

肥胖与认知功能关系的研究进展

杨媛 胡慧

摘要 随着老龄化趋势的加重,认知功能下降及随后发展的阿尔茨海默病已成为影响人类生命健康、生存质量的重要原因,其相关病因研究及防治也成为目前的研究热点。肥胖作为全世界流行的重大公共卫生问题,是众多心脑血管疾病的高危因素,随着研究的深入,肥胖对认知功能的影响也日益受到人们的关注,但由于其影响的矛盾性、复杂性和长期性,目前研究结论尚不统一,仍存在着分歧和争议,本文就不同类型、不同年龄区间的肥胖及其变化对认知功能的影响进行综述。

关键词 肥胖 认知功能 阿尔茨海默病

中图分类号 R2 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.041

根据 WHO 估计,截至 2012 年,全球已有近 3660 万人患有阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 也称老年痴呆症, 每年将有 770 万患者及其家庭受到 AD 的困扰, 该数字将会以每 20 年增加 1 倍的速度递增, 到 2050 年全球将有 1 亿 AD 患者^[1]。AD 不仅严重影响患者的生命健康和生活质量, 也给其家庭、医疗陪护机构和社会造成极大的负担。更为严峻的是, 目前的多种医疗手段并不能有效控制 AD 的症状, 不能有效延缓或阻止 AD 的病理进程。因此, 如何有效控制 AD 的危险因素, 早期预防和治疗是人类战胜 AD 的关键。

近年来越来越多的研究显示, 肥胖与认知功能下降及其之后逐渐发展成为的轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI)、阿尔茨海默病之间关系密切。目前肥胖与认知关系的研究在一定程度上取得了较大进展, 但随着研究的不断深入, 其结果尚不统一, 对于不同年龄区间、不同类型的肥胖及肥胖的不同变化趋势对认知功能的影响争议也越来越多。

一、不同类型的肥胖对认知功能的影响

肥胖又可分为全身性肥胖 (或称外周性肥胖) 和中心性肥胖 (或称内脏型肥胖、腹型肥胖)。体重指数 (body mass index, BMI) 可反映人体脂肪总量, 是评估全身性肥胖的最佳指标。腰围 (waist circumference, WC) 和腰臀比 (waist - hip ratio, WHR) 等则在评价中心性肥胖方面具有明显的优势。全身性肥胖

与 2 型糖尿病、高血压病、血脂异常及心脑血管病的相关性已被广泛认可。同时, 研究也表明, 体内脂肪分布异常、特别是腹部脂肪蓄积为代表的中心性肥胖, 与心血管疾病、高血压、糖脂代谢异常及非酒精性脂肪肝、多囊卵巢综合征等多种代谢疾病具有更高的相关性。在对认知功能影响的研究中, 全身性、中心性肥胖对认知的作用也不完全相同。

1. 全身性肥胖对认知功能的影响: 在健康人群中, 全身性肥胖对认知功能亦有不良影响。Benito - León 等^[2] 评估了西班牙中部 1949 例年龄 ≥ 65 岁健康受试者的认知功能表明, 认知测评得分的下降和 BMI 升高密切相关。超重及肥胖者在总体认知功能、精神运动速度、语言流畅性、记忆力、病前智力测评中的得分均较差, 而这项结果是在排除年龄、性别、受教育程度、药物服用、糖尿病、高血压、AD、吸烟史、饮酒史等因素影响后得出的。

全身性肥胖在对健康人群认知功能造成不良影响的同时, 也增加了罹患认知功能障碍及 AD 的风险。赧传君等^[3] 对北京 1859 例 ≥ 65 岁认知正常老人进行了 5 年后的随访调查, 结果显示, 肥胖已经超越高龄 (> 90 岁)、脑卒中史、农村居住以及糖尿病史成为 MCI 相关危险比值最高的因素 [危险比值 (HR) 分别为 4.97 (95% CI: 3.53 ~ 7.01); 4.66 (95% CI: 1.41 ~ 15.48); 3.04 (95% CI: 1.63 ~ 5.68); 2.54 (95% CI: 1.72 ~ 3.75); 2.00 (95% CI: 1.14 ~ 3.50)]。全身性肥胖作为 MCI 的首要危险因素, 对肥胖的干预和治疗将对 MCI 的防治起到重大的作用。Laitala 等^[4] 对 2606 例芬兰双胞胎进行的认知相关危险因素分析中表明, BMI 与认知程度密切相关, 超重及肥胖增加了患 MCI 及 AD 的风险。

