

· 综述 ·

老年人认知衰弱的研究进展

石小天, 马清*, 李园园

(首都医科大学附属北京友谊医院医保内科·老年医学科, 北京 100050)

【摘要】 随着人口老龄化进程不断加剧,衰弱和痴呆的老年人逐渐增多,其对老年人的临床结局产生深远影响。目前关于衰弱的研究多集中在身体方面,关于衰弱和认知、心理及社会的关系尚不完全清楚。因此,全方位多维综合评估衰弱,以采取个性化综合的干预措施,对改善老年人生活质量有重要意义。

【关键词】 老年人;衰弱;认知衰弱

【中图分类号】 R59

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.09.156

Research progress of cognitive frailty in the elderly

SHI Xiao-Tian, MA Qing*, LI Yuan-Yuan

(Department of Geriatrics, Medical and Health Care Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 As the population ages rapidly, the number of the elderly individuals with frailty and dementia also increases, which has a profound impact on their clinical outcomes. Current research on frailty is mainly focused on physical and physiological factors, and the association of frailty with cognitive, psychology, and society remains unclear. A comprehensive multidimensional and integrated assessment of frailty for individualized and integrated interventions is important to improve the quality of life of the elderly adults.

【Key words】 aged; frailty; cognitive frailty

This work was supported by the Beijing Health Care Project (Beijing19-7).

Corresponding author: MA Qing, E-mail: maqing3@163.com

随着全球老年人口的剧增及对老龄化认识的加深,关于衰弱的研究颇受关注,多项研究显示衰弱增加了老年人跌倒、失能、再住院及死亡等不良临床结局的风险,同时越来越多的研究发现衰弱是多维度的,不仅仅表现在身体衰弱,还涉及认知功能、心理、社会及环境等多方面^[1-3]。而认知障碍也会增加衰弱的发生风险,且两者共存明显增加了发生不良临床结局的风险^[4-6]。认知衰弱作为一种老年综合征,引起众多学者的关注,本文查阅相关文献旨在显示认知衰弱的流行病学及其危险因素,同时关注认知衰弱和其他维度衰弱的联系,以期多领域综合干预从而提高老年人的生活质量和改善其预后,实现健康老龄化的目标^[7]。

1 关于认知衰弱的概念

多项研究已证实衰弱对老年人的预后有重要影响,常用的衰弱评估工具,如Fried衰弱表型、FRAIL

衰弱量表、Rockwood衰弱指数及临床衰弱量表等,多集中在身体功能评估,对认知功能的评估相对较少^[8],而认知功能障碍的老年人相较于认知正常的老年人生活质量更差。与仅评估衰弱或认知功能相比,同时评估两者对不良结局的预测效能更高,这推动了认知衰弱这一研究的发展^[9]。2006年Panza等^[10]在研究血管调节因子和认知功能关系时首次提出“认知衰弱”这一概念,但并未指出具体的定义。2013年国际营养和老龄化学会(international academy on nutrition and aging, IANA)正式就认知衰弱达成共识,将其定义为身体衰弱导致的认知功能障碍,同时排除阿尔茨海默病和其他类型痴呆,其特征为同时存在身体衰弱和认知障碍,认知障碍采用临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)=0.5分^[11]。2015年Ruan等^[12]进一步完善了认知衰弱的定义,将其分为可逆性和潜在可逆性两种亚型。可逆性认知衰弱的认知损害表现为主观记忆下

收稿日期: 2021-07-08; 接受日期: 2021-10-09

基金项目: 北京市保健课题(京19-7号)

通信作者: 马清, E-mail: maqing3@163.com

降(subjective cognitive decline, SCD)、无客观的认知功能损害和(或)客观的生物标志物;而潜在可逆性的记忆损害表现为轻度认知功能障碍,即有客观认知功能受损,可逆性认知衰弱是潜在可逆性认知衰弱的前期。因为无法明确导致认知衰弱的具体原因,因此IANA将身体衰弱作为认知衰弱的前提条件,目前关于认知衰弱的特异性生物标志物仍有待研究,未来开发包括影像学在内的生物标志物对于深入研究认知衰弱是必要的^[13]。

