

· 老年人脑血管疾病专栏 ·

血管性痴呆危险因素的研究现状

兰晓阳¹, 杨国锋¹, 谭纪萍², 王鲁宁²

(¹河北医科大学第二医院神经内科, 石家庄 050000; ²解放军总医院南楼神经内科, 北京 100853)

【摘要】随着人口老龄化加剧, 血管性痴呆 (VD) 的发病率呈上升趋势。VD 的发生是一个多因素致病过程, 其危险因素包括年龄、性别、受教育程度、脑血管病、高血压、糖尿病、高血脂、烟酒嗜好、心脏病、贫血、*ApoE* 基因、高同型半胱氨酸等。VD 为目前唯一可以防治的痴呆, 积极预防其危险因素, 可以减少 VD 发生, 因此探索 VD 的危险因素显得尤为重要。本文就 VD 的危险因素研究现状作一综述。

【关键词】痴呆, 血管性; 危险因素; 老年人

【中图分类号】 R743

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00042

Research on the risk factors for vascular dementia

LAN Xiaoyang¹, YANG Guofeng¹, TAN Jiping², WANG Luning²

(¹Department of Neurology, Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ²Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 With the aging population, the prevalence of vascular dementia is rising. Vascular dementia is a multi-factor process. Its risk factors include age, gender, education, cerebrovascular disease, hypertension, diabetes, high cholesterol, smoke and alcohol abuse, heart disease, anemia, *ApoE* gene, homocysteine, etc. Vascular dementia (VD) is the only kind of dementia that can be prevented. Its preventive measures can reduce the occurrence of vascular dementia. Therefore exploring the risk factors for VD is particularly important. This article aims to make a summary for the research on the risk factors of VD.

【Key words】 dementia; dementia, vascular; risk factors; aged

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指由各种脑血管病变引起的脑功能障碍而产生的获得性智能损伤综合征。VD 是老年期痴呆的一个主要类型, 不仅严重影响老年人生活质量, 而且给家庭、社会带来沉重的负担, 因此预防及减少 VD 的发生显得尤为重要。VD 的发生是一种多因素致病过程, 其危险因素主要包括人口社会学、血管性因素、遗传史以及可能的其他因素, 下面就目前 VD 危险因素的研究做一综述。

1 人口学因素

1.1 年龄

国内外研究均显示, 年龄是 VD 的一个独立的危险因素, 随着年龄增长, 卒中后痴呆的风险亦增加。Zhang 等^[1]的研究显示, 55 岁以上人群中, 每增龄 5 岁, 发生 VD 的相对危险度增加 1.35 倍。国外一项研究显示, 随着年龄增加, VD 发病率也随之增

加, 65 岁以上发病率为 1%~4%, 75 岁以上为 2%~8%, 85 岁以上为 14%, 但其严重程度与年龄没有明显相关性^[2], 究其原因可能由于年龄增长过程既是神经系统退行性变的过程, 也是一个血管性因素引起脑损害的积累过程。

1.2 性别

性别是否为 VD 的危险因素, 尚无统一定论。Craft 等^[3]研究发现, 女性 VD 发病率在 65~69 岁人群为 0.3%~1.6%, 85 岁以上人群上升至 9.3%, 而在相同年龄组中男性 VD 发病率分别为 1.3%~2.2%和 9.3%~15.9%, 提示男性 VD 比女性更常见。而另外一些研究并未发现 VD 与性别有相关性^[4,5]。男性发病率是否高于女性尚待更多资料证实。

1.3 受教育程度

多数研究提示, 低教育水平是 VD 的独立危险因素。洪震等^[6]的研究显示, VD 发病率与受教育程

度成负相关,认为其可能的机制为,教育过程增加了脑血流量,同时也增加了神经活动所需的氧和葡萄糖,降低了细胞对外毒素的敏感性,并减少了糖皮质激素的不良反应,可有效地防止自由基等所致的神经细胞的损伤,从而对细胞起保护作用,降低了痴呆的发病率。

