·综述·

血脂水平与认知障碍相关性的研究进展

范佳旭[1],乔俊鹏[1],费海程[1],成芳[1],陈学禹[1],赵云[2*],贾红英[3*]
([1]山东大学公共卫生学院生物统计学系,济南 250012;[2]济南市历城区疾病预防控制中心,济南 250100;[3]山东大学第二医院院长办公室,济南 250033)

【摘 要】 随着人口老龄化在全球范围内的加剧,由于衰老引起的阿尔茨海默病和其他相关痴呆等认知障碍问题愈发明显。这些问题不仅严重影响老年人的健康和生活质量,同时给社会带来沉重的负担。越来越多的研究发现,除了年龄、性别及各类慢性疾病等常见的危险因素外,血脂水平在识别认知功能障碍和预防痴呆过程中起着越来越重要的预测作用。本文通过对血脂水平与认知障碍相关性的文献进行综述,重点讨论血脂水平对认知功能的影响及其作用机制、传统和非传统血脂水平与认知障碍的关系,以期对认知障碍的临床诊断和防治提供新的思路和参考。

【关键词】 认知障碍;血脂;相关性
【中图分类号】 R589.2;R749.16 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.10.175

Research progress on correlation between lipid levels and cognitive impairment

Fan Jiaxu[1], Qiao Junpeng[1], Fei Haicheng[1], Cheng Fang[1], Chen Xueyu[1], Zhao Yun[2*], Jia Hongying[3*]
([1]Department of Biostatistics, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China; [2]Licheng District Center for Disease Control and Prevention of Jinan, Jinan 250100, China; [3]Dean's Office, Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

【Abstract】 As population ageing is intensifying globally, the problem of cognitive disorders such as Alzheimer's disease and other related dementias due to ageing is becoming more pronounced. These problems not only seriously affect the health and quality of life of older people, but also bring a heavy burden to society. More and more studies have found that, in addition to common risk factors such as age, gender and various chronic diseases, lipid levels play an increasingly important predictive role in identifying cognitive dysfunction and preventing dementia. In this paper, we reviewed the literature on the correlation between blood lipid levels and cognitive impairment, and focused on the effect of lipid levels on cognitive impairment, their action mechanism, and the traditional and non-traditional relationship between them, with a view to providing new ideas and references for the clinical diagnosis and prevention of cognitive impairment.

【Key words】 cognitive impairment; blood lipids; correlation
This work was supported by the Basic Research Project of Local Science and Technology Development Fund Guided by Central Government (2021Svup070) *and the Scientific Research Development Fund of Second Hospital of Shandong University* (6010220052).
Corresponding author: *Jia Hongying*, *E-mail*: *jiahongying@sdu.edu.cn*; *Zhao Yun*, *E-mail*: *zhaoyunepi@163.com*

中国是痴呆人数最多的国家,占全球痴呆症患者的25%[1]。随着认知功能衰退、逐渐失去日常生活能力等,患者加剧了家庭和社会的负担。目前还没有有效的方法治愈或逆转痴呆,而认知功能障碍是痴呆的临床前状态,识别认知功能障碍就成了预防和减缓痴呆发展的关键。研究发现,血脂能通过多种生理和病理反应影响认知障碍的演变和发展。但血脂水平与认知障碍的相关性研究较为分散,缺少系统整理和归纳。因此本文通过对传统血脂和非传统血脂两个方面对血脂与认知功能障碍的相关性研究的国内外文献进行整合和梳理,为识别和诊断认知障碍提供新的思路和依据。

1 认知功能障碍

认知功能障碍是指由于多种因素导致的一个或多个认知领域出现的不同程度的损害,是老年人最普遍的慢性疾病类型,认知功能障碍由重到轻分为痴呆和轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)[2]。

1.1 痴呆症

随着全球人口老龄化进程的加快,痴呆患者人数也在迅速增长,2030年预计增加至8 320万,2040年预计增加至1亿1 600万,2050年预计增加

收稿日期:2023-11-29;接受日期:2024-01-10
基金项目:中央引导地方科技发展资金自由探索类基础研究项目(2021Svup070);山东大学第二医院科研发展基金(6010220052)
通信作者:贾红英,E-mail:jiahongying@sdu.edu.cn;赵云,E-mail:zhaoyunepi@163.com