随着对认知衰弱认识的不断加深,越来越多的学者认为认知衰弱是一个独立的衰弱维度,不以身体衰弱为前提^[14]。而目前评估衰弱的常用工具多集中在身体衰弱,衰弱综合评估工具(comprehensive frailty assessment instrument, CFAI)对身体、心理、社会及环境衰弱进行多维评估,但该量表未涉及认知功能评估。2018年De Roeck等^[11]对CFAI进行调整,将认知功能相关问题纳入该量表从而制成CFAI-Plus,研究发现CFAI-Plus并未影响CFAI对心理测量的准确性,并可更全面综合地评估衰弱,且该量表还能评估不同维度衰弱之间的联系。因此,CFAI-Plus以其快速、简单及廉价的特点有助于其在社区对老年人展开多维衰弱评估。

2 认知衰弱的流行病学

不同研究关于认知衰弱的患病率存在差异,但总体趋势是随着客观认知功能损害程度增加而增加,住院老年人较社区老年人患病率高^[15]。Shimada等^[16]对5104例日本社区老年人(平均年龄71岁)进行横断面研究,应用国家老年病学中心和老年功能评估工具对认知功能进行评估,认知衰弱的患病率为2.7%,该研究还发现认知衰弱老年人出现工具性日常生活活动能力受限的风险更高。Fougère等^[17]对英国图卢兹衰弱日间医院1620例老年人的研究发现,采用Fried衰弱表型评估身体衰弱,认知障碍定义为CDR=0.5分,认知衰弱的患病率高达26.7%,该项研究认知衰弱的患病率较高,可能与纳入人群高龄相关。国内关于认知衰弱的大样本研究较少,台湾地区一项纳入678例老年人的研究显示,其平均年龄为(73±5)岁,将运动障碍[迟缓和(或)乏力]和认知功能减退定义为认知衰弱,认知衰弱的患病率为13.3%^[18]。而另一项纳入7个城市共3202例社区老年人的研究,采用简易智力状态检查量表(the Mini Mental state Examination, MMSE)评估认知功能,衰弱、衰弱前期、认知障碍及认知衰弱的患病率分别为9.9%、33.9%、7.5%

和2.3%^[19]。

针对不同的患病人群,认知衰弱的患病率也存在差异。一项对784例腹膜透析患者[平均年龄为(49±15)岁]的前瞻性队列研究发现,中位病程30.7个月,采用临床衰弱量表评估身体衰弱,认知功能采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive assessment test, MoCA),23.9%的患者同时存在身体衰弱和认知功能障碍,但该研究仅使用MoCA评估认知功能,未与其他认知功能评估方法相结合,可能会低估患病率,透析患者因为体内毒素及代谢产物清除能力下降,钙磷代谢紊乱加速血管钙化从而影响认知功能^[20]。Jha等^[21]对晚期心力衰竭患者的研究($n=156$ 例)发现,随访12个月,应用FRAIL量表评估身体衰弱,认知功能评估采用MoCA,认知衰弱的患病率高达39.7%,该研究还发现认知衰弱对预测死亡有意义($P<0.02$)。有研究显示心血管疾病及心血管危险因素可加剧血管内皮功能紊乱及动脉粥样硬化和血管钙化,从而导致肌肉、心脏机构及神经病变,增加衰弱、认知功能下降及痴呆的发生风险^[22]。

3 认知衰弱可能的危险因素

有研究发现认知衰弱与年龄、身体衰弱程度呈正相关,同时仅在住院患者中发现认知衰弱和情绪障碍相关($P<0.05$),在社区老年人中认知衰弱和情绪障碍之间差异无明显意义^[22]。一项马来西亚关于认知衰弱的横断面研究发现^[23],纳入815例老年人[平均年龄为(68±6)岁],认知衰弱的患病率为2.2%,研究显示认知衰弱组的平均受教育年限和家庭收入、体质量指数及骨骼肌含量均低于非衰弱组($P<0.05$),且认知衰弱组的老年抑郁量表评分(geriatric depression scale-15, GDS-15)平均值高于健康组($P<0.05$),同时认知衰弱组的社会支持均值也明显较低($P<0.05$);多因素logistic回归分析显示高龄、抑郁状态、日常生活能力低下、缺乏社会支持及烟酸摄入量低与认知衰弱相关。

