

上海松江区佘山镇老年人代谢综合征和轻度认知障碍关系的病例对照研究

摘要

目的: 调查代谢综合征及其单独组分或各组分进行组合后与老年人轻度认知障碍患病风险的关系。

方法: 在松江区佘山镇社区 65 岁及以上老年人中开展现场流行病学调查, 使用中文版简易精神状态量表筛查轻度认知障碍对象。应用二分类条件 logistic 回归模型进行代谢综合征及其单独或组合组分和轻度认知障碍患病风险的关联性分析, 并在模型中调整混杂因素包括性别、受教育程度、现时吸烟、现时饮酒、体力活动现状。

结果: 研究最终纳入 379 位轻度认知障碍对象和 379 位与其性别、年龄相匹配的健康对照。在单因素分析中, 与健康对照组相比, MCI 对象更可能有较低的 C-MMSE 评分, 较重的体重, 较大的腰围和臀围, 较高的舒张压、BMI、中心性肥胖指数、血清糖化血红蛋白、甘油三酯、胆固醇、尿酸、丙氨酸氨基转移酶且每天花费的体力活动时间较短。经过多因素调整后, 代谢综合征显著与 MCI 患病风险增加相关 (OR=2.277; 95% CI: 1.086-4.773)。在 MetS 的组分中, 中心性肥胖 (OR=2.101; 95% CI: 1.224-3.608) 和高血压 (OR=2.075; 95% CI: 1.170-3.678) 分别和 MCI 患病风险增高显著相关; 而这两个组分组合后, 关联性更强 (OR=2.459; 95% CI: 1.360-4.447)。

结论: 代谢综合征及其组分, 尤其是中心性肥胖和高血压, 与 MCI 的患病风险增高显著相关。

关键字: 代谢综合征, 轻度认知障碍, 病例-对照研究, 中心性肥胖, 高血压

METABOLIC SYNDROME AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A CASE-CONTROL STUDY AMONG ELDERLY IN SHESHAN TOWN, SONGJIANG DISTRICT, SHANGHAI

ABSTRACT

Objectives: To investigate the relationship between metabolic syndrome (MetS), with its individual or combined components, and mild cognitive impairment (MCI) among elderly.

Methods: A case-control study was conducted among the elderly aged 65 years and over in a community located in the southwestern suburb of Shanghai, China. The Chinese version of Mini-Mental Status Examination (C-MMSE) was used to screen subjects with MCI. Associations of MetS with its individual or combined components and MCI were analyzed using conditional regression analyses with or without adjustment for gender, education, current smoking, current drinking, and physical activities.

Results: There were 379 subjects with MCI and 379 sex- and age-matched healthy controls in the study. Compared with healthy controls in univariate analyses, subjects with MCI were more likely to have less time spent on physical activity per day, lower C-MMSE score, heavier weight, larger waistline and hipline, higher diastolic blood pressure, higher BMI, higher abdominal obesity index, higher serum glycated hemoglobin, higher serum triglycerides, higher serum cholesterol, higher serum uric acid, and higher serum alanine aminotransferase. After multivariable adjustment, MetS was significantly associated with an increased risk of MCI (OR=2.277; 95% CI: 1.086-4.773). Among MetS components, abdominal obesity (OR=2.101; 95% CI: 1.224-3.608) and hypertension (OR=2.075; 95% CI: 1.170-3.678) showed a significant association with MCI, respectively; while these two components were combined, the association was stronger (OR=2.459; 95% CI: 1.360-4.447).

Conclusions: MetS and its components, particularly abdominal obesity and hypertension, were found to be significantly associated with the risk of MCI.

Key words: metabolic syndrome, mild cognitive impairment, case-control study, abdominal obesity, hypertension

目 录

第一章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.1.1 人口老龄化和认知功能障碍.....	1
1.1.2 认知功能障碍和痴呆.....	1
1.2.3 轻度认知障碍和代谢综合征.....	2
第二章 材料与方法.....	4
2.1 研究对象.....	4
2.2 调查者.....	4
2.3 调查内容.....	4
2.4 研究设计.....	4
2.5 MCI 对象及对照.....	5
2.6 代谢综合征的诊断.....	6
2.7 调查变量.....	6
2.7.1 问卷内容.....	6
2.7.2 评估指标.....	6
2.8 统计分析.....	6
第三章 结果.....	8
3.1 研究人群和人口状况.....	7
3.2 MetS 相关危险因素.....	7
3.3 MetS 及其组分.....	8
第四章 讨论.....	13
第五章 结论.....	15
参考文献.....	16
附录.....	21
致谢.....	26

第一章 绪论

1.1 引言

1.1.1 人口老龄化和认知功能障碍

“人口老龄化”首次在 1956 年的联合国《人口老化及其社会经济后果》报告书中被正式提出，此后引起全球的广泛重视，尤其是在西方发达国家。

联合国国际人口学会编著的《人口学词典》对人口老龄化的定义是：一个国家或地区 60 岁以上老年人口数超过人口总数的 10%，或 65 岁以上老年人口数超过人口总数的 7%，就称其为老龄化国家或地区。

我国于 1999 年进入老龄化，目前老龄化速度居全球首位^[1]。截至 2011 年末，中国 65 岁及以上老年人已达 1.23 亿，人口老龄化率达到 9.13%，超过欧洲老龄人口总和，成为当前老年人口规模最大的国家^[2]，而同期全国 65 岁及以上老年人口抚养比（每 100 名劳动年龄人口负担的老年人数）为 13.08%。预计到 2030 年，中国 60 岁及以上人口老龄化率将达到 25%，而 65 岁及以上人口老龄化率将达到 14%，未来 20~40 年将成为中国人口老龄化的高峰阶段^[3]。第六次人口普查统计数据显示，中国大陆人口中 60 岁及以上人口达到 1.78 亿，占总人口的 13.26%，比第五次人口普查上升了 3.36 个百分点。而至 2014 年年底，中国 60 岁及以上人口接近 2.12 亿，占总人口的比重进一步上升到 15.5%。随着生活水平的提高与医疗技术的改善，中国人的预期寿命也迅速上升，2010 年已达到 74.83 岁，这进一步加深了人口老龄化程度与养老压力。

老龄化水平的飞速提升也促进了诸如恶性肿瘤、心脑血管疾病等慢性病患者率的提高，其中也包括认知功能障碍。

认知功能障碍，泛指多种原因导致的各种程度的认知功能损害，又被称为认知功能衰退、认知功能缺损或认知残疾^[4]。认知功能障碍的显著特点是记忆力或其他认知功能逐渐下降，可导致患者最终丧失独立生活能力^[5]。低认知功能水平者死亡的危险高于高功能水平者 0.85 至 1.7 倍^[6]。认知功能障碍已成为我国导致老年人残疾以及独立生活能力丧失的主要原因，也是经济负担和护理压力的主要来源之一^[7]。

1.1.2 认知功能障碍和痴呆

认知功能障碍（cognitive impairment, CI）可分为痴呆早期以及痴呆。

其中，痴呆中常见的有三个亚型：阿尔茨海默病、血管性痴呆以及其他类型痴呆。随着世界上老年人口数量和比例的迅速增加，预计下一个 20 年，痴呆的患病率将会增加 400%^[8]，老年痴呆症已构成了全球老龄化社会的一大主要健康负担^[9]，而阿尔茨海默病是最常见的痴呆症类型^[10]，约占全部痴呆病例的 50%-75%。

阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease, AD）是一种不可逆的原发神经退行性脑病，临床表现为记忆、思维、分析判断、视觉空间辨认、情绪等神经精神症状及生活能力进行性减退等行为障碍，是老龄化社会最常见的老年病之一。AD 患者早期表现为健忘，近事遗忘，言语迟钝，进而表现为定向力改变、记忆力减退、智力下降、性格改变，最后发展为智能完全丧失、情绪动力反应缺乏，几乎处于卧床状态，不能谈话及进食，伴有大小便失禁、四肢挛缩等^[11]。

血管性痴呆（vascular dementia, VaD）占全部痴呆病例的 37.5%^[12]，是指一组由缺血性或出血性脑血管疾病引起的脑功能损害所致的痴呆，VaD 具有明确的致病因素，是目前唯一

可预防的痴呆类型。

在所有痴呆病例中,除去AD及VaD,余下的痴呆病例约占全部痴呆病例的7.5%,被称为其他类型痴呆^[13]。其他类型痴呆中常见的一个种类是混合性痴呆。当前混合性痴呆是指成人获得性、进展性认知损害中的一种双重状态,即血管性损伤导致的认知损害与AD联合存在^[14]。