2 血管性因素

2.1 脑血管病

脑血管病是引起 VD 的最直接原因,主要包括脑梗死、脑出血、脑白质疏松以及慢性脑缺血等。研究显示,卒中后痴呆发病率约为 30%,新增患病率第 1 年为 7%,25 年后上升到 48%^[7]。VD 发病与脑损害体积、部位、病灶数目、次数以及病程等有关。目前认为,额叶、海马、左侧大脑半球、尾状核、苍白球、左侧丘脑、内囊及辐射冠等部位的损伤与认知功能下降密切相关。一些关键部位的梗死很容易导致严重的认知功能障碍,例如额叶、丘脑、左侧大脑半球、角回、额叶白质深部等,这些关键部位即使单一病灶亦可导致痴呆。近期有学者认为,小脑除了维持身体平衡协调运动功能外,很可能也有助于平衡、整合、稳定大脑认知功能,其损伤在 VD 的发生中扮演了重要角色^[8]。虽然这一机制尚不清楚,但如果该假说成立,将为 VD 的发病机制及治疗带来新的研究方向。多发病灶使白质传导纤维多处受损与断裂,破坏了边缘环路的完整性与统一性,使得 VD 更容易发生。多次卒中使得病灶面积增大,损伤部位增多,进一步加重大脑缺血缺氧,从而导致认知功能下降。近年来人们认识到,脑白质疏松不仅是衰老过程的表现,而且增加了脑血管病发生的风险,成为 VD 的一个独立危险因素。长期无症状脑缺血使脑组织发生不可逆损伤可能也是引起认知障碍及痴呆发展的原因,一项研究显示,1015 例无症状脑缺血患者在 3.5 年的观察期内,其发生痴呆的风险增加了 1 倍^[9]。有研究表明,脑血管病病程越长,发生 VD 的概率越大,与病程 1~2 年患者相比,病程 4 年以上者发生 VD 的概率增加了 28.1%^[10]。有关 VD 与脑血管病程的研究并不多,尚缺乏大样本流行病学研究,需进一步研究。

2.2 高血压

高血压是迄今为止脑血管病无可争议的、最为重要的危险因素。一项长达 32 年的前瞻性研究显示,在研究期间发展为痴呆的患者,其早期收缩压有较大幅度上升,而在约发病前 6 年,其收缩压有较大幅度下降,这种变化趋势与 VD 有很强的相关性,

可能与血压波动引起脑组织灌注不足,继而导致脑损害及认知障碍有关^[11]。Kilander 等^[12]在一项队列研究中记录了平均年龄 70 岁人群中 20 年间的血压值,发现 50 岁左右血压增高与 70 岁左右认知下降具有相关性。由此可见,高血压是导致早期认知功能障碍的重要因素,而且高血压病程长短可能与 VD 具有相关性,尚需进一步研究。最新的一项荟萃分析也证实,高血压显著增加了发生 VD 的风险^[13]。降压治疗可以降低痴呆的发病率亦从另一个角度说明了,高血压病是 VD 的重要危险因素^[14]。这些研究结果提示我们,降压治疗将成为预防 VD 的重要手段。

2.3 糖尿病

长期高血糖不但增加了脑卒中的风险,还在灌注压降低或血流不畅时引起缺血缺氧性脑损害,从而损害认知功能。另一方面,高血糖使线粒体释放细胞色素 C 进入细胞质增加,激活凋亡相关蛋白,从而引起神经细胞凋亡。据文献报道,2 型糖尿病患者发生的 VD 的年龄更小,认知功能下降更快^[15]。Ahtiluoto 等^[16]的研究表明,糖尿病使患 VD 的风险增加了 1 倍。当糖尿病患者合并其他血管性因素,如高血压、高血脂等,则其患 VD 的风险更高。

2.4 高脂血症

血清胆固醇升高可加速动脉粥样硬化,降低脑血流,使脑代谢受损,从而增加认知功能障碍和痴呆的风险。有研究认为,高脂血症在 60~69 岁人群中是卒中后痴呆的危险因素^[17]。Whitmer 等^[18]对 8845 名受试者进行回顾性分析发现,其中有中年期高胆固醇血症者的比例明显高于非痴呆者;与胆固醇水平正常者相比,高胆固醇血症者发生痴呆的风险比为 1.29。高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇与 VD 的发生亦相关^[19]。