至 1 亿 5 280 万[1]。痴呆是一种渐进性认知功能退化,且退化幅度远在正常衰老的速度之上,脑部损伤或患有脑部疾病是常见病因。其中阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是痴呆中最常见的两种类型。AD 是一种缓慢进展的、最终导致无法独立执行日常功能和认知功能丧失的神经退行性疾病,在痴呆中最常见。VaD 是指由脑血管疾病导致大脑缺血缺氧引起的急性或慢性记忆衰退、日常活动能力下降以及情绪性格改变的认知障碍综合征,是仅次于 AD 的第二种常见痴呆[3]。

1.2 轻度认知障碍

MCI 介于正常衰老和痴呆之间,也被认为是 AD 发生的过渡阶段。MCI 患者通常被定义为在记忆或其他认知领域存在衰退,但未达到痴呆的严重程度,能够完成日常所需的各类活动。

MCI 诊断标准首先被 Petersen 等在 1999 年提出,但该标准对 MCI 的诊断存在一定的局限[4]。目前 MCI 的临床诊断主要依据 2003 年国际工作组的诊断标准,该标准将 MCI 分为 4 个亚型:(1)单认知域遗忘型 MCI,仅出现记忆损害;(2)多认知域遗忘型 MCI,除了记忆损害可能还存在其他认知域的轻微损害;(3)单认知域非遗忘型 MCI,单一、非记忆领域损害;(4)多认知域非遗忘型 MCI,除了记忆相关外存在其他多个认知领域损害。

2 血 脂

血脂是血浆中脂类成分的总称。虽然全身脂类中只有极小部分存在于血浆中,但由于各个组织之间脂类物质的交换和运输都离不开血液的参与,血脂水平在一定程度上可以反映体内脂类代谢的情况。脂类代谢参与多种神经退行性疾病的病理进展,而血脂异常就是通过体内脂代谢紊乱进而对人体造成影响。国家健康委员会颁布的《成人高脂血症食养指南(2023 年版)》中空腹静脉血清检测指标包括:总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。当上述传统血脂指标出现一项及以上异常时可诊断为血脂异常[5]。研究发现,除了传统血脂指标,非传统血脂指标与认知障碍也存在一定关联。非传统血脂指标主要包括:载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)、脂蛋白 a[lipoprotein(a), Lp(a)]、非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)、脂蛋白残粒胆固醇(remnant lipoprotein cholesterol, RLP-C)和非空腹血脂[6]。

3 血脂对认知障碍可能的作用机制

3.1 血脂对 MCI 和 AD 的影响

MCI 作为 AD 的早期阶段,其病理标志与 AD 类似[7]。主要病理学标志是神经元内 tau 样蛋白异常磷酸化形成神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和神经元外 β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)肽的过度产生或清除能力受损和多种其他蛋白累积形成神经炎斑块(neuritic plaque, NP)[8]。

胆固醇广泛存在于髓鞘、神经元和神经胶质细胞的细胞膜中,在影响大脑突触功能和神经递质的产生和分泌中起着关键作用。胆固醇升高是 Aβ 形成的原因,Aβ 主要由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)水解产生。胆固醇水平正常情况下,APP 被分泌酶水解,生成的物质可以保护神经元免受兴奋性毒素和氧化反应损伤。当胆固醇水平升高时,提高 γ-分泌酶和脂筏中的 β-分泌酶 1 的活性处理 APP[9],诱发或加重了脑淀粉样变性,即 Aβ 沉积。Aβ 在脑间质堆积成不溶性淀粉样纤维,聚集成斑块。在此过程中会增加微管相关蛋白酶活性,从而导致微管相关的 tau 蛋白发生高度磷酸化,并聚合形成 NFTs。斑块和 NFTs 积聚可能通过干扰突触中神经元间的通信和激活小胶质细胞引发炎症反应导致神经毒性和神经元的损伤和死亡进而引发 AD。载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)是脑内参与胆固醇转运的重要载脂蛋白,通过亚型和剂量依赖性的方式影响老年斑块负荷,其中 AopE4 对 Aβ 清除或促进 Aβ 沉积[10]。