关于认知功能障碍的病因,目前尚无明确定论。

高龄是认知功能障碍的经典危险因素,在老龄人口中认知功能障碍的患病率更高,认知功能障碍患者平均年龄高于认知功能正常者^[15]。AD的患病率随年龄增加而升高,平均每增加5.1岁,痴呆患病率就翻一番^[16],这是因为随着年龄增加,脑组织神经纤维缠结和老年斑会增加,这些损害超过了一定的“阈值”水平时就会发生AD。

有文献显示低教育水平也是认知功能障碍的危险因素,不足6年学校教育者患AD的危险性是受10年以上教育者的4倍^[17],多一年的学校教育大约可降低AD发生率的17%^[18]。在VaD患者中,受教育程度较高者其简易智能量表得分较高,且高文化程度能延缓VaD患者认知功能的减退过程^[19]。

女性也被认为可能面临更高的认知功能障碍患病风险,Li Liu^[20]等人的研究显示女性患AD的风险是男性的2.82倍。各类脑血管相关因素也会增加认知功能障碍的患病风险。脑血管病变患者的AD发病率较无相应病史者高9倍,至少1/3的AD患者具有明显的脑血管病理改变^[21]。脑血管因素还是VaD明确的致病因素,具有脑卒中史者患VaD的风险是普通人的5.4倍^[22],高血压患者VaD的发病率是正常人的2倍^[23]。多项前瞻性研究显示,中年肥胖会增加痴呆的患病风险^[24, 25]。多项研究显示II型糖尿病会增加痴呆的患病风险,对VaD的影响比对AD更高^[26]。有回顾性研究表明服用他汀类药物或其他降脂药的患者痴呆发生率下降60%~70%,故有学者认为高脂血症也是痴呆的危险因素^[27]。此外,心肌梗死、心房颤动和充血性心力衰竭等心脏疾病被认为是AD的明确危险因素^[28]。

1.2.3 轻度认知障碍和代谢综合征

当前对于AD的治疗仅限于改善症状,尤其到中晚期已无有效的治疗手段,所以AD是严重危害老年人健康的公共卫生和社会问题^[29]。

如果能够早期干预治疗,就有可能延缓甚至逆转病情的发展,所以最好的策略是研究具有痴呆危险,预测有相当比例转化为AD的人群,即轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)人群。

MCI向AD的年转化率为10%~15%,远高于普通人群的1%~2%^[30]。

MCI作为公认的AD的早期阶段,是正常老化过程和早期AD之间的一种中间过渡状态,近年来,词组“前老年痴呆综合征”定义了已发表的文献中所有与年龄有关的认知功能方面的缺陷,包括了基于正态模型的轻度认知功能障碍阶段和根据病理状况诊断为预测性或早期的痴呆状态^[31],其中,最广泛用于指代AD早期临床症状阶段的是词组“轻度认知障碍”,其指的是非痴呆的老年人没有明显的功能障碍、伴有不能被任何公认的医学或精神病学解释的轻度记忆和认知障碍的状态^[31-34]。

代谢综合征(Metabolic Syndrome, MetS),是一种临床症候群,综合了一组与代谢紊乱和血管病变相关的危险因素,包括中心性肥胖(或称腹型肥胖)、血糖异常、血压升高、血脂异常^[35]。

随着人口老龄化,以及过度饮食和久坐等不良生活方式的影响,在全球范围内MetS患病率不断上升^[36-38]。最近发表的基于35项中英文研究,最终纳入226,253名15岁及以上中国对象的Meta分析显示,MetS患病率随年龄增长而升高,60岁及以上人群高达32.4%,郊区居民患病风险明显高于城市居民,高血压和中心性肥胖分别为男性和女性中MetS患病率最高的组分^[39]。

MetS不但影响心血管，同时也是脑血管病的重要危险因素。目前有研究表明MetS中的某些组分如高血压、糖尿病、脂代谢紊乱等与痴呆和认知缺损的发生危险性密切相关^[40]。MetS与认知功能障碍的相关关系已得到大量流行病学资料和基础研究证实，有研究发现MetS病人使AD发生风险增加1.5-2.5倍。临床研究指出，MetS高龄患者更容易出现不同程度认知功能减退^[41]。

一些MetS的单独组分被认为与患痴呆和MCI风险增高相关^[42-48]。

然而，很少有研究将MetS的单独组分作为一个整体进行研究^[48]。此外，虽然一些研究调查了MetS和MCI之间的联系，有限的结果却并不能得出任何可靠的结论；而且有关MetS在MCI发病中的可能作用的研究存在相互矛盾的结果^[40, 49-53]。

最近的一项研究发现，MetS及其组分的数量增多与发生轻度认知障碍的风险增高相关（临床确诊的痴呆或MCI或未经临床确诊的认知功能障碍均是）^[54]。

此外，一项研究表明，MetS和认知衰退加速的关联在85岁以后消失^[55]。一些研究者认为，由于炎症是认知障碍病理生理学的重要组成部分，应该被作为一个组成成分加入MetS的定义^[56]。最近，意大利纵向老龄化研究（ILSA）报道，经过3.5年的随访，在没有认知损伤的情况下，伴或不伴有MetS的个体间发生MCI的总体风险没有显著差异^[57]。

所以本研究在上海市松江区佘山镇 65 岁及以上老年人中开展现场流行病学调查，获取基线资料后通过病例对照研究设计调查患有 MetS、MetS 中的单一组分，如高血压、血脂异常、血糖异常、中心性肥胖或各组分进行组合后与轻度认知障碍患病风险的关系。

同时，为了探索老年患者轻度认知障碍的危险因素及可能的预测指标，从而为痴呆的早期干预及治疗提供理论依据，MetS 的其他相关危险因素，如身体质量指数也被纳入到本研究中。

第二章 材料与方法

2.1 研究对象

本研究的流行病学数据从 2013 年进行的现场流调中获得。研究纳入的对象均为具有当地常住户口的长期居住在中国上海西南部郊区的松江区佘山镇的年龄 65 周岁及以上的当地居民。上海市松江区佘山镇共 15 个行政区，其中 12 个行政区纳入我们的调查范围。调查对象于佘山镇当地的卫生服务中心接受调查，保证整个调查过程都处于安静、独立的房间内，调查前让所有调查对象签署知情同意书，对于文盲或严重精神错乱的对象，由其法定监护人签署知情同意书。

2.2 调查者

调查者为当地医生，事先经过统一培训，明确数据采集的注意事项和测量标准，采用事先准备好的问卷和测量工具面对面对调查对象进行数据收集，由专人进行现场质控。

2.3 调查内容

收集的信息主要分为三个部分：基线信息、体检和生物样本信息、认知功能障碍及痴呆筛查。

基线信息主要通过问卷方式收集，包括人口学资料（性别、年龄、受教育程度、职业、婚姻状况等），生活习惯（吸烟、饮酒、饮水、饮食习惯等），病史（病毒感染、脑外伤、帕金森病史等）。体检和生物样本信息的收集在佘山镇当地的卫生服务中心完成，主要包括身高、体重、腰臀围、B 超、血液生化检查等，检查结果会及时反馈给受试对象。受试对象通过完成中文版简易智能状态检查量表（详见 2.5）进行认知功能障碍及痴呆筛查，筛查结果为认知功能障碍者则由神经内科医生进一步进行痴呆的诊断。

2.4 研究设计

1: 1 个体匹配的病例对照研究。从现场流调中获得病例和对照，匹配条件为相同社区、性别相同、年龄相差 ± 3 岁。设定 $\alpha=0.05$ （双侧）， $\beta=0.1$ ，对照组的暴露比例^[39]为 $P_0=0.3$ ，估计的 $RR=1.6$ ^[40]，并考虑到 10% 的失访率，样本量计算公式如下：

$$\begin{aligned} p_1 &= p_0 * RR / [1 + p_0 * (RR - 1)] \\ p &= OR / (1 + OR) \approx RR / (1 + RR) \\ q_1 &= 1 - p_1 \\ q_0 &= 1 - p_0 \\ m &= [z_{\alpha}/2 + z_{\beta} * \sqrt{p(1-p)}]^2 / (p - \frac{1}{2})^2 \\ M &\approx m / (p_0 * q_1 + p_1 * q_0) \end{aligned}$$