2.5 吸烟

吸烟作为一个中风的重要危险因素可能是 VD 的一个潜在危险因素。国内有研究指出,吸烟与 VD 的相对危险度为 1.98 (95% CI 1.53~3.12)^[20]。国外一项队列研究报道,中年人每天吸烟 2 包以上者在未来 20 年患血管性痴呆及阿尔茨海默病的风险显著增加^[21]。而 Takahashi 等^[22]研究表明,虽然男性和 80 岁以上人群中吸烟组比对照组 OR 有增高趋势,但并无统计学意义,VD 与吸烟并无相关性。Tyas 等^[23]的研究也支持这一观点。虽然目前没有令人信服的证据证实吸烟导致 VD,但多数学者认为戒烟对预

防 VD 有益。

2.6 心脏病

冠心病和房颤均是 VD 的危险因素, 未经有效抗凝治疗的房颤是血管性痴呆的独立危险因素, 尤其当合并有高血压和糖尿病时, 房颤成为一个高危因素。有报道指出, 有效控制房颤是预防痴呆的重要手段^[24]。房颤引起心输出量减少导致脑组织灌注不足可能是脑损害和认知功能障碍的主要机制。

3 遗传学因素

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 的等位基因的某些组合在脂代谢和动脉粥样硬化的成因中发挥不良作用。Hébert 等^[4]对加拿大 8623 名健康老年人进行为期 5 年的随访观察表明, ApoE ϵ 4 等位基因与 VD 的发病风险密切相关, 其 OR 值为 2.34。Davidson 等^[25]的研究也证实, ApoE ϵ 4 等位基因会增高 VD 风险。

4 其他可能的危险因素

4.1 饮酒

来自加拿大的一项研究显示, 是否饮酒与 VD 的发生没有相关性^[4]。近几年有研究证实, 适量饮酒对所有类型的痴呆是有益处的, 大量饮酒则是痴呆的危险因素^[26]。也有文献报道, 饮酒可以降低发生血管性痴呆的风险, 这种保护作用在 80 岁以下人群中更为显著^[22]。尽管各方报道不一致, 但总的看来大部分研究还是倾向于适量的酒精对 VD 具有保护作用这一观点。

4.2 高同型半胱氨酸

研究已普遍证实高同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是脑血管病的重要危险因素。以往的研究提示, 高 Hcy 与卒中及 VD 均有关, 且不依赖性别、年龄以及其他血管性因素, 高 Hcy 与痴呆显著相关, 是 VD 的独立危险因素^[27]。但最新文献报道, 虽然 VD 患者 Hcy 水平较对照组升高, 但其与 VD 的因果关系尚不能确定, 降低 Hcy 水平的治疗对于 VD 的益处尚需进一步研究^[28]

4.3 贫血

贫血近年来也被视为 VD 的一个独立危险因素, 谭纪萍等^[29]研究显示, VD 组和对照组贫血的发生率分别是 32.43% (36/111) 和 7.10% (11/155), 贫血使 VD 的患病风险显著增加了 5 倍。Santos 等^[30]研究也证实, 痴呆患者的贫血发生率更高, 其 OR

值为 2.00 (95%CI 1.17~3.41), 但与年龄相关。

4.4 缺乏运动

一项荟萃分析显示, 经常进行体育锻炼可以有效降低发生 VD 的风险^[31], 提示我们缺乏运动可能也是 VD 的一个独立危险因素。

4.5 抑郁

研究发现, 抑郁症患者患 VD 的相对危险性是非抑郁症老年人的 1.91 倍, 87% 的 VD 患者伴有抑郁^[32]。此外, 工作压力高、负荷重、低社会支持也可能增加 VD 的风险^[33]。