一项针对腹膜透析患者的研究发现,与单纯认知障碍组或无衰弱组相比,认知衰弱组的年龄更大、合并糖尿病和心血管疾病的比例更高,血清白蛋白、血磷、尿素氮水平更低(均 $P<0.05$)^[20],高龄、糖尿病、心血管疾病、营养不良与腹膜透析患者认知衰弱密切相关。有研究发现糖尿病和心血管疾病导致亚临床脑梗死及白质相关疾病的增加从而影响认知功能^[24],同时营养不良通过增加氧化应激而影响生理及认知功能^[25]。认知衰弱受多种因素的影响,了解

其可能的危险因素,以期早期识别并采取干预,从而可能改善其预后。

4 认知衰弱和其他类型衰弱的联系

由于衰弱涉及极为复杂的生理过程,为了进一步研究其机制,将衰弱分为身体衰弱、心理衰弱、社会衰弱及认知衰弱等不同的亚型。研究不同维度衰弱之间的相关性,可能为其干预提供新的靶点。

4.1 认知衰弱和身体衰弱的联系

研究显示在社区认知衰弱与身体衰弱共同出现的频率最高,约51%认知障碍的老年人出现身体衰弱,且身体衰弱的老年人认知障碍的患病率更高,在社区22%身体衰弱的老年人存在认知障碍,该研究还发现将认知功能评估加入老年综合评估,提高了衰弱对不良临床结局的预测效度^[9]。Raji等^[26]研究证实身体衰弱能够预测认知能力改变和预示发生痴呆的可能,认知障碍在一定程度上预示未来可能出现身体衰弱。一项纳入6项研究共936例社区老年人的meta分析显示(平均随访5.3年),身体衰弱的老年人出现认知障碍的风险显著增加($OR = 1.80, 95\%CI 1.11 \sim 2.92; P = 0.02$),且衰弱可能也是痴呆的危险因素^[14]。关于认知衰弱和身体衰弱之间联系的具体机制目前尚不完全清楚,有研究发现认知功能障碍会引起辅助运动黑质-纹状体改变,大脑区域的这些改变与身体衰弱如步速、体质量减轻相关,身体衰弱机制如运动功能改变、新陈代谢、疲劳等同时和中枢神经系统改变相关,另外,氧化应激和端粒酶活性的缺失也是导致认知衰弱和身体衰弱的可能机制^[27,28]。

4.2 认知衰弱和心理衰弱的关系

心理衰弱包括抑郁症状、情绪障碍、情感孤独及消极悲伤情绪等,研究发现认知衰弱和心理衰弱之间明显相关,尤其是情绪障碍和认知衰弱呈正相关;抑郁症增加客观认知功能受损风险,尤其是在精神运动速度、执行功能、记忆功能及整体认知功能方面^[29]。Zlatar等^[30]横断面研究发现,主观认知功能下降和抑郁相关,潜在可逆认知衰弱和抑郁相结合可能是痴呆的先兆。孤独感作为心理衰弱的组成部分,研究发现在客观认知功能相对较好的老年人,孤独感和认知衰弱显著相关,而在认知障碍严重的老年人这种相关性明显减弱,原因可能是随着认知功能的下降,孤独感作为一种自我感知能力也随之下降^[31]。不论是主观认知功能下降还是客观认知功能障碍,认知衰弱均和心理衰弱密切相关,因此对认知衰弱的老年人应