由样本量计算软件 ncss pass 11.0 计算得 $M=327$ ，故本研究需要 327 对病例与对照。 $N=327*2/0.3*1.1=2398$ ，至少需要调查 2398 人才能获得 327 对病例与对照。

2.5 MCI 对象及对照

本研究采用 Katzman^[58]等在 1988 年改良的中文版简易智能状态检查(Chinese version of mini-mental state examination, C-MMSE)量表(附录 1)对研究对象进行认知功能障碍的筛检, C-MMSE 量表内包括 30 个内容, 分别对时间定向、地点定向、即刻记忆、计算能力、短时记忆、物体命名、语言复述、阅读理解、语言理解、语言表达、看图描画十一个项目进行检测。十一个项目包含内容见表 2-1。

表2-1 C-MMSE量表各个项目包含内容

项目	包含内容
时间定向(5)	年份, 季节, 几号, 星期几, 月份
地点定向(5)	省(市), 县(区), 乡镇(街道), 几楼, 地点
即刻记忆(3)	复述: 皮球, 国旗, 树木
计算能力(5)	从 100 连续减 7
短时记忆(3)	回忆: 皮球, 国旗, 树木
物体命名(2)	手表, 铅笔
语言复述(1)	“吃葡萄吐葡萄皮”
阅读理解(1)	读出并按照规定按卡片闭眼睛
语言理解(3)	按照指令做“用右手拿纸, 将纸对折, 放在大腿上”
语言表达(1)	说一句完整的句子
看图描画(1)	相交的五边形

注: 括号内数字表示该项目最大分值

每个项目正确完成得 1 分, 错误得 0 分, 最高总计得分为 30 分。整个测试历经 15-20 分钟。由于 C-MMSE 的分值与受试者的受教育程度有密切关联^[59], 故使用 C-MMSE 量表进行认知功能筛查需经过受教育程度的校正, 校正值如表 2-2:

表2-2 C-MMSE经受教育程度校正值

受教育程度	受教育年限	C-MMSE 分值
文盲	<1 年	≤17
小学文化	1-6 年	≤20
中学及以上文化	>6 年	≤24

C-MMSE 分值低于以上分值者则被判定患有认知功能障碍, 接受进一步的检查以确定是否患有痴呆。

痴呆的诊断由有经验的神经科医师参照精神疾病诊断与统计手册第 4 修订版(the diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition, text revision. DSM-IV-TR)^[37]对判定患有认知功能障碍的受试者实行进一步检查, 检查项目包括:

- (1)详细的病史询问, 必要时由家属或其他知情者提供相关信息;
- (2)神经科检查;

(3)其他测试量表, 如日常生活能力量表(activities of daily living assessment, ADL)、Hachinski 缺血指数量表(Hachinski Inchemic Score, HIS)、中文版康内尔痴呆抑郁量表(the Chinese version of the Cornell scale for depression in dementia, CSDD)、临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)(附录 2, 3, 4, 5)。

获得以上信息后由神经内科医生综合判断受试者是否为痴呆, 未达到痴呆标准的认知功能障碍患者即为轻度认知障碍对象。

对照组与 MCI 对象居住在相同社区、性别相同, 年龄相差正负三岁进行匹配。排除标准为有既往或新近感染、患有恶性疾病如肿瘤或其他严重疾病、使用糖皮质激素或免疫抑制剂。

2.6 代谢综合征的诊断

代谢综合征根据由美国心脏联合会/心肺和血液研究所提出的 2005 年修订的第三版全美胆固醇教育计划成人治疗小组(NCEP-ATP-III)标准诊断,同时有以下三种或三种以上组成的综合疾病被诊断为代谢综合征:

- (1)中心性肥胖:亚洲男性腰围 ≥ 90 厘米或亚洲女性腰围 ≥ 80 厘米;
- (2)甘油三酯 ≥ 150 mg/dl (≥ 1.7 mmol/L)或接受特定的药物治疗;
- (3)收缩压/舒张压 $\geq 130/85$ mmHg 或接受药物治疗;
- (4)空腹血糖 ≥ 100 mg/dl (≥ 5.6 mmol/L)或既往确诊过。

2.7 调查变量

2.7.1 问卷内容

- (1)人口学变量:年龄、性别、受教育程度(<1 年,1-6 年,>6 年)
- (2)日常生活变量(基于受试者的自我报告):吸烟(现时吸烟者与非吸烟者);饮酒(现时饮酒者与非饮酒者);体育活动(>60 分钟每天, >30 分钟每天, >15 分钟每天, ≤ 15 分钟每天);是否确诊患有糖尿病,高血压,高血脂,或服用相关药物;

2.7.2 评估指标

所有受试者的血清生化指标均使用罗氏生化血清免疫自动检测模块 Cobas 6000 测定。受试者空腹一夜后采集血液,采集获得的血液离心 3000 转 10 分钟后得到血清,储存在 -80°C 冰箱中。所有血清样本的生化分析均在卫生服务中心的附属实验室中完成。人体测量由受过训练的人员完成。

(1)物理指标:身高、体重(电子称:RGZ-120)、腰围、臀围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、身体质量指数($\text{BMI}=\text{体重}/\text{身高}^2, \text{kg}/\text{m}^2$)、中心性肥胖指数(abdominal obesity index, AOI=腰围/臀围,亚洲男人 >0.9 或亚洲女性 >0.85 为中心性肥胖)

(2)血清生化指标:血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、白蛋白、球蛋白、总蛋白、肌酐、尿酸、尿素、总胆红素、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)

2.8 统计分析

核查和修正所有调查表,补充遗漏的数据,剔除数据不完善的表格,保证资料尽可能完善及高质量。所有研究对象的基线数据和体检信息通过 Epidata3.0 统一录入计算机,以便进一步分析。所有数据通过 SPSS 数据分析软件 21.0 版本进行统计分析。病例组和对照组的分布特征用均数($\pm$ 标准差)或中位数以及百分位数(P25~P75)描述。两组间的差异比较根据分布类型分别采取相应方法,正态分布的连续性变量进行 Student's t test 检验,非正态分布变量或等级变量进行 Wilcoxon 符号秩检验。卡方检验(McNemar-Bowker 检验)用于比较分类变量。

我们应用二分类条件 logistic 回归模型分析了代谢综合征,其单独或组合组分与轻度认知障碍患病风险的联系:将轻度认知障碍作为因变量,代谢综合征、单独或组合组分及其组分的数量等作为自变量。联系的强度用优势比(odds ratio, OR)及其 95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)来衡量。为探索代谢综合征相关危险因素的影响,连续性变量以四分位数分层,将最低四分位数作为参照组,计算每一层的 OR 值。

未经调整的模型首先纳入代谢综合征,之后调整模型调整了年龄、受教育程度、现时吸烟、现时饮酒和体力活动现状。所有 P 值均是基于双侧检验,显著性水平为 0.05。

第三章 结果

3.1 研究人群和人口状况

经 C-MMSE 量表筛查后，共计 4399 位年龄为 65 岁及以上的合格受试者中有 516 位根据分数线划分标准被诊断为 MCI。排除了由于拒绝抽血或无法完成问卷导致的体格检查及实验室检查的信息不完整的对象后，最终在目前的研究中纳入了 379 位 MCI 对象和 379 位健康对照。排除的和纳入的 MCI 对象之间年龄差异为(78.64±5.84 岁 vs. 76.19±5.60 岁， $P=0.01$)，男性占比差异为(28.5% vs. 26.4%， $P=0.67$)。MCI 组(76.19±5.60 岁)和对照组(75.87±5.63 岁)之间平均年龄无统计学差异($P=0.89$)，且男性占比均为 26.40% (表 3-1)。

