

编者按: 2012 年, 济宁医学院迎来了建校 60 华诞。为此, 本刊自第 1 期开辟“杰出校友学术论坛”专栏, 特邀有突出贡献的校友撰文, 以展现他们博学至善, 求索进取, 在医学研究领域取得的骄人成绩和丰硕成果, 作为献给学校 60 周年庆典的礼物, 以饕读者。

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.02.001

· 杰出校友医学学术论坛 ·

老年痴呆的心血管危险因素 相关临床发病机理及人群预防

仇成轩

(瑞典卡罗琳斯卡医学院, 中国山东济宁医学院)



仇成轩, 1985 年毕业于山东医学院卫生系, 获医学学士学位。之后任教于山东济宁医学院, 1994 年晋升为副教授, 1999 年应邀赴瑞典卡罗琳斯卡医学院留学、工作, 2002 年被济宁医学院聘为客座教授。曾被评为济宁医学院专业技术拔尖人才(1993)、山东省高等院校中青年学术骨干和学科带头人培养对象(1995)和济宁医学院“十佳教师”(1995)。曾获天津医科大学流行病学专业硕士学位(1990)、武汉同济医科大学流行病学与统计学专业博士学位(1999)和瑞典卡罗琳斯卡医学院老年病流行病学专业博士学位(2004)。曾在美国国立卫生研究院做博士后(2005~2006)和访问学者(2008), 在芬兰国家卫生和社会福利研究院做高级访问学者(2009~2010)。现为卡罗琳斯卡医学院流行病学副教授、资深研究员和博士生导师。近十多年来从事脑衰老和老年痴呆流行病学研究工作, 获瑞典国家研究委员会、瑞典国家职业生活和社会学研究会委员会及欧洲衰老研究未来领导者项目等多项基金资助。迄今发表论文 120 余篇, 其中 50 余篇发表在 Annals of Neurology、Neurology、Lancet Neurology、Archives of Neurology、Archives of Internal Medicine、Hypertension、Stroke、Neurobiology of Aging 和 Diabetes 等 30 余种国际专业期刊, 论文被引用 1300 余次(他引 1180 次), H 因子 20。另参编英文著作 15 部。参加衰老相关国际学术会议 30 余次。主办 2012 中国瑞典衰老与健康国际学术研讨会, 担任会议主席。应邀担任 40 余种国际专业杂志的独立审稿人和近 10 个国家或国际专业组织基金会的项目评阅人。国际流行病学协会(IEA)会员和国际血管性行为和认知障碍学会(VAS-COG)会员。

关键词 老年痴呆; 阿尔茨海默病; 心血管危险因素; 发病机理; 人群干预; 流行病学

中图分类号: R742.5 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2012)04-078-06

老年痴呆是由认知功能退化导致的临床综合征, 表现为多种认知功能(如记忆、语言、行为、定向力及执行功能等)下降, 且严重程度足以影响患者的日常生活和工作能力。流行病学调查显示 65 岁及以上人群老年痴呆患病率约为 6%~10%, 65 岁之后其患病率几乎每 5 年增加 1 倍^[1-2]。阿尔茨海默病和血管性痴呆是老年痴呆的两种主要类型, 分别占痴呆临床诊断病例的 70% 和 20%。阿尔茨海

默病由脑组织原发神经退行性病变(即神经细胞炎性老年斑块和神经纤维缠结)引起。血管性痴呆则由反复或多发性脑梗塞引起, 又称多发脑梗塞性痴呆。近年来以社区人群为基础的神经病理学和影像学研究发现, 单纯阿尔茨海默病和单纯血管性痴呆相对较少见, 而同时伴有脑血管损害和神经退行性病变的混合型痴呆可能是最常见的痴呆类型^[3]。老年痴呆是导致老年人体力活动功能障碍、生活质

量下降、需要医疗保健机构长期监护及死亡的主要因素之一,被认为是一种恶性疾病。

据阿尔茨海默病国际估计^[2],2010 年全球约有 3560 万老年痴呆患者,预计患者总数大约每 20 年增加 1 倍;2010 年全球用于老年痴呆的各种费用高达 6000 亿美元,相当于国民生产总值(GDP)的 1%。为有效应对人口老龄化及相伴随的认知老化和老年痴呆对社会保障和经济发展所带来的挑战,近 30 年来,世界上许多国家特别是发达国家相继开展了一系列以社区老年人群为基础的队列研究项目,旨在探讨脑衰老和功能障碍,特别是老年痴呆的发生过程、发病机制、影响因素及干预对策,其中有些项目以中青年人群为研究对象进行长达 30~40 年的随访观察,这些队列研究有助于从整个人生经历的角度(a life-course perspective)认识生命后期认知功能老化和老年痴呆的发病因素,为制定人群干预对策提供依据。本文简要综述最近几年来国际上有关老年痴呆的血管性因素、相关临床发病机理及预防对策方面的研究文献,有关该领域更详细的参考文献参见其它综述^[4-5]。