进行情绪评估,对存在情绪障碍的老年人也应尽早完成认知衰弱的筛查。

4.3 认知衰弱和社会衰弱的联系

社会衰弱指缺乏社会支持或情感上有价值的社会联系,包括社交孤独和缺乏社会支持网络^[32]。研究发现社会支持和认知衰弱显著相关,社会衰弱增加了认知衰弱的发生风险,社会支持调查表得分每下降1分,出现认知衰弱的风险增加2%^[23]。一项针对1697例老年人(≥ 60 岁)的前瞻性队列研究发现,随访8年,采用社会衰弱量表评估社会衰弱情况,MMSE评估认知功能,社会衰弱的患病率为7.7%;社会衰弱和身体功能、认知障碍密切相关,和拥有广泛的社交网络的人相比,缺乏社会关系的人客观认知功能下降的风险更大,社会网络的支持可减缓认知功能下降;该研究还发现社会衰弱可以预测死亡,关于社会衰弱和认知衰弱之间的联系,可能是因为社交网络对精神刺激和认知功能储备的维持和增强有重要意义^[33]。

综上,老年人群随着认知功能的下降,认知衰弱的发生风险增加,并增加失能、痴呆及死亡等不良健康结局风险,同时认知衰弱常伴随一种或多种其他类型的衰弱,其与身体衰弱和社会心理衰弱密切相关。在老年人综合评估中,应进行多维度评估衰弱,明确不同维度衰弱之间的联系,从而采取多模式干预,可能会有效降低老年人出现不良临床结局的风险,提高生活质量,减轻医疗负担。

【参考文献】

- [1] De Roecck EE, Dury S, De Witte N, *et al.* CFAI-plus: adding cognitive frailty as a new domain to the comprehensive frailty assessment instrument[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(7): 941-947. DOI: 10.1002/gps.4875.
- [2] Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, *et al.* Towards an integral conceptual model of frailty[J]. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14(3): 175-181. DOI: 10.1007/s12603-010-0045-6.
- [3] Morley JE, Vellas B, Abellan Van Kan G, *et al.* Frailty consensus: a call to action[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(6): 392-397. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
- [4] Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, *et al.* Cognitive frailty and adverse health outcomes: findings from the Singapore longitudinal ageing studies (SLAS)[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(3): 252-258. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.015.
- [5] Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment — a review of the evidence and causal mechanisms[J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(4): 840-851. DOI: 10.1016/j.arr.2013.06.004.
- [6] Studenski S, Perera S, Patel K, *et al.* Gait speed and survival in older adults[J]. *JAMA*, 2011, 305(1): 50-58. DOI: 10.1001/jama.2010.1923.