表3-1 MCI组和对照组的人口学资料及体格检查指标的比较

变量	MCI 组 (n=379)	对照组 (n=379)	P-值
年龄 (岁)	76.19±5.60	75.87±5.63	0.890
男性占比 (%)	100 (26.40)	100 (26.40)	-
受教育程度 (%)			
文盲 (<1 年)	299 (78.90)	272 (71.80)	
小学文化 (1-6 年)	58 (15.30)	88 (23.20)	0.086
中学及以上文化 (>6 年)	22 (5.80)	19 (5.00)	
目前吸烟 (%)	33 (8.70)	29 (7.70)	0.704
目前饮酒 (%)	26 (6.90)	21 (5.50)	0.560
体力活动现状 (%)			
>60 分钟每天	30 (7.90)	27 (7.10)	
>30 分钟每天	61 (16.10)	101 (26.60)	0.022
>15 分钟每天	37 (9.80)	30 (7.90)	
≤15 分钟每天	251 (66.20)	221 (58.30)	
C-MMSE 分值	17 (16-19)	23 (20-25)	0.015
体重 (kg)	54±9.99	49±7.04	<0.0001
腰围 (cm)	82.11±10.68	76.96±8.93	<0.0001
臀围 (cm)	93.71±7.81	90.52±7.52	<0.0001
收缩压 (mmHg)	138 (124-150)	130 (120-140)	0.362
舒张压 (mmHg)	80 (76-86)	78 (70-82)	0.005
身高质量指数 (kg/m ²)	23.55±3.73	20.84±2.51	<0.0001
中心性肥胖指数	0.89±0.08	0.85±0.06	0.01

3.2 MetS 相关危险因素

单因素分析结果显示，与对照组相比，MCI 组更可能有较少的每日体力活动，较低的 C-MMSE 分值，较重的体重，较大的腰围和臀围，较高的 SBP、BMI、AOI、血清糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、尿酸和丙氨酸氨基转移酶(见表 3-1 和表 3-2)。

表3-2 MCI组和对照组之间血清生化指标的比较

变量	MCI 组 (n=379)	对照组 (n=379)	P-值
血糖 (mmol/L)	4.28 (3.97-4.92)	4.18 (3.86-4.66)	0.260
糖化血红蛋白 (%)	5.91 (5.50-5.80)	5.74 (5.40-5.70)	0.027
甘油三酯 (mmol/L)	1.17 (0.87-1.59)	1.06 (0.84-1.38)	0.009
总胆固醇 (mmol/L)	5.13 (4.36-5.92)	4.96 (4.33-5.65)	0.005
白蛋白 (g/L)	46.58±3.06	46.97±2.89	0.056
球蛋白 (g/L)	27.37±4.75	27.02±4.30	0.289
白球比	1.71 (1.53-1.92)	1.76 (1.57-1.96)	0.067
总蛋白 (g/L)	73.95±5.29	73.99±4.54	0.90
肌酐 (μmol/L)	71 (62-84)	70 (61-83)	0.955
尿酸 (μmol/L)	296.50 (247.80-352.50)	277.50 (232.80-338.00)	0.007
尿素 (μmol/L)	5.70 (4.60-6.90)	5.50 (4.40-6.60)	0.87
总胆红素 (μmol/L)	10.9 (8.70-14.80)	11.2 (8.50-14.70)	0.53
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	16 (13-21)	15 (12-19)	0.002

多因素分析结果显示, 未调整的模型中, 与 MCI 患病风险(OR)增高相关的体格指标包括位于第一或者第二高四分位数的臀围、DBP、BMI、AOI, 最高四分位数的体重、SBP 及较大的腰围, 调整了混杂因素后, 所有等级的血压和第二高四分位数的腰围的 OR 值不再具有统计学意义, 而其他指标无统计学意义改变(见表 3-3)。

混杂因素调整前后, 与 MCI 患病风险增高均相关的血清生物学指标有最高四分位数的尿酸、ALT; 与 MCI 患病风险降低均相关的指标有最高四分位数的白球比(表 3-4)。

3.3 MetS 及其组分

二分类条件 logistic 回归模型结果显示, 混杂因素调整前, MetS 与 MCI 患病风险增高显著相关(OR=3.250; 95% CI: 1.905-5.209), 经年龄、受教育程度、现时吸烟、现时饮酒及体力活动现状因素调整后, OR 值轻微降低, 仍有统计学意义(OR=2.277, 95% CI: 1.086-4.773)。

对 MetS 单独组分进行研究发现, 中心性肥胖、高血压、高甘油三酯及空腹血糖受损在未调整模型中与 MCI 患病风险增高相关。调整后, 中心性肥胖、高血压与 MCI 患病风险增高间的联系减弱但仍具统计学意义(图 3-1)。

增加 MetS 组分的数目也与 MCI 患病风险增高相关(调整前: OR=1.860; 95% CI: 1.549-2.232; 调整后: OR=1.622; 95% CI: 1.216-2.163)。将各组分进行组合研究后发现, MCI 的患病风险在同时具有中心性肥胖和高血压的对象中显著提高(调整前: OR=3.083; 95%CI: 2.117-4.490; 调整后: OR=2.459; 95% CI: 1.360-4.447)(表 3-5)。然而, 经性别分类后, 仅在女性中该联系仍具统计学意义, MetS 及其组分的其他结果无改变(图 3-2)。

表3-3 体格检查指标和MCI间的联系

变量	未调整模型		调整后模型	
	OR (95% CI)	P-值	OR (95% CI)	P-值
体重 (kg)				
四分位数一(<45)	1 (参照)	—	1 (参照)	—
四分位数二(≥45)	1.109 (0.708-1.737)	0.651	1.961 (0.881-4.368)	0.099
四分位数三(≥50)	1.480 (0.944-2.321)	0.087	1.593 (0.720-3.522)	0.250
四分位数四(≥56)	5.431 (3.290-8.967)	<0.0001	9.044 (3.608-22.666)	<0.0001
腰围 (cm)				
四分位数一(<72)	1 (参照)	—	1 (参照)	—
四分位数二(≥72)	1.912 (1.165-3.137)	0.010	1.803 (0.834-3.894)	0.134
四分位数三(≥80)	3.019 (1.184-7.698)	0.021	1.215 (0.255-5.788)	0.807
四分位数四(≥86)	3.220 (1.709-6.065)	<0.0001	6.280 (1.711-23.048)	0.006
臀围 (cm)				
四分位数一(<87)	1 (参照)	—	1 (参照)	—
四分位数二(≥87)	1.445 (0.938-2.226)	0.095	1.786 (0.863-3.698)	0.118
四分位数三(≥92)	1.630 (1.079-2.461)	0.020	2.230 (1.117-4.455)	0.023
四分位数四(≥97)	4.317 (2.661-7.004)	<0.0001	5.691 (2.446-13.240)	<0.0001
收缩压 (mmHg)				
四分位数一(<124)	1 (参照)	—	1 (参照)	—
四分位数二(≥124)	1.129 (0.743-1.715)	0.569	1.107 (0.532-2.304)	0.785
四分位数三(≥138)	1.485 (0.938-2.351)	0.092	1.682 (0.799-3.543)	0.171
四分位数四(≥150)	1.877 (1.246-2.827)	0.003	1.817 (0.926-3.563)	0.082
舒张压 (mmHg)				
四分位数一(<75)	1 (参照)	—	1 (参照)	—
四分位数二(≥75)	1.018 (0.637-1.625)	0.942	1.324 (0.602-2.911)	0.485
四分位数三(≥80)	1.650 (1.125-2.421)	0.010	2.023 (0.922-4.007)	0.053
四分位数四(≥86)	1.595 (1.053-2.417)	0.028	1.583 (0.785-3.196)	0.200
身体质量指数 (kg/m ²)				
四分位数一(<19)	1 (参照)	—	1 (参照)	—
四分位数二(≥19)	1.145 (0.699-1.876)	0.590	1.198 (0.543-2.643)	0.654
四分位数三(≥21)	2.139 (1.266-3.612)	0.004	2.506 (1.073-5.853)	0.034
四分位数四(≥23)	7.634 (4.476-13.022)	<0.0001	8.055 (3.258-19.914)	<0.0001
中心性肥胖指数				
四分位数一(<0.82)	1 (参照)	—	1 (参照)	—
四分位数二(≥0.82)	1.452 (0.950-2.221)	0.085	1.868 (0.895-3.901)	0.096
四分位数三(≥0.86)	2.798 (1.820-4.301)	<0.0001	3.482 (1.606-7.552)	0.002
四分位数四(≥0.90)	2.749 (1.751-4.314)	<0.0001	2.799 (1.346-5.820)	0.006