基金项目: 首都临床特色应用研究专项基金资助项目 (Z141107002514079)

作者单位: 100078 北京中医药大学 (杨媛); 100078 北京中医药大学东方医院针灸科 (胡慧)

通讯作者: 胡慧, 教授, 主任医师, 电子信箱: dfzhenjiu@126.com

全身性肥胖对认知产生不良作用,那么通过对体重、BMI 的调整是否会对认知功能产生有益的作用也受到了研究者的关注。Gunstad 等^[5]观察到需要进行减肥手术的肥胖患者均存在着认知功能损害的现象,而手术完成后 12 周的患者在认知功能各方面都得到提升,而对照组患者的认知功能还在继续下降。说明,通过使用手术或其他方式使得脂肪分布正常、体重恢复正常范围,对改善认知功能有一定的帮助。

2. 中心性肥胖对认知功能的影响:中心性肥胖与糖尿病、高血压、心脑血管疾病等代谢性疾病密切相关,是代谢综合征的首要组分。与全身性肥胖相比,中心性肥胖对全身各系统、器官的影响更大。与此相同的是,在对认知功能影响的研究中,中心性肥胖的不良作用也更加清晰、明确,对认知功能的不利影响比全身性肥胖更大,是 AD 的独立危险因素。

Debette 等^[6]在 1352 例健康受试者中发现,增加的 WHR 和 TRAIL 测验的明显下降密切相关,且与全脑容量的减少有关,影响了大脑的萎缩过程,体内代谢的异常导致了脑部结构的变化。卢艳慧等^[7]、诸索宇等^[8]的研究都表明 MMSE 异常组 WC、WHR、收缩压、空腹血糖均明显高于 MMSE 正常组,中心性肥胖者 MMSE 评分明显低于正常人,MMSE 评分与 WC 密切相关。说明中心性肥胖等代谢异常与认知功能障碍的受损程度关系密切,是认知损害、AD 的危险因素。董凌燕等^[9]研究发现,中心性肥胖组 MoCA 评分低于腰围正常组,WC 与 MoCA 评分呈负相关,WC 是影响 MoCA 评分的独立危险因素。Chang 等^[10]在高 AD 风险受试者中发现,BMI 的增加提高了患有 AD 的风险,且中心性肥胖比全身性肥胖者更易发展为痴呆症。Luchsinger 等^[11]对 1459 例老年受试者的观察结果表明,在对年龄、性别、教育程度、种族、ApoE- ϵ 4、2 型糖尿病、高血压、高血脂、脑卒中等变量进行校正之后,老年期 WHR 使 AD 的患病风险增加了 40% (HR:1.4, 95% CI:1.1~1.8),而 BMI 和 AD 的关系在校正了种族、教育程度、ApoE- ϵ 4 后,相关度明显减弱。说明,中心性肥胖与认知功能受损有关,同时,以 WHR 评价认知功能比其他肥胖测量指标更敏感。

二、不同年龄区间的肥胖对认知功能的影响

目前,肥胖对 AD 的影响越来越受到人们的关注,研究结果也越来越多、越来越细化,但结果也趋于复杂,不同时期的肥胖对 AD 的影响是不同的,医学界对此尚未取得统一的结论,但可以肯定的是,肥胖

相关指标与 AD 关系密切,其作用不止于当下,对 10 年、20 年、30 年之后的认知功能及 AD 风险均有重大影响,并进一步作用于 AD 相关的病理进程,直接影响了该群体的生活质量及生存率。因此,着眼于目前的研究结果,将不同时期肥胖的影响区别开来,才能更好的认识肥胖与 AD 之间的关系。

1. 中年期肥胖对认知功能的影响:Laitala 等^[4]在其研究中提出中年期 BMI、心血管疾病、高血压和糖尿病与老年期认知程度密切相关,中年超重及肥胖增加了老年期患 MCI 及 AD 的风险。鉴于此结果,研究者呼吁,对 AD 的预防,应着眼于对中年期体重的管理。Hassing 等^[12]观察了健康受试者 30 年后记忆、词语及空间能力,中年较高的 BMI 预示了 30 年后认知功能的损害,而这种关系在多种认知方面都有体现;每增加 1 个单位的 BMI 值,长时间记忆能力测试将下降 0.48 分。但同时表明,虽然较高的中年 BMI 值预示着认知功能的损害,却并不意味着老年认知功能的快速下降。Profenno 等^[13]在关于肥胖与 AD 的 Meta 分析中表明,BMI 的合并效应量为 1.59 (95% CI:1.02~2.5, $Z=2.0$, $P=0.042$),大于糖尿病对 AD 的影响 1.54 (95% CI:1.33~1.79, $Z=5.7$, $P=0.001$),且两者对 AD 的作用相互独立。不管是中年肥胖,还是老年肥胖都增加了罹患 AD 的风险。肥胖和 AD 的病理过程可能是在同时出现的,虽然这种病理改变会延续多年才会出现临床 AD 的症状,但肥胖对认知的影响不可小觑。