3.2 血脂对 VaD 的影响

VaD 主要是由于大脑血管受损或脑组织因未接受足够的血液、氧气或营养而导致脑组织损伤、坏死或出血造成[3]。大脑由于含有大量多不饱和脂肪酸,因此容易受到氧化应激损伤。氧化应激主要是由于血脂升高使自由基等氧化性物质和抗氧化物质在体内不平衡导致。大量证据表明,氧化应激和脂质过氧化在脑血管疾病中起作用[11]。氧化应激通过诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)等自由基同不饱和脂肪酸(主要分布在细胞膜)发生脂质过氧化,降低细胞膜流动性,加重损伤程度。VaD 的发展过程中有着与 AD 部分相似的作用机制,如血清胆固醇引起 Aβ 沉积等[12]。除此之外,血脂中高浓度的 LDL-C 和低水平的 HDL-C 是冠状动脉疾病和颈动脉粥样硬化的独立危险因素,可能通过脑灌注不足或栓塞导致认知障碍[13]。

4 血脂水平在认知障碍中的研究进展

4.1 传统血脂水平与认知障碍的相关性

大多数研究发现传统血脂指标与认知功能变化有关。一项随访13年、纳入法国7470例65岁及以上非住院老年人、探究基线脂质组分与老年人痴呆症纵向关系的研究发现,较高的TC、TG和LDL-C水平与痴呆症的发生有关[14]。近期一项关于柏林老龄化研究Ⅱ(Berlin Aging Study Ⅱ,BASE-Ⅱ)数据的横断面研究[15]及一项关于阿尔茨海默病神经成像倡议(Alzheimer's disease neuroimaging initiative,ADNI)数据库的纵向研究发现,高TG或高LDL-C与认知能力下降有关[16]。国内一项利用中国老年健康影响因素跟踪调查(Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey,CLHLS)、分析血液胆固醇与重复认知功能之间关联的纵向研究显示,较高的基线TC和LDL-C浓度与更大的认知能力下降显著相关[17]。曼哈顿北部一项关于血脂水平与AD和VaD风险关系的研究发现,在横断面分析中较低HDL-C水平与VaD风险较高有关,在纵向分析中较高LDL-C水平与VaD风险较高之间存在关联[18]。虽然目前关于各类血脂指标以及其水平对认知障碍的影响并没有取得一致性,但血脂水平与认知障碍存在关联这一观点是一致的。

血脂水平与认知障碍之间相关性存在性别差异。基于湖北省记忆与老龄化队列研究,选取65岁及以上的城乡参与者(4746例)的横断面研究发现,高HDL-C降低了城市老年男性认知障碍的风险,而高LDL-C增加了农村老年女性认知障碍的风险[19]。一项基于中国健康与退休纵向研究(China Health and Retirement Longitudinal Study,CHARLS)数据库的研究,纳入6792名年龄在45岁及以上的非痴呆成年人,探究血脂与认知能力下降之间的性别特异性是否存在纵向关联,结果显示基线TC和LDL-C浓度较高与女性认知能力下降显著相关,而在男性群体中则未观察到这种关联。男性中较高HDL-C水平对认知起显著保护作用,却成了女性认知的危险因素[20]。法国一项研究观察了65岁及以上非痴呆受试者的社区样本中血清脂质水平与认知功能之间的关联,并进行了7年随访,发现男性较高的TC和LDL-C浓度与较高的认知能力下降风险相关[21]。