表3-4 血清生化指标和MCI间的联系

变量	未调整模型		调整后模型	
	OR (95% CI)	P-值	OR (95% CI)	P-值
糖化血红蛋白 (%)				
四分位数一 (<5.40)	1 (参照)	-	1 (参照)	-
四分位数二 (≥5.40)	1.429 (0.963-2.122)	0.076	0.972 (0.500-1.889)	0.933
四分位数三 (≥5.80)	1.552 (1.007-2.393)	0.046	1.180 (0.555-2.511)	0.667
四分位数四 (≥6.00)	1.619 (1.076-2.437)	0.021	1.227 (0.598-2.517)	0.577
甘油三酯 (mmol/L)				
四分位数一 (<0.85)	1 (参照)	-	1 (参照)	-
四分位数二 (≥0.85)	0.942 (0.625-1.419)	0.774	0.705 (0.342-1.452)	0.342
四分位数三 (≥1.12)	1.205 (0.793-1.830)	0.382	0.977 (0.504-1.892)	0.944
四分位数四 (≥1.47)	1.675 (1.095-2.562)	0.017	1.376 (0.724-2.613)	0.330
白球比				
四分位数一 (<1.50)	1 (参照)	-	1 (参照)	-
四分位数二 (≥1.50)	0.747 (0.507-1.101)	0.141	0.673 (0.340-1.332)	0.255
四分位数三 (≥1.70)	0.501 (0.242-1.037)	0.062	0.776 (0.524-1.150)	0.206
四分位数四 (≥1.90)	0.631 (0.418-0.953)	0.028	0.439 (0.223-0.863)	0.017
尿酸 (μmol/L)				
四分位数一 (<239)	1 (参照)	-	1 (参照)	-
四分位数二 (≥239)	1.258 (0.837-1.889)	0.269	1.189 (0.610-2.316)	0.611
四分位数三 (≥287)	1.420 (0.950-2.121)	0.087	1.138 (0.584-2.217)	0.704
四分位数四 (≥344)	1.729 (1.136-2.633)	0.011	2.232 (1.044-4.773)	0.038
总胆红素 (μmol/L)				
四分位数一 (<8.60)	1 (参照)	-	1 (参照)	-
四分位数二 (≥8.60)	1.274 (0.855-1.897)	0.234	1.767 (0.878-3.556)	0.111
四分位数三 (≥11.10)	0.973 (0.651-1.455)	0.895	1.766 (0.879-3.548)	0.110
四分位数四 (≥14.70)	1.095 (0.729-1.645)	0.664	2.229 (1.104-4.498)	0.025
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)				
四分位数一 (<12)	1 (参照)	-	1 (参照)	-
四分位数二 (≥12)	1.006 (0.689-1.471)	0.974	1.290 (0.687-2.422)	0.428
四分位数三 (≥16)	1.135 (0.713-1.806)	0.594	0.869 (0.391-1.930)	0.730
四分位数四 (≥19)	2.020 (1.317-3.098)	0.001	2.528 (1.238-5.161)	0.011