2. 老年期肥胖对认知功能的影响:与中年期肥胖对认知功能的负面影响不同,老年期肥胖与认知功能的关系更为复杂。Xu 等^[14]基于 8534 例年龄中位数 74.4 岁的瑞典双胞胎数据研究发现,与 BMI 正常者相比,老年期的超重和肥胖都明显影响了同期罹患 AD 风险 (OR = 1.71, 95% CI:1.30~2.25; OR = 3.88, 95% CI:2.12~7.11)。Chang 等^[10]在老年高 AD 风险受试者中发现,其 BMI 及 WC 均高于低 AD 风险者。与 BMI 正常者相比,超重和肥胖患者罹患 AD 的风险分别增加了 2.2 和 2.4 倍 (95% CI:0.97~4.99, 95% CI:1.07~5.46)。BMI 增加时,患 AD 的风险增高。由于在西方社会中,老年人超重及肥胖的患病人数仍在快速增长,因此,研究者认为对于老年人群体重的管理对于降低 AD 的发生至关重要。

同时,有些研究结果显示,老年期肥胖不仅没有增加 AD 风险,反而是认知功能的保护因子,或者老

年体重的增加有利于降低 AD 风险。Besser 等^[15] 在 2268 例 aMCI 患者及 1506 例 AD 患者中,观察了 BMI 及体重 1 年内的变化对 AD 病程的影响。在 aMCI 患者中,高 BMI 者基础病情更重,但却减慢了病程的发展,体重下降 >4% 则加快了病程发展。在 AD 患者中,高 BMI 的患者认知损害情况也更重,但 BMI 及体重改变对疾病进程没有影响。Jang 等^[16] 在对 2500 例受试者观察后得出结论,与正常体重者相比,年龄 >74 岁的超重组则病死率较低 (HR = 0.60, 95% CI: 0.38 ~ 0.95)。说明在年长 AD 患者中,超重预示了患者较长的生存期。这种看似相互矛盾的研究结果说明了体重与 AD 之间关系的复杂性。

三、肥胖的不同变化趋势对认知功能的影响

体重变化对认知的影响作用亦引起了人们的关注,体重在一定时间段内的范围或变化似乎比某一时间点的数值影响更大。Ye 等^[17] 对 747 例 aMCI 患者研究中得出结论,在之后平均 1.6 年里,相比正常体重者,低体重者进展为 AD 的风险更高 (HR = 1.89, 95% CI: 1.07 ~ 3.37),而肥胖者却保持了较低的发展为 AD 的风险。在控制了 BMI 基数的影响后, BMI 降低 (HR = 2.29, 95% CI: 1.41 ~ 3.72) 或增高 (HR = 3.96, 95% CI: 2.62 ~ 6.00) 均增加了由 MCI 进展为 AD 进程的风险,相比而言, BMI 升高带来的风险更大。Laitala 等^[4] 探究了体重变化对 2606 例芬兰双胞胎认知功能的影响,在平均 5.6 年时间里,当 BMI 增加超过 1.7 kg/m² 或当 BMI 降低超过 2 kg/m² 都和更低的认知测评结果有关,而这种相关性和基础 BMI 值并无关联,说明体重的快速变化也可发挥对认知的不良作用,而保持正常、稳定的体重、避免体重的过度波动对于认知功能具有有益的影响。