有部分研究发现二者之间没有关联。中国一项在河北唐山的横断面研究(6653例)显示,TG升高、HDL-C降低与认知障碍无显著关联[22]。一项针对英国临床实践研究数据链(Clinical Practice Research Datalink,CPRD)队列研究,对超过1800万人进行了总胆固醇测量,并进行了长达20多年的跟踪,发现TG或HDL-C与痴呆症几乎没有关联[23]。德国一项纳入了年龄在65岁及以上的12236例痴呆患者和12236例非痴呆患者的回顾性病例对照研究发现,LDL-C升高与痴呆之间没有关联[24]。通过对比和分析相关文献,发现上述研究结果可能归因于样本人群特征、年龄差异以及随访时间的不同。

4.2 非传统血脂水平与认知障碍的相关性

近年来一系列研究发现,尚存新的血脂指标与认知障碍相关。一项纳入了胆固醇和氧基甾醇对阿尔茨海默病的影响和机制研究(The effects and mechanism investigations of dietary cholesterol and oxysterols in Alzheimer's disease,EMCOA)的大型队列研究纳入2514名受试者,通过Cox比例风险模型分析饮食和血液胆固醇对整体认知能力下降风险的纵向影响,发现非HDL-C与加速整体认知能力下降呈正相关,同时还提出非HDL-C可以作为估计中国中老年人全球认知加速下降风险的现成方法[25]。Picard等[26]将认知正常和AD受试者的脑脊液载脂蛋白水平与正电子发射断层扫描(positron emission tomography,PET)测量的Aβ和tau水平以及6~8年的认知评估变化进行对比发现,在AD受试者中ApoB是tau和突触病理学的早期生物标志物。Pokharel等[27]一项关于特定脂蛋白/炎症酶与认知15年变化的研究(9350例),通过评估种族、性别、教育程度、AopE4状态和他汀类药物使用的相互作用以及信息缺失、中风的作用和禁食状态的影响等问题后发现Lp(a)越高,数字符号替代测试(digit symbol substitution test,DSST)、单词流畅性测试(word fluency test,WFT)和总Z值的下降速度越慢。一项纳入弗雷明汉后代研究第6周期3147名基线无ASCVD的受试者的研究,探讨致动脉粥样硬化脂蛋白参数是否为动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases,ASCVD)风险预测重要信息,发现RLP-C与ASCVD发生显著相关[28]。Joshi等[29]也发现RLP-C与冠状动脉疾病(coronary artery disease,CAD)发生有关。因为CAD和ASCVD可能会导致认知障碍[14],故RLP-C与认知障碍可能存在关联。目前的共识和指南认为空腹和非空腹状态下血脂水平差异没有临床意义,因此并不要求测量血脂时一定为空腹状态[30]。

5 小 结

目前医疗条件下,认知障碍作为一种尚不可能被完全治愈的精神退行性疾病,无论其严重程度如何,都会加重个人、家庭和社会的负担。因此预防认

知障碍的发生尤为重要。随着越来越多的证据支持血脂水平与认知障碍之间存在关联,但传统血脂指标与认知障碍之间复杂的作用机制和非传统血脂指标与认知障碍之间的联系及其作用机制等问题尚未得到解决,因此未来仍需进一步开展更多研究进行深入探讨。

【参考文献】

[1] Jia L, Quan M, Fu Y, *et al*. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(1): 81-92. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30290-X.

[2] Morley JE. An overview of cognitive impairment[J]. Clin Geriatr Med, 2018, 34(4): 505-513. DOI: 10.1016/j.cger.2018.06.003.

[3] Mecca AP, van Dyck CH. Alzheimer's & dementia: the Journal of the Alzheimer's Association[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(2): 316-317. DOI: 10.1002/alz.12190.

[4] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 成人高脂血症食养指南(2023 年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(7): 581-583. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.007.002.

[6] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(4): 405-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211130-01106.

[7] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 421-440. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211004-00679.

[8] Sousa JA, Bernardes C, Bernardo-Castro S, *et al*. Reconsidering the role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease:from delivery to target[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1102809. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1102809.

[9] Wang C, Shou Y, Pan J, *et al*. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/Aβ metabolism[J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(7): 453-463. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1416942.