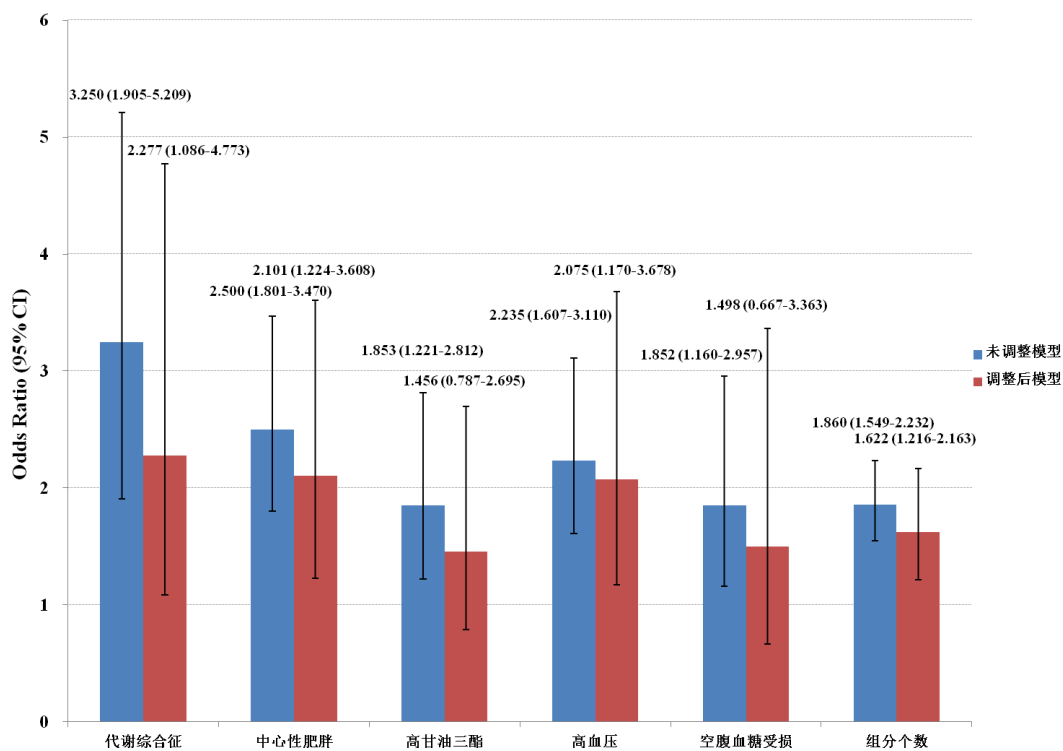


图 3-1 代谢综合征及其单独组分与轻度认知障碍患病风险的联系

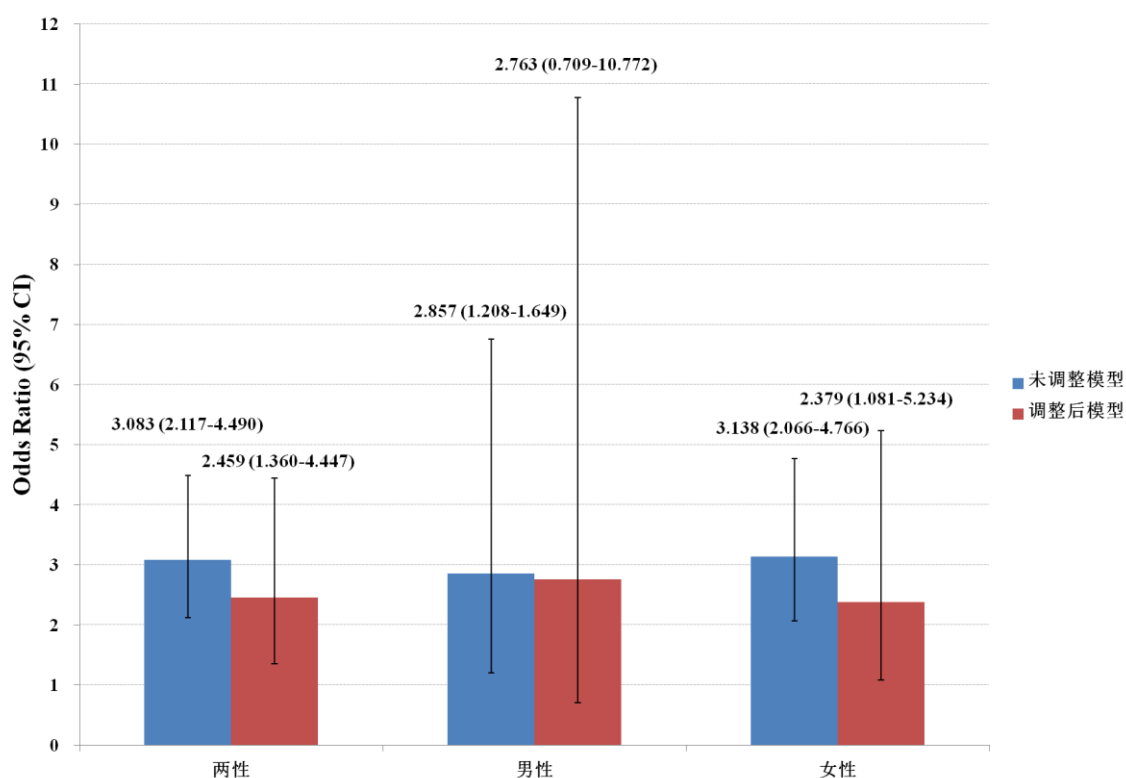


图 3-2 中心性肥胖和高血压组合后与轻度认知障碍患病风险的联系

表 3-5 代谢综合征组分进行组合后与轻度认知障碍间的联系

代谢综合征组分组合	未调整模型		调整后模型	
	OR (95% CI)	P-值	OR (95% CI)	P-值
中心性肥胖& 空腹血糖受损	3.333 (1.749-6.354)	<0.0001	2.531 (0.939-6.824)	0.067
中心性肥胖& 高血压	3.083 (2.117-4.490)	<0.0001	2.459 (1.360-4.447)	0.003
中心性肥胖& 高甘油三酯	2.263 (1.319-3.883)	0.003	2.139 (0.969-4.720)	0.06
空腹血糖受损& 高血压	2.091 (1.258-3.475)	0.004	1.529 (0.651-3.587)	0.33
空腹血糖受损& 高甘油三酯	4.250 (1.430-12.630)	0.009	2.139 (0.502-9.116)	0.304
高血压&高甘油三酯	2.174 (1.327-3.562)	0.002	1.473 (0.722-3.001)	0.287
中心性肥胖& 空腹血糖受损& 高血压	4.000 (1.927-8.304)	<0.0001	2.720 (0.915-8.083)	0.072
中心性肥胖& 空腹血糖受损& 高甘油三酯	3.500 (1.152-10.633)	0.027	2.139 (0.502-9.116)	0.304
中心性肥胖& 高血压& 高甘油三酯	2.643 (1.429-4.888)	0.002	2.241 (0.929-5.404)	0.073
空腹血糖受损& 高血压& 高甘油三酯	14.000 (1.841-106.465)	0.011	5.074 (0.510-50.430)	0.166
所有组分	11.000 (1.420-85.201)	0.022	5.178 (0.693-38.678)	0.109

第四章 讨论

本研究的单因素分析结果表明 MCI 组的日常体力活动时间较短, 与之前的相关文献结论相吻合。虽然体育锻炼的类型、强度、持续时间和频率在众多研究结果间无法定论, 但大量文献表明体育锻炼能改善老年人的认知功能, 包括执行功能、记忆力、注意力、反应速度等, 体育锻炼也可能延续对大脑老化的生理过程产生积极的影响^[60]。

此外, 本研究结果表明, 所有与肥胖相关的代谢综合征的危险因素均与 MCI 患病风险增加相关。与健康对照组相比, 代谢综合征患者的 MCI 患病风险高近三倍。MetS 的两个组分, 中心性肥胖和高血压, 与 MCI 患病风险增加显著相关。此外, 尿酸、ALT、总胆红素在最高四分位数水平时与参照组水平相比均与 MCI 的风险增加有关联。

一些研究并未发现代谢综合征和轻度认知障碍患病风险之间存在正相关关系^[57, 61], 这可能主要是由于各个研究采用的诊断标准间存在差异。在大多数研究中, MetS 采用 NCEP-ATP-III 标准诊断, 在此标准中, 代谢综合征被诊断为由下列组分中三个或三个以上组分任意组合而成的综合疾病, 包括: 腹型或中心性肥胖 (男性腰围大于 102 厘米或女性腰围大于 88 厘米); 高血清甘油三酯 (≥ 150 毫克/分升); 低高密度脂蛋白胆固醇 (男性 < 40 毫克/分升, 女性 < 50 毫克/分升); 高血压 (收缩压 ≥ 130 或舒张压 ≥ 85 毫米汞柱) 或接受高血压治疗; 高空腹血糖 (≥ 110 毫克/分升) 或口服抗糖尿病药物。

然而, 本研究诊断 MetS 时排除了 HDL 这一指标并调整了腰围的标准: 亚洲男性 > 90 厘米, 亚洲女性 > 80 厘米即被诊断为中心性肥胖。

本研究进行调整的原因如下:

(1) 目前对于代谢综合征的诊断并没有公认的标准, 已发表的诊断标准中最大的分歧在于参数胰岛素抵抗和低高密度脂蛋白是否应该作为 MetS 的必要组分^[35, 62]。

(2) 一项大样本纵向研究及其之后所有的随访研究证实高密度脂蛋白水平和 MCI 的发病风险间无相关关系^[63-66]。

(3) 我们仍然符合标准定义的四个主要成分, 适应亚洲人群, 且更集中于: 高血压、空腹血糖受损、内脏脂肪沉积和动脉粥样硬化的混合性血脂异常。组分的集中提高了诊断的灵敏度, 因此增加了本研究中联系的强度。

一项关于中心性肥胖与血压的潜在交互作用的研究认为肥胖和高血压的组合疾病导致了各种领域的认知功能下降, 以及有较大腰围 (或 BMI) 合并高血压的个体在这些测试中表现最差^[67]。与该项研究结果相似的是, 本研究发现高血压和中心性肥胖是导致 MCI 患病风险增高的主要原因且两者进行组合后比两者作为独立因素时的危险性更高。同时, 值得注意的是, 经模型调整后, SBP 或 DBP 在最高四分位数水平时无一与患病风险有统计学联系, 这或许能够用分层后的样本含量过小进行解释。

我们的研究结果不仅证实了之前一项研究中的结果^[54]: 在该项研究中, MetS 组分的数目每增加一个, MCI 的患病风险相应增加 23%, 而且本研究表明在未经调整的模型中, 组合中包含组分越多, MCI 患病风险越高。

糖耐量异常是代谢综合征的另一组分, 前驱糖尿病是指个体临床表现为空腹血糖受损和/或糖耐量受损, 从而会增加他们患有明显糖尿病的风险的状态^[68]。

由于糖尿病的慢性高血糖最终会导致多个器官衰竭, 包括肾脏、心脏、以及导致大脑中微血管、大血管的损害, 糖尿病被认为可能与认知功能障碍的发生有关^[69]。

一些研究已经指出糖尿病和前驱糖尿病会增加认知衰减和轻度认知障碍的患病风险

^[70-72]。然而,多项人群研究中对于 II 型糖尿病和前驱痴呆综合征(包括 MCI, 记忆型 MCI, 非记忆型 MCI)的关系的结果并不完全吻合^[68, 73]。在本研究中,空腹血糖受损并未发现与 MCI 患病风险增高显著性相关。相似的结果在新加坡老龄队列研究中亦被报告,且该研究作者认为仅代谢综合征的中心性肥胖这一组分与 aMCI 的患病风险增高相关。多项研究结果的差异可能是由于多方面原因,例如空腹血糖受损的持续时间、血糖自我管理不当等。此外,长期的空腹血糖受损及缺乏及时的药物治疗可能导致认知表现恶化。本研究的优点在于它的病例对照研究设计能有更高的统计效益,并且控制了可能的混杂因素(性别和年龄)。以及我们能调整其他混杂因素,例如受教育程度、目前吸烟与否、饮酒与否以及体力活动状况。然而,本研究仍存在其不足之处。例如,本研究中因拒绝体检或抽血导致信息不完整而被排除的许多 MCI 对象以及非受试者的年龄显著高于受试者,有可能影响本研究的结果^[55];此前有研究假设轻度认知障碍可能会导致糖尿病患者血糖管理不当从而提高血清糖化血红蛋白水平^[74],虽然无更多文献结果支持,但本研究结果并不能证实两者间确切的因果关系;此外,在数据可及的前提下,本研究应该考虑更多因素,例如日常大豆摄入量可能会增高尿酸的水平^[75];脂肪肝性疾病或轻度病毒性肝炎可能影响 ALT 和胆红素的水平。代谢综合征和 MCI 之间的关系仍需进一步研究。

第五章 结论

综上所述，MetS 及其组分，尤其是中心性肥胖和高血压被发现与 MCI 的患病风险增高相关，且这两者组合后，联系更强，所以中心性肥胖和高血压可能是 MetS 和 MCI 患病风险增高之间联系的主要原因。

