认知健康的重要保护因素[10]。

2.2.3 保证充足的睡眠及良好的睡眠质量 睡眠模式与认知障碍之间存在双向关系，睡眠障碍既是认知障碍的危险因素，也是认知障碍的症状之一。睡眠障碍，包括过短睡眠时间、过长睡眠时间、失眠、睡眠呼吸障碍（sleep breathing disorders，SBD）、昼夜节律受损和睡眠质量下降，都与认知损伤和AD的相对风险增加相关。部分研究表明睡眠持续时间和认知功能之间的倒U形关系。极端睡眠时间（即每晚≤4 h或≥10 h）不仅与基线时认知功能降低有关，而且与认知能力下降更快有关[11]。SBD和高龄均为认知功能损害的独立危险因素，而两者的结合对认知功能的损害具有叠加作用。患有SBD的老年人较早出现MCI和痴呆症，SBD会加剧老年痴呆症患者的认知障碍。

2.2.4 进行体育活动 规律的体育活动或锻炼能够改善老年人整体的健康状况，包括降低血管危险因素的影响、控制体质量、预防骨质疏松及跌倒等。最新的meta分析研究显示，体育活动可以降低全因

痴呆和 AD 的患病风险[12,13]。体育锻炼可以延缓从 MCI 到痴呆的转变[14],即使老年痴呆高危基因型的人群,规律的身体锻炼也能减少老年痴呆的发病[15]。对于老年痴呆症群体,参与体育活动对认知功能的影响仍存在争议,但体育活动干预可以降低残疾、跌倒和神经精神症状的风险。目前,大部分研究对体育活动强度、模式和时间没有准确的界定。

2.2.5 避免肥胖 中年超重、肥胖和腹型肥胖是晚年认知功能障碍的危险因素。最新的研究提示成年早期较高的体质量指数(body mass index,BMI)与较高痴呆发病率独立相关[16]。然而,晚年较高的 BMI 与较低的痴呆发生率独立相关。超重与肥胖和认知障碍之间联系的潜在机制尚不完全清楚。中年较高的 BMI 通常与心血管和代谢风险因素有关,这些因素与认知障碍风险增加有关。而晚年的低 BMI 与营养不良和高死亡率相关,可能增加了痴呆风险。此外,BMI 的短期变化率也与痴呆风险增加有关,体质量大幅增加(10%)和减轻(10%)都可使痴呆风险增加近 3 倍[17]。

2.2.6 保持健康的肠道微生态 肠道微生物在人体生理学和病理学中起着重要作用,基于改善肠道微生物群的疗法已被用于改善健康状况和治疗疾病。越来越多的证据表明,健康的肠道微生物群对于正常的认知处理至关重要,部分研究探索了肠道微生物群在认知障碍中的潜在致病或治疗作用。动物研究表明,益生菌可以改善帕金森病大鼠模型和记忆缺陷小鼠模型的认知功能[18,19]。虽然关于益生菌对人类认知行为表现的影响证据较少,但现有的研究均给出了积极的结果[20,21]。因此,益生菌及肠道菌群移植,有望成为认知障碍治疗的新方法。

2.3 控制慢性病

2.3.1 常见心脑血管病、糖尿病与老年认知障碍的关系 既往脑卒中史和新发脑卒中都与全因痴呆风险有关,脑卒中后 MCI 更为常见。已知中年高血压是晚年认知能力下降和痴呆的强烈危险因素,降压治疗与后期痴呆或认知障碍的风险降低显著相关[22]。而血压的变异性(blood pressure variability,BVP)已成为认知障碍和 AD 的新危险因素。中年高 BVP 增加晚年痴呆的风险,高 BPV 与痴呆和认知能力下降的风险增加有关[23]。心血管病引起认知功能损害,很大程度上与大脑灌注不足相关。糖尿病是痴呆的一个公认的危险因素。新的研究强调糖尿病只有在控制不佳时才与认知障碍有关(即糖化血红蛋白≥7.5%),对认知健康产生负面影响的是高血糖的程度,而不是糖尿病本身[24]。

2.3.2 其他疾病与老年认知障碍的关系 首先,与脑部器质性损害相关的各种疾病均可成为老年患者认知功能障碍的原因之一,包括颅内感染、脑部、代谢性脑病、中毒性脑病、肿瘤、外伤及癫痫等。其次,非神经专科领域,老年患者的认知功能障碍的发生率也较高。如老年人贫血增加全因痴呆和 MCI 的风险;老年人反复发作的胃肠道感染也存在老年认知障碍的风险;老年肾功能衰竭血液透析患者的认知障碍患病率可接近 80%[25]。老年患者围手术期神经认知障碍的发生率高达 20%~45%[26]。年龄相关性听力下降为认知功能障碍的独立危险因素之一[27],听力治疗有望改善老年人的认知功能[28]。老年人精神心理因素如重度抑郁症、精神分裂症也可以导致认知功能障碍的发生,老年患者镇静药物及抗胆碱能药物的使用中也应特别注意认知功能的变化。

3 小 结

综上,生活方式及生活环境的改变、积极控制慢性疾病有助于老年认知功能的改善。既往研究多针对单一危险因素的研究,未来的研究重点可能更注重多域干预,针对老年认知功能障碍可控风险,给出以下建议:(1)避免有毒有害环境暴露;(2)重视教育对认知的影响,并促进终身学习;(3)保持良好的社会关系,重视心理健康;(4)健康的饮食方式;(5)戒烟;(6)避免过量饮酒;(7)适量饮用咖啡、绿茶;(8)增加身体活动及体育锻炼;(9)保持充足的睡眠及良好的睡眠质量;(10)避免肥胖;(11)鼓励使用助听器治疗听力下降;(12)防止头部受伤;(13)预防和控制慢性病;(14)促进老年人合理用药。

【参考文献】

[1] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. Lancet, 2020, 396(10248): 413-446. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

[2] Zhao YL, Qu Y, Ou YN, *et al*. Environmental factors and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. Ageing Res Rev, 2021, 72: 101504. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101504.