[10] Nasab AS, Noorani F, Paeizi Z, *et al*. A comprehensive investigation of the potential role of lipoproteins and metabolite profile as biomarkers of Alzheimer's disease compared to the known CSF biomarkers[J]. Int J Alzheimer's Dis, 2023, 2023: 3540020. DOI:10.1155/2023/3540020.

[11] Zhu X, Smith MA, Honda K, *et al*. Vascular oxidative stress in Alzheimer disease[J]. J Neurol Sci, 2007, 257(1-2): 240-246. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.039.

[12] Di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(5): 284-296. DOI: 10.1038/nrn3012.

[13] Reiss AB, Siller KA, Rahman MM, *et al*. Cholesterol in neurologic disorders of the elderly: stroke and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2004, 25(8): 977-989. DOI: 1016/j.neurobiolaging.2003.11.009.

[14] Schilling S, Tzourio C, Soumaré A, *et al*. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3Cstudy: a longitudinal, population-based prospective cohort study[J]. PLoS Med, 2017, 14(3): e1002265. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002265.

[15] Röhr F, Bucholtz N, Toepfer S, *et al*. Relationship between lipoprotein (a) and cognitive function — results from the Berlin aging study Ⅱ[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10636. DOI:10.1038/s41598-020-66783-3.

[16] Jia L, Du Y, Chu L, *et al*. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.

[17] Ma C, Yin Z, Zhu P, *et al*. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly[J]. Mol Neurodegener, 2017, 12(1): 24. DOI: 10.1186/s13024-017-0167-y.

[18] Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, *et al*. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia[J]. Arch Neurol, 2004, 61(5): 705-714. DOI: 10.1001/archneur.61.5.705.

[19] Yu Y, Yan P, Cheng G, *et al*. Correlation between serum lipid profiles and cognitive impairment in old age: a cross-sectional study[J]. Gen Psychiatr, 2023, 36(2): e101009. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101009.

[20] Liu L, Zhang C, Lyu X, *et al*. Sex-specific associations between lipids and cognitive decline in the middle-aged and elderly: a cohort study of Chinese adults[J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 164. DOI: 10.1186/s13195-020-00731-1.

[21] Ancelin ML, Ripoche E, Dupuy AM, *et al*. Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2014, 24(7): 1056-1066. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.02.003.

[22] Wang X, Ji L, Tang Z, *et al*. The Association of Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment in Jidong of China: a cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 40. DOI: 10.1186/s12902-021-00705-w.

[23] Iwagami M, Qizilbash N, Gregson J, *et al*. Blood cholesterol and risk of dementia in more than 1.8 million people over two decades: a retrospective cohort study[J]. Lancet Healthy Longev, 2021, 2(8): e498-e506. DOI: 10.1016/S2666-7568(21)00150-1.

[24] Zingel R, Bohlken J, Riedel-Heller S, *et al*. Association between low-density lipoprotein cholesterol levels, statin use, and dementia in patients followed in German general practices[J]. J Alzheimer's Dis, 2021, 79(1): 37-46. DOI: 10.3233/JAD-201176.

[25] An Y, Zhang X, Wang Y, *et al*. Longitudinal and nonlinear relations of dietary and serum cholesterol in midlife with cognitive decline: results from EMCOA study[J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 51. DOI: 10.1186/s13024-019-0353-1.

[26] Picard C, Nilsson N, Labonté A, *et al*. Apolipoprotein B is a novel marker for early tau pathology in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(5): 875-887. DOI: 10.1002/alz.12442.

[27] Pokharel Y, Mouhanna F, Nambi V, *et al*. ApoB, small-dense LDL-C, Lp (a), $LpPLA_2$ activity, and cognitive change[J]. Neurology, 2019, 92(22): e2580-e2593. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007574.

[28] Ikezaki H, Lim E, Liu CT, *et al*. Atherogenic lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease in the Framingham offspring study[J]. Atherosclerosis, 2020, 315: e69. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.214.

[29] Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, *et al*. Remnant lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease: the Jackson heart and Framingham offspring cohort studies[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(5): e002765. DOI: 10.1161/JAHA.115.002765.

[30] Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al*. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.

(编辑:郑真真)