参考文献

- [1] 滕海英, 董刚, 熊林平, 马玉琴, 马丽. 老龄化趋势下中国城镇老年医疗保障的模式. 中国老年学杂志 12013: 719-721.
- [2] 郭沧萍, 王琳, 苗瑞凤. 从全球人口百年(1950~2050)审视我国人口国策的抉择. 人口研究 12003: 6-12.
- [3] 张文范. 我国人口老龄化与战略性选择. In: 中国城市规划学会 2001 年会. 中国杭州; 2001. p. 6.
- [4] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识. 中华内科杂志 12006: 171-173.
- [5] Zhang Y, Xu Y, Nie H, Lei T, Wu Y, Zhang L, Zhang M. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in the Chinese populations: a meta-analysis of dementia prevalence surveys, 1980-2010. J Clin Neurosci 12012;19: 1333-7.
- [6] 孟琛, 汤哲, 方向华, 刘向红, 吴晓光, 刘宏军, 刁丽君, 陈彪. 北京老年人认知功能对生存率影响的八年随访观察. 中华老年医学杂志 12004: 66-68.
- [7] Llibre Rodriguez Jde J. Aging and dementia: Implications for Cuba's research community, public health and society. MEDICC Rev 12013;15: 54-9.
- [8] Brookmeyer R, Gray S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in aging populations: application to Alzheimer's disease. Stat Med 12000;19: 1481-93.
- [9] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 12005;366: 2112-7.
- [10] Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. Jama 12002;287: 2335-8.
- [11] 龚明月, 梁虹霞. 老年痴呆症的分期及护理. 吉林医学 12004: 58-59.
- [12] Li S, Yan F, Li G, Chen C, Zhang W, Liu J, Jia X, Shen Y. Is the dementia rate increasing in Beijing? Prevalence and incidence of dementia 10 years later in an urban elderly population. Acta Psychiatr Scand 12007;115: 73-9.
- [13] Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, Middleton L, Russ TC, Deary IJ, Campbell H, Wang W, Rudan I. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. Lancet 12013;381: 2016-23.
- [14] Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. Jama 12004;292: 2901-8.
- [15] Kikkert LH, Vuillerme N, van Campen JP, Hortobagyi T, Lamothe CJ. Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review. Ageing Res Rev 12016;27: 1-14.
- [16] Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Acta Psychiatr Scand 11987;76: 465-79.
- [17] The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. Neurology 11994;44: 2073-80.
- [18] Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, Pilgrim DM, Taylor JO. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. Arch Neurol 11997;54: 1399-405.
- [19] Lane EM, Paul RH, Moser DJ, Fletcher TD, Cohen RA. Influence of education on subcortical

hyperintensities and global cognitive status in vascular dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17: 531-6.

[20] Liu L, Guo XE, Zhou YQ, Xia JL. Prevalence of dementia in China. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15: 226-30.

[21] Kalaria RN. Small vessel disease and Alzheimer's dementia: pathological considerations. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 2: 48-52.

[22] 李静, 周华东, 王延江, 邓娟, 高长越, 方传勤, 张猛. 血管性痴呆危险因素的研究. *中华老年心脑血管病杂志* 2006: 158-161.

[23] Vicario A, del Sueldo MA, Zilberman JM, Cerezo GH. Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-year follow-up. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7: 281-5.

[24] Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;163: 1524-8.

[25] Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Jr., Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005;330: 1360.

[26] Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol* 2008;585: 97-108.

[27] Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356: 1627-31.

[28] de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004;3: 184-90.

[29] Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Vendemiale G, Capurso A, Imbimbo BP. Disease-modifying approach to the treatment of Alzheimer's disease: from alpha-secretase activators to gamma-secretase inhibitors and modulators. *Drugs Aging* 2009;26: 537-55.

[30] Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58: 1985-92.

[31] Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Pilotto A, Argentieri G, Scapicchio PL, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13: 633-44.

[32] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56: 303-8.

[33] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256: 240-6.

[34] Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, Santamato A, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18: 98-116.

[35] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285: 2486-97.

[36] Vidigal Fde C, Ribeiro AQ, Babio N, Salas-Salvado J, Bressan J. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. *Diabetol Metab Syndr*

2015;7: 6.

- [37] Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Manas LR, Mattace Raso FU, Muiesan ML, Ryliskyte L, Rietzschel E, Strait J, Vlachopoulos C, Volzke H, Lakatta EG, Nilsson PM, Metabolic S, Arteries Research C. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22: 486-91.
- [38] Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 697-703.
- [39] Li R, Li W, Lun Z, Zhang H, Sun Z, Kanu JS, Qiu S, Cheng Y, Liu Y. Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China: a meta-analysis of published studies. *BMC Public Health* 2016;16: 296.
- [40] Ho RC, Niti M, Yap KB, Kua EH, Ng TP. Metabolic syndrome and cognitive decline in chinese older adults: results from the singapore longitudinal ageing studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16: 519-22.
- [41] 段婧, 何继波. 代谢综合征研究进展. *慢性病学杂志* 2014: 58-62.
- [42] de la Torre JC, Mussivand T. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* 1993;15: 146-53.
- [43] Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, Caselli RJ, Pilotto A, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging* 2006;27: 933-40.
- [44] Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Basile AM, Capurso C, Kehoe PG, Capurso A, Solfrizzi V. Vascular risk and genetics of sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2004;111: 69-89.
- [45] Grodstein F. Cardiovascular risk factors and cognitive function. *Alzheimers Dement* 2007;3: S16-22.
- [46] Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Santamato A, Ranieri M, Fiore P, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Solfrizzi V. Vascular risk factors, alcohol intake, and cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2008;12: 376-81.
- [47] Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23: 1-10.
- [48] Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis? *CNS Spectr* 2008;13: 606-13.
- [49] Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, Penninx BW. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 2007;30: 2655-60.
- [50] Lee KS, Jang Y, Chung YK, Chung JH, Oh BH, Hong CH. Relationship between the diagnostic components of metabolic syndrome (MS) and cognition by ApoE genotype in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;50: 69-72.
- [51] Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of Aging study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55: 758-62.
- [52] Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *Jama* 2004;292: 2237-42.
- [53] Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Helkala EL, Haapala I, Nissinen A, Rauramaa R. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23: 29-34.
- [54] Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of

- cognitive impairment among older women. *Arch Neurol* 2009;66: 324-8.
- [55] van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology* 2007;69: 979-85.
- [56] Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97: 3a-11a.
- [57] Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Vendemiale G, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Capurso A, Panza F. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging* 2011;32: 1932-41.
- [58] Katzman R, Zhang MY, Ouang Ya Q, Wang ZY, Liu WT, Yu E, Wong SC, Salmon DP, Grant I. A Chinese version of the Mini-Mental State Examination; impact of illiteracy in a Shanghai dementia survey. *J Clin Epidemiol* 1988;41: 971-8.
- [59] Kittner SJ, White LR, Farmer ME, Wolz M, Kaplan E, Moes E, Brody JA, Feinleib M. Methodological issues in screening for dementia: the problem of education adjustment. *J Chronic Dis* 1986;39: 163-70.
- [60] Cai Y, Abrahamson K. How Exercise Influences Cognitive Performance When Mild Cognitive Impairment Exists: A Literature Review. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2016;54: 25-35.
- [61] Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Boeve BF, Ivnik RJ, Pankratz VS, Tangalos EG, Petersen RC. Metabolic syndrome, inflammation, and nonamnesic mild cognitive impairment in older persons: a population-based study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24: 11-8.
- [62] Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16: 442-3.
- [63] Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002;59: 378-84.
- [64] Henderson VW, Guthrie JR, Dennerstein L. Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 1530-5.
- [65] Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology* 2005;64: 1378-83.
- [66] Reitz C, Tang MX, Manly J, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25: 232-7.
- [67] Waldstein SR, Katzel LI. Interactive relations of central versus total obesity and blood pressure to cognitive function. *Int J Obes (Lond)* 2006;30: 201-7.
- [68] Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004;63: 658-63.
- [69] Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. *Adv Exp Med Biol* 2012;771: 42-50.
- [70] Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkanen L, Helkala EL, Hanninen T, Riekkinen P, Sr., Soininen H, Laakso M. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21: 398-402.
- [71] Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, Cummings SR. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 2000;160: 174-80.



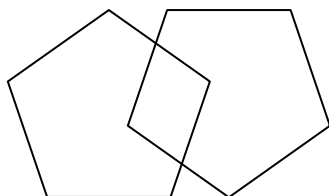
- [72] Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med* 2004;164: 1327-33.
- [73] Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64: 570-5.
- [74] Palta P, Golden SH, Teresi J, Palmas W, Weinstock RS, Shea S, Manly JJ, Luchsinger JA. Mild cognitive dysfunction does not affect diabetes mellitus control in minority elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62: 2363-8.
- [75] Yamakita J, Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Higashino K. Effect of Tofu (bean curd) ingestion and on uric acid metabolism in healthy and gouty subjects. *Adv Exp Med Biol* 1998;431: 839-42.