Tolppanen 等^[18] 在芬兰 1304 例受试者中观察了其中年 (平均年龄 50.6 岁) 及老年 (平均年龄 71.2 岁) 时的 BMI 对 AD (平均 75.7 岁) 发生率的影响,随访周期平均为 26 年。结果表明,中年高 BMI 增加了 AD 的风险 (HR = 1.07, 95% CI: 1.00 ~ 1.14),同时,中年到老年阶段体重的快速下降也会导致 AD 风险的增加 (HR = 1.14, 95% CI: 1.03 ~ 1.25; HR = 1.20, 95% CI: 1.09 ~ 1.33; 每降低 1 个单位 BMI)。老年期高 BMI 则会降低 AD 的发生风险 (HR = 0.89, 95% CI: 0.81 ~ 0.98),但在 AD 中这种关系并未出现。这些结果也进一步说明,在评价肥胖与 AD 之间的关系时,或许体重、BMI 在人体整个生命过程的变化量比单一时间点的数值能够对 AD 起到更加重要的影响。

四、展 望

本文对肥胖影响认知功能的相关研究做了初步的总结和分析,虽然目前医学界对相关结论尚无法统一,但仍能清楚地看到肥胖对认知功能的影响和作用。肥胖是影响认知功能、导致 AD 的重要因素。同时值得注意的是,不同时期、不同类型的肥胖及其变化趋势对认知功能的影响并不完全相同,甚至存在完全相反的情况。这种复杂性主要体现在老年期肥胖及肥胖的变化趋势对认知功能的影响上。由于体重或 BMI 降低是 AD 的临床特征之一,老年肥胖既是心脑血管事件的危险因素,却又对保持整体健康和延长生命周期具有益处,因此,决定肥胖及其相关的因子、机制是否对认知有保护或损害作用的是各个相关因素之间的平衡,这种平衡关系的保持或打破才是影响老年认知功能的决定因素。从以上论述中可以看到,虽然老年期肥胖及其变化对认知的影响仍需研究、探讨,但中年肥胖增加 AD 风险及对认知功能产生不利影响的结论已得到众多研究者的肯定。如此大的年龄跨度影响,也给临床医生及社会民众敲响了警钟,使得在预防认知功能损害、AD 方面,必须将眼光放得更远,从预防其危险因素入手,预防中年腹型肥胖,才能有效控制认知功能损害、AD 的发生和发展。由于不同年龄阶段的肥胖对认知的影响是不同的,因此针对不同年龄的患者应采取不同的体重腰围调整措施,治疗措施应因人而异,并教育患者长期保持合适、稳定的体重、腰围,避免快速地增重或减重。

目前,肥胖、阿尔茨海默病已成为全球性重大公共问题,进一步完善循证医学证据,研究和明确肥胖影响认知功能的途径及机制,早期预防肥胖及其对认知的不利影响,找到特异性的治疗靶点及预防措施,对防治认知功能障碍及 AD 具有重要意义。

参考文献

- 1 World Health Organization, Alzheimer's Disease International, 2012, Dementia: a public health priority. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/
- 2 Benito - León J, Mitchel AJ, Hernández - Gallego J, et al. Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population - based cross - sectional study (NEDICES) [J]. Eur J Neurol, 2013, 20(6): 899 - e77
- 3 嵯传君,黄悦勤,刘肇瑞,等.北京城乡两社区轻度认知功能障碍发病率调查[J].中国心理卫生杂志,2012,26(10):754 - 760
- 4 Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Association and causal relationship of midlife obesity and related metabolic disorders with old age cognition [J]. Curr Alzheimer Res, 2011, 8(6): 699 - 706
- 5 Gunstad J, Strain G, Devlin MJ, et al. Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery [J]. Surg Obes Relat Dis, 2011, 7(4):