- [7] 郝秋奎,李峻,董碧蓉,等. 老年患者衰弱评估与干预中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.03.007.
Hao QK, Li J, Dong BR, *et al.* Chinese experts consensus on assessment and intervention for elderly patients with frailty[J]. Chin J Geriatr, 2017, 36(3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.03.007.
- [8] Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review[J]. Eur J Intern Med, 2016, 31: 3-10. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.03.007.
- [9] Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, *et al.* Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(3): 453-461. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02136.x.
- [10] Panza F, D Intronzo A, Colacicco AM, *et al.* Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors[J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(7): 933-940. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.008.
- [11] Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, *et al.* Cognitive frailty: rationale and definition from an (I. A. N. A. /I. A. G. G.) international consensus group[J]. J Nutr Health Aging, 2013, 17(9): 726-734. DOI: 10.1007/s12603-013-0367-2.
- [12] Ruan Q, Yu Z, Chen M, *et al.* Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency[J]. Ageing Res Rev, 2015, 20: 1-10. DOI: 10.1016/j.arr.2014.12.004.
- [13] Canevelli M, Cesari M. Cognitive frailty: what is still missing? [J]. J Nutr Health Aging, 2015, 19(3): 273-275. DOI: 10.1007/s12603-015-0464-5.
- [14] Borges MK, Canevelli M, Cesari M, *et al.* Frailty as a predictor of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6: 26. DOI: 10.3389/fmed.2019.00026.
- [15] Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, *et al.* Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: a mini review[J]. Ageing Res Rev, 2018, 44: 1-7. DOI: 10.1016/j.arr.2018.03.002.
- [16] Shimada H, Makizako H, Doi T, *et al.* Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people[J]. J Am Med Dir Assoc, 2013, 14(7): 518-524. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.010.
- [17] Fougère B, Dumas M, Lilamand M, *et al.* RETRACTED: association between frailty and cognitive impairment: cross-sectional data from Toulouse frailty day hospital[J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18(11): 990-991. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.06.024.
- [18] Liu L, Chen C, Lee W, *et al.* Cognitive frailty and its association with all-cause mortality among community-dwelling older adults in Taiwan: results from I-Lan Longitudinal Aging study[J]. Rejuvenation Res, 2018, 21(6): 510-517. DOI: 10.1089/rej.2017.2038.
- [19] Ma L, Zhang L, Sun F, *et al.* Cognitive function in prefrail and frail community-dwelling older adults in China[J]. BMC Geriatr, 2019, 19(1): 53. DOI: 10.1186/s12877-019-1056-8.
- [20] Yi C, Lin J, Cao P, *et al.* Prevalence and prognosis of coexisting frailty and cognitive impairment in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17305. DOI: 10.1038/s41598-018-35548-4.
- [21] Jha SR, Hannu MK, Gore K, *et al.* Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(9): 1092-1100. DOI: 10.1016/j.healun.2016.04.008.
- [22] De Roeck EE, van der Vorst A, Engelborghs S, *et al.* Exploring cognitive frailty: prevalence and associations with other frailty domains in older people with different degrees of cognitive impairment[J]. Gerontology, 2020, 66(1): 55-64. DOI: 10.1159/000501168.
- [23] Malek RN, Shahar S, Rajab NF, *et al.* Cognitive frailty among Malaysian older adults: baseline findings from the LRGS TUA cohort study[J]. Clin Interv Aging, 2019, 14: 1343-1352. DOI: 10.2147/CIA.S211027.
- [24] Weiner DE, Scott TM, Giang LM, *et al.* Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(5): 773-781. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.03.034.
- [25] Mulero J, Zafrilla P, Martinez-Cacha A. Oxidative stress, frailty and cognitive decline[J]. J Nutr Health Aging, 2011, 15(9): 756-760. DOI: 10.1007/s12603-011-0130-5.
- [26] Raji MA, Al Snih S, Ostir GV, *et al.* Cognitive status and future risk of frailty in older Mexican Americans[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65A(11): 1228-1234. DOI: 10.1093/gerona/qlq121.
- [27] Roberts RO, Boardman LA, Cha RH, *et al.* Short and long telomeres increase risk of amnesic mild cognitive impairment[J]. Mech Ageing Dev, 2014, 141-142: 64-69. DOI: 10.1016/j.mad.2014.10.002.
- [28] Ahmed W, Lingner J. Impact of oxidative stress on telomere biology[J]. Differentiation, 2018, 99: 21-27. DOI: 10.1016/j.diff.2017.12.002.
- [29] Seo EH, Kim H, Choi KY, *et al.* Association of subjective memory complaint and depressive symptoms with objective cognitive functions in prodromal Alzheimer's disease including pre-mild cognitive impairment[J]. J Affect Disord, 2017, 217: 24-28. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.062.
- [30] Zlatar ZZ, Muniz M, Galasko D, *et al.* Subjective cognitive decline correlates with depression symptoms and not with concurrent objective cognition in a clinic-based sample of older adults[J]. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2018, 73(7): 1198-1202. DOI: 10.1093/geronb/gbw207.
- [31] Holmen K, Ericsson K, Winblad B. Social and emotional loneliness among non-demented and demented elderly people[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2000, 31(3): 177-192. DOI: 10.1016/s0167-4943(00)00070-4.
- [32] Bunt S, Steverink N, Olthoff J, *et al.* Social frailty in older adults: a scoping review[J]. Eur J Ageing, 2017, 14(3): 323-334. DOI: 10.1007/s10433-017-0414-7.
- [33] Ma L, Sun F, Tang Z. Social frailty is associated with physical functioning, cognition, and depression, and predicts mortality[J]. J Nutr Health Aging, 2018, 22(8): 989-995. DOI: 10.1007/s12603-018-1054-0.