附录

C-MMSE(附录 1)

1. 今年的年份?	正确	错误	时间定向:
2. 现在是什么季节?	正确	错误	
3. 今天是几号?	正确	错误	
4. 今天是星期几?	正确	错误	
5. 现在是几月份?	正确	错误	
6. 省(市)?	正确	错误	地点定向:
7. 县(区)?	正确	错误	
8. 乡镇(街道)?	正确	错误	
9. 现在我们在几楼?	正确	错误	
10. 这里是什么地方?	正确	错误	
11. 复述: 皮球	正确	错误	即刻记忆:
12. 复述: 国旗	正确	错误	
13. 复述: 树木	正确	错误	
14. $100-7=?$	正确	错误	计算能力:
15. $93-7=?$	正确	错误	
16. $86-7=?$	正确	错误	
17. $79-7=?$	正确	错误	
18. $72-7=?$	正确	错误	
19. 回忆: 皮球	正确	错误	短时记忆:
20. 回忆: 国旗	正确	错误	
21. 回忆: 树木	正确	错误	
22. 辨认: 手表	正确	错误	物体命名:
23. 辨认: 铅笔	正确	错误	
24. 复述: 吃葡萄吐葡萄皮	正确	错误	语言复述:
25. 按卡片闭眼睛	正确	错误	阅读理解:
26. 用右手拿纸	正确	错误	语言理解:
27. 将纸对折	正确	错误	
28. 放在大腿上	正确	错误	
29. 说一句完整的句子	正确	错误	语言表达:
30. 按样作图	正确	错误	看图描画:

总分: _____



日常生活能力量表(ADL) (附录2)

圈上最适合的情况的项

	自己完全可以做	有些困难	需要帮助	根本无法做	无法评定
1.使用公共车辆	1	2	3	4	9
2.行走	1	2	3	4	9
3.做饭菜	1	2	3	4	9
4.做家务	1	2	3	4	9
5.吃药	1	2	3	4	9
6.吃饭	1	2	3	4	9
7.穿衣	1	2	3	4	9
8.梳头、刷牙	1	2	3	4	9
9.洗衣	1	2	3	4	9
10.洗澡	1	2	3	4	9
11.购物	1	2	3	4	9
12.上厕所	1	2	3	4	9
13.打电话	1	2	3	4	9
14.处理自己钱财	1	2	3	4	9

有无记忆减退： 有 无
 持续时间： >6个月 <6个月 _____年/月

Hachinski缺血指数量表(HIS) (附录3)

	是	否
1、急性起病	2	0
2、阶梯性恶化	1	0
3、波动性病程	2	0
4、夜间谵妄	1	0
5、人格保持良好	1	0
6、抑郁	1	0
7、诉说躯体症状	1	0
8、情绪不稳定	1	0
9、既往有高血压史	1	0
10、中风史	2	0
11、合并动脉硬化	1	0
12、神经系统局灶性症状	2	0
13、神经系统局灶性体征	2	0

总分：

康奈尔痴呆抑郁量表(CSDD) (附录 4)

评估应以访问前一周出现的症状和体征为基础，如果是由于身体残疾或疾病引起的症状不予计分。得分>8 分表明存在抑郁（0=无，1=轻微或间歇，2=严重，9=不能评价）

A 与情绪有关的表现				
1. 焦虑（焦虑的表情，忧虑，担心）	0	1	2	9
2. 悲伤（悲伤的表情，悲伤的声音，哭泣）	0	1	2	9
3. 对愉快事件无反应	0	1	2	9
4. 易激动（易怒，性子急）	0	1	2	9
B 行为障碍				
5. 激越（坐立不安，搓手，拉头发）	0	1	2	9
6. 迟缓（行动缓慢，言语缓慢，反应迟钝）	0	1	2	9
7. 多种躯体症状（若只有胃肠道症状记 0 分）	0	1	2	9
8. 兴趣缺乏（很少参加一般活动，只对急性变化计分，如一个月之内）	0	1	2	9
C 躯体表现				
9. 食欲减退（饮食比平时少）	0	1	2	9
10. 体重减轻（若一个月内体重减轻超过 5 磅记 2 分）	0	1	2	9
11. 精力减退（易疲劳，不能耐受活动，只对急性变化计分，如一个月之内）	0	1	2	9
D. 周期性功能				
12. 白天情绪变化大（早晨症状重）	0	1	2	9
13. 难以入睡（比平常入睡晚）	0	1	2	9
14. 入睡后易醒	0	1	2	9
15. 早醒（早晨比平时醒得早）	0	1	2	9
E. 观念障碍				
16. 自杀（感觉生活没有意义，有自杀愿望或企图）	0	1	2	9
17. 不自信（自责，缺乏自尊，挫败感）	0	1	2	9
18. 悲观（对事物发展缺乏信心）	0	1	2	9
19. 心境近乎妄想（幻想贫困，疾病，损失）	0	1	2	9
总计：				

临床痴呆评定量表 CDR (附录 5)

项目	无痴呆 CDR 0	可疑痴呆 CDR 0.5	轻度痴呆 CDR 1.0	中度痴呆 CDR 2.0	重度痴呆 CDR 3.0	评分
记忆力	无记忆力缺损或只有轻度不恒定的健忘。	轻度、持续的健忘；对事情能部分回忆，属“良性”健忘。	中度记忆缺损；对近事遗忘突出，有碍日常生活的记忆缺损。	严重记忆缺损；能记住过去非常熟悉的事情，新材料则很快遗忘。	严重记忆丧失，仅存片段的记忆。	
定向力	能完全正确定向	除时间定向有轻微困难外，能完全正确定向	时间定向有中度困难；对检查的地点能定向；在其他地点可能有地理性失定向	时间定向有严重困难；通常对时间不能定向，常有地点失定向	仅有人物定向	
判断力 + 解决问题能力	能很好解决日常问题、处理职业事务和财务；判断力良好，与过去的水平有关。	在解决问题、判别事物间的异同点方面有轻微缺损	在解决问题、判别事物间的异同点方面有中度困难；社会判断力通常保存	在解决问题、判别事物间的异同点方面有严重损害；社会判断力通常受损	不能做出判断，或不能解决问题	
社会事务	在工作、购物、志愿者和社会团体方面独立的水平与过去相同	在这些活动方面有轻微损害。	虽然可能还参加但已不能独立进行这些活动；偶尔检查是正常	不能独立进行室外活动；但可被带到室外活动	不能独立进行室外活动；病重得不能被带到室外活动	
家庭 + 爱好	家庭生活、爱好和需用智力的兴趣均很好保持	家庭生活、爱好和需用智力的兴趣轻微受损	家庭活动轻度障碍是肯定的，放弃难度大的家务，放弃复杂的爱好和兴趣	仅能作简单家务，兴趣保持的范围和水平都非常有限	丧失有意义的家庭活动	
个人料理	完全有能力自我照料		需要督促	在穿着、卫生、个人财务保管方面需要帮助	个人料理需要很多帮助；经常二便失禁	
CDR 总体得分：						

致谢

五年时间匆匆而过，大一时踏进校园的情景仿佛还历历在目，能够在上海交通大学医学院度过我充实的五年本科生活是我一生值得珍藏的回忆。至此论文即将完成，我要感谢这五年间帮助、关心过我的老师和同学们。

首先，我要感谢我的指导老师程琦教授在我整个毕业设计过程中的悉心指导。在这过程中，我逐渐对科研工作有了生动的了解和体悟。本课题在程老师的精心指导下完成的，从选题、研究方法到论文修改整个过程，程老师都亲力亲为予以指导，每当我陷入困境时程老师都会与我深入讨论，帮助我理清思路，引导我探索解决问题的方法，在这过程中让我了解了基本的科研思路，也给了我独立思考的空间，为我以后的工作学习奠定了扎实的基础。此外，在不短的三年相处中，程老师严谨的科研态度、渊博的学术知识、敏锐的洞察力和谦逊的品格都给我留下了深刻的记忆，鼓励我们莘莘学子不断自我完善，是我人生道路上永远的榜样。

我还要感谢姜国鑫老师在我整个论文撰写过程中的指点，对每一处细节姜老师都认真核对、推敲，教给了我很多宝贵的经验，也教会了我细心认真的科研态度，每一次的指导评语我都曾反复读过，并受益匪浅。感谢乔永霞老师、仇玉兰老师在统计学方面的指导，感谢陈金梅师姐、季麟师姐、曾淑君师姐在我陷入瓶颈时帮助我打开思路，在我焦虑时对我鼓励开解。还要感谢松江区佘山镇社区卫生服务中心的大力支持和配合，在收集数据的过程中给了我们非常大的帮助，致以深深谢意！最后感谢我的家人对我的理解与支持！