[3] Shi L, Steenland K, Li H, *et al*. A national cohort study (2000-2018) of long-term air pollution exposure and incident dementia in older adults in the United States[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6754. DOI: 10.1038/s41467-021-27049-2.

[4] Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, *et al*. Education and cognitive functioning across the life span[J]. Psychol Sci Public Interest, 2020, 21(1): 6-41. DOI: 10.1177/1529100620920576.

[5] Xu Y, Jiang C, Wu J, *et al*. Ketogenic diet ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(4): 580-592. DOI: 10.1111/cns.13779.

[6] Fortier M, Castellano CA, St-Pierre V, *et al*. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: results of a 6-month RCT[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(3): 543-552. DOI: 10.1002/alz.12206.

[7] Deal JA, Power MC, Palta P, *et al*. Relationship of cigarette smoking and time of quitting with incident dementia and cognitive decline[J]. J Am Geriatr Soc, 2020, 68(2): 337-345. DOI: 10.1111/jgs.16228.

[8] Ran LS, Liu WH, Fang YY, *et al*. Alcohol, coffee and tea intake and the risk of cognitive deficits: a dose-response meta-analysis[J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2021, 30: e13. DOI: 10.1017/S2045796020001183.

[9] Pham K, Mulugeta A, Zhou A, *et al*. High coffee consumption, brain volume and risk of dementia and stroke[J]. Nutr Neurosci, 2021: 1-12. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1945858.

[10] Hu HY, Wu BS, Ou YN, *et al*. Tea consumption and risk of incident dementia: a prospective cohort study of 377 592 UK Biobank participants[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 171. DOI: 10.1038/s41398-022-01923-z.

[11] Ma Y, Liang L, Zheng F, *et al*. Association between sleep duration and cognitive decline[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(9): e2013573. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13573.

[12] Sato K, Kondo N, Hanazato M, *et al*. Potential causal effect of physical activity on reducing the risk of dementia: a 6-year cohort study from the Japan Gerontological Evaluation Study[J]. Int J Behav Nutr Phys Act, 2021, 18(1): 140. DOI: 10.1186/s12966-021-01212-w.

[13] Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, *et al*. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies[J]. Br J Sports Med, 2022, 56(12): 701-709. DOI: 10.1136/bjsports-2021-104981.

[14] Feter N, Dumith SC, Smith EC, *et al*. Physical activity attenuates the risk for dementia associated with aging in older adults with mild cognitive impairment. Findings from a population-based cohort study[J]. J Psychiatr Res, 2021, 141: 1-8. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.034.

[15] Colovati M, Novais IP, Zampol M, *et al*. Interaction between physical exercise and APOE gene polymorphism on cognitive function in older people[J]. Braz J Med Biol Res, 2020, 54(2): e10098. DOI: 10.1590/1414-431X202010098.

[16] Zeki Al Hazzouri A, Vittinghoff E, Hoang T, *et al*. Body mass index in early adulthood and dementia in late life: Findings from a pooled cohort[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(11): 1798-1807. DOI: 10.1002/alz.12367.

[17] Guo J, Marseglia A, Shang Y, *et al*. Association between late-life weight change and dementia: a population-based cohort study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022: 3: glac157. DOI: 10.1093/gerona/glac157.

[18] Alipour Nosrani E, Tamtaji OR, Alibolandi Z, *et al*. Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: a behavioral, biochemical, and histological study[J]. J Immunoassay Immunochem, 2021, 42(2): 106-120. DOI: 10.1080/15321819.2020.1833917.

[19] Yang X, Yu D, Xue L, *et al*. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(3): 475-487. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.07.001.

[20] Hazan S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 300060520925930. DOI: 10.1177/0300060520925930.

[21] Xiao J, Katsumata N, Bernier F, *et al*. Probiotic bifidobacterium breve in improving cognitive functions of older adults with suspected mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77(1): 139-147. DOI: 10.3233/JAD-200488.

[22] Hughes D, Judge C, Murphy R, *et al*. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2020, 323(19): 1934-1944. DOI: 10.1001/jama.2020.4249.

[23] Ernst ME, Ryan J, Chowdhury EK, *et al*. Long-term blood pressure variability and risk of cognitive decline and dementia among older adults[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(13): e019613. DOI: 10.1161/JAHA.120.019613.

[24] Dove A, Shang Y, Xu W, *et al*. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(11): 1769-1778. DOI: 10.1002/alz.12482.

[25] Luo Y, Murray AM, Guo YD, *et al*. Cognitive impairment and associated risk factors in older adult hemodialysis patients: a cross-sectional survey[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12542. DOI: 10.1038/s41598-020-69482-1.

[26] Tasbihgou SR, Absalom AR. Postoperative neurocognitive disorders[J]. Korean J Anesthesiol, 2021, 74(1): 15-22. DOI: 10.4097/kja.20294.

[27] Strutt PA, Barnier AJ, Savage G, *et al*. Hearing loss, cognition, and risk of neurocognitive disorder: evidence from a longitudinal cohort study of older adult Australians[J]. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn, 2022, 29(1): 121-138. DOI: 10.1080/13825585.2020.1857328.

[28] Brewster KK, Deal JA, Lin FR, *et al*. Considering hearing loss as a modifiable risk factor for dementia[J]. Expert Rev Neurother, 2022. DOI: 10.1080/14737175.2022.2128769.

(编辑: 温玲玲)