综上所述, VD 作为目前唯一可以预防的痴呆, 其发生不仅与脑卒中有关, 而且涉及血管性危险因素、社会心理等多方面因素, 各种因素共同作用导致认知损伤是发生 VD 的重要原因, 目前较为确定的危险因素为增龄、高血压、糖尿病和脑卒中, 其他的因素与 VD 的关系还有争论, 有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Zhang ZX, Zahner GE, Román GC, *et al.* Socio-demographic variation of dementia subtypes in China: methodology and results of a prevalence study in Beijing, Chengdu, Shanghai, and Xi'an[J]. *Neuroepidemiology*, 2006, 27(4): 177-187.
- [2] Román GC, Goldstein M. A population-based study of dementia in 85-year-olds[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(1): 63.
- [3] Craft S. Insulin resistance and cognitive impairment: a view through the prism of epidemiology[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(7): 1043-1044.
- [4] Hébert R, Lindsay J, Verreault R, *et al.* Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging[J]. *Stroke*, 2000, 31(7): 1487-1493.
- [5] 李 静, 周华东, 王延江, 等. 血管性痴呆危险因素的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2006, 8(3): 158-161.
- [6] 洪 震, 黄茂盛, 丁 玎. 上海部分城乡地区血管性痴呆的发病率及危险因素研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2004, 6(3): 174-177.
- [7] Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, *et al.* Poststroke dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(11): 752-759.
- [8] Sui R, Zhang L. Cerebellar dysfunction may play an important role in vascular dementia[J]. *Med Hypotheses*, 2012, 78(1): 162-165.
- [9] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, *et al.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(13): 1215-1222.
- [10] 韦仕荣. 脑血管病并发血管性痴呆相关因素分析[J]. *广西医学*, 2011, 33(2): 194-196.

- [11] Stewart R, Xue QL, Masaki K, *et al.* Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study[J]. *Hypertension*, 2009, 54(2): 233-240.
- [12] Rönnekaa E, Zethelius B, Lannfelt L, *et al.* Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(6): 460-466.
- [13] Sharp SI, Aarsland D, Day S, *et al.* Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(7): 661-669.
- [14] Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, *et al.* Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study[J]. *Neurology*, 2009, 72(20): 1727-1734.
- [15] Murthy SB, Jawaaid A, Qureshi SU, *et al.* Does diabetes mellitus alter the onset and clinical course of vascular dementia[J]? *Behav Neurol*, 2010, 23(3): 145-151.
- [16] Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, *et al.* Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study[J]. *Neurology*, 2010, 75(13): 1195-1202.
- [17] Shprakh VV, Suvorova IA. Risk factors and prediction of poststroke dementia[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2010, 110(12 Pt 2): 3-10.
- [18] Whitmer RA, Sidney S, Selby J, *et al.* Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life[J]. *Neurology*, 2005, 64(2): 277-281.
- [19] Suryadevara V, Storey SG, Aronow WS, *et al.* Association of abnormal serum lipids in elderly persons with atherosclerotic vascular disease and dementia, atherosclerotic vascular disease without dementia, dementia without atherosclerotic vascular disease, and no dementia or atherosclerotic vascular disease[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(9): 859-861.
- [20] Juan D, Zhou DH, Li J, *et al.* A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2004, 11(4): 277-282.
- [21] Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, *et al.* Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(4): 333-339.
- [22] Takahashi PY, Caldwell CR, Targonski PV. Effect of alcohol and tobacco use on vascular dementia: a matched case control study[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 685-691.
- [23] Tyas SL, White LR, Petrovitch H, *et al.* Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(4): 589-596.
- [24] Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, *et al.* Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(8): 839-845.
- [25] Davidson Y, Gibbons L, Purandare N, *et al.* Apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in vascular dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006, 22(1): 15-19.
- [26] Deng J, Zhou DH, Li J, *et al.* A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108(4): 378-383.
- [27] Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, *et al.* Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(1): 114-122.
- [28] Ho RC, Cheung MW, Fu E, *et al.* Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(7): 607-617.
- [29] 谭纪萍, 王鲁宁. 血管性痴呆的危险因素探讨[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2005, (2): 118-120.
- [30] Santos IS, Scazufca M, Lotufo PA, *et al.* Anemia and dementia among the elderly: the São Paulo Ageing & Health Study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24(1): 74-81.
- [31] Aarsland D, Sardhaee FS, Anderssen S, *et al.* Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review[J]. *Aging Ment Health*, 2010, 14(4): 386-395.
- [32] Winter Y, Korchounov A, Zhukova TV, *et al.* Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2011, 2(1): 27-32.
- [33] Andel R, Crowe M, Hahn EA, *et al.* Work-related stress may increase the risk of vascular dementia[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(1): 60-67.

(编辑: 任开环)