465 - 472

- 6 DeBette S, Seshadri S, Beiser A, *et al.* Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline[J]. *Neurology*, 2011, 77(5):461 - 468
- 7 卢艳慧, 陆菊明, 王淑玉, 等. 老年人群代谢异常与认知功能的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(12):1073 - 1075
- 8 诸索宇, 刘彩萍, 周卉, 等. 老年人认知损害相关危险因素及其与C反应蛋白交互作用研究[J]. *精神医学杂志*, 2015, 28(2):109 - 112
- 9 董凌燕, 张洁, 邵胜, 等. 老年人肥胖与认知功能的相关性[J]. *江苏医药*, 2014, 40(3):291 - 293
- 10 Chang WS, Won KH, Lee JY, *et al.* The Relationship between obesity and the high probability of dementia based on the body mass index and waist circumference[J]. *Korean J Fam Med*, 2012, 33(1):17 - 24
- 11 Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, *et al.* Central obesity in the elderly is related to late - onset Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012, 6(2):101 - 105
- 12 Hassing LB, Dahl A, Pedersen NL, *et al.* Overweight in midlife is related to lower cognitive function 30 years later; a prospective study with longitudinal assessments[J]. *Demen Geriat Cogn Disord*, 2010, 29(6):543 - 552
- 13 Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone S, *et al.* Meta - analysis of Alzheimer's disease risk with obesity diabetes and related disorders [J]. *Biol Psychiat*, 2010, 67(6):505 - 512
- 14 Xu WL, Atti AR, Gatz M, *et al.* Midlife overweight and obesity increase late - life dementia risk: A population - based twin study[J]. *Neurology*, 2011, 76(18):1568 - 1574
- 15 Besser LM, Gill DP, Monsell SE, *et al.* Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(1):36 - 43
- 16 Jang H, Kim JH, Choi SH, *et al.* Body mass index and mortality rate in Korean patients with Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2015, 46(2):399 - 406
- 17 Ye BS, Jang EY, Kim SY, *et al.* Unstable body mass index and progression to probable Alzheimer's disease dementia in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2015, 49(2):483 - 491
- 18 Tolppanen AM, Ngandu T, Kåreholt, *et al.* Midlife and late - life body mass index and late - life dementia: results from a prospective population - based cohort[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 38(1):201 - 209
(收稿日期:2016 - 02 - 22)
(修回日期:2016 - 02 - 23)

(上接第 151 页)

- 12 Gu Y, Shi J, Cao P, *et al.* Clinical and imaging predictors of surgical outcome in multilevel cervical ossification of posterior longitudinal ligament: an analysis of 184 patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0136042
- 13 Yonenobu K. Is surgery indicated for asymptomatic or mildly myelopathic patients with significant ossification of the posterior longitudinal ligament? [J]. *Spine:Phila Pa 1976*, 2012, 37(5):E315 - 317
- 14 Pham MH, Attenello FJ, Lucas J, *et al.* Conservative management of ossification of the posterior longitudinal ligament. A review [J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 30(3):E2
- 15 Wu JC, Chen YC, Liu L, *et al.* Conservatively treated ossification of the posterior longitudinal ligament increases the risk of spinal cord injury: a nationwide cohort study [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(3):462 - 468
- 16 Matsunaga S, Sakou T. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: etiology and natural history [J]. *Spine:Phila Pa 1976*, 2012, 37(5):E309 - 314
- 17 Fujimori T, Iwasaki M, Okuda S, *et al.* Long - term results of cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament with an occupying ratio of 60% or more [J]. *Spine:Phila Pa 1976*, 2014, 39(1):58 - 67
- 18 Chen Y, Yang L, Liu Y, *et al.* Surgical results and prognostic factors of anterior cervical corpectomy and fusion for ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e0120008
- 19 Kim B, Yoon Do H, Shin HC, *et al.* Surgical outcome and prognostic factors of anterior decompression and fusion for cervical compressive myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. *Spine J*, 2015, 15(5):875 - 884
- 20 Sakai K, Okawa A, Takahashi M, *et al.* Five - year follow - up evaluation of surgical treatment for cervical myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: a prospective comparative study of anterior decompression and fusion with floating method versus laminoplasty [J]. *Spine:Phila Pa 1976*, 2012, 37(5):367 - 376
- 21 Lee CH, Jahng TA, Hyun SJ, *et al.* Expansive laminoplasty versus laminectomy alone versus laminectomy and fusion for cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: is there a difference in the clinical outcome and sagittal alignment? [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2016, 29(1):9 - 15
- 22 Manzano GR, Casella G, Wang MY, *et al.* A prospective, randomized trial comparing expansile cervical laminoplasty and cervical laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(2):264 - 277
- 23 Katsumi K, Izumi T, Ito T, *et al.* Posterior instrumented fusion suppresses the progression of ossification of the posterior longitudinal ligament: a comparison of laminoplasty with and without instrumented fusion by three - dimensional analysis [J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(5):1634 - 1640
- 24 Lee CK, Shin DA, Yi S, *et al.* Correlation between cervical spine sagittal alignment and clinical outcome after cervical laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(1):100 - 107
- 25 陈欣, 庄颖峰, 孙宇, 等. 单开门颈椎管扩大椎板成形术治疗颈椎后纵韧带骨化症的中远期疗效观察 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015, 25(12):1057 - 1062
(收稿日期:2016 - 03 - 24)
(修回日期:2016 - 04 - 01)