1 心血管危险因素

迄今许多以社区人群为基础的流行病学研究发现血管性危险因素及相关疾病与老年痴呆的发病有关联,其联系亦被系统综述(systematic review)和荟萃分析(meta-analysis)所证实^[5],表明血管系统损害在老年痴呆发病过程中有重要作用。这些因素包括生活方式、代谢性因素和心脑血管疾病等。

1.1 生活方式因素

1.1.1 吸烟 回顾性研究常发现吸烟者患阿尔茨海默病的风险较低,推测烟草中的尼古丁可能有助于延缓痴呆临床发病。但队列研究发现这种看似保护性作用在很大程度上归因于生存偏倚,因为吸烟者患阿尔茨海默病后生存率很低^[5]。许多人群随访研究表明吸烟,包括被动吸烟,可增加老年痴呆和阿尔茨海默病的发病风险^[6]。吸烟与 APOE ϵ 4 基因(迄今唯一被确认的散发性阿尔茨海默病的易感基因)可能有交互作用,使携带该基因的吸烟者发生老年痴呆或阿尔茨海默病的危险性明显增加^[7]。荟萃分析证实吸烟人群比从未吸烟者发生老年痴呆的风险增加 50%~80%^[8]。长期观察性研究发现中年期吸烟,尤其是每天吸烟量超过 20 支者,患痴呆的风险成倍增加^[9]。因此,现有证据支持吸烟是阿尔茨海默病和老年痴呆的重要

危险因素。

1.1.2 饮酒习惯 长期酗酒会导致“酒精中毒性痴呆”,并增加血管性痴呆的风险。中年期经常狂饮可使晚年发生痴呆的危险性成倍增加^[10]。瑞典一项 75 岁及以上老年人群队列研究发现,重度饮酒与老年痴呆的高危险有关,但轻度或中度饮酒者痴呆患病风险较低^[11]。近 10 年来许多研究都发现老年人适度少量饮酒能降低痴呆发病的风险,且系统综述亦倾向于支持适量饮酒对老年痴呆有潜在预防作用^[12]。但因观察性研究存在各种潜在偏倚(如信息偏倚、诊断分类偏倚及与饮酒习惯相关的生活方式或社会经济地位导致的混杂偏倚)和饮酒量化的方法学差异,应谨慎看待轻度或中度饮酒对老年痴呆有预防作用的结论。

1.1.3 业余时间体力活动 业余时间每天或每周坚持体育锻炼,包括低强度休闲活动(如散步),可减少阿尔茨海默病和老年痴呆的风险,并有助于维持认知功能。随访研究显示,业余时间体力活动量与阿尔茨海默病风险之间呈剂量-效应关系,即体力活动量越大者患痴呆的风险越低。前瞻性队列研究的荟萃分析提示,相对于业余时间体力活动量最少者,活动量最高者阿尔茨海默病患病风险下降约 45%^[13]。

1.2 代谢性因素

1.2.1 高血压 高血压作为脑卒中最重要危险因素会增加血管性痴呆的风险。近年来,越来越多的证据支持高血压亦是阿尔茨海默病的潜在危险因素。系统综述揭示高血压和老年痴呆风险之间的关系依赖于年龄^[14-15]。多项队列研究支持中年高血压特别是未得到有效控制者与晚年发生痴呆的风险增加有关联,其联系独立于 APOE 基因和其它血管性因素^[14]。因此,积极控制中年期高血压,特别是高收缩压,被认为是减少老年痴呆危险性的有效策略^[16]。在高龄老年人群(如 75 或 80 岁以上)中,血压水平和老年痴呆的关系较复杂:有研究显示严重收缩性高血压(>180 mmHg)能增加痴呆的危险性,但更多研究则发现低血压可预测老年痴呆的风险^[14]。鉴于老年痴呆有很长临床前期,低血压被认为是痴呆患者脑组织退行性病变进展导致血压调节功能障碍的后果。但长期随访研究亦证实了这种关联,表明晚年低血压可通过影响脑血流灌注参与老年痴呆的病理和临床表现过程^[14,17]。许多观察性研究发现,服用抗高血压药物的老年人患痴呆的风险较低^[14,18],但临床试验结果多为阴性。除欧洲 Syst-Eur 外,有几项大规模随机化临床试验均未能独立地证实高血压患

者中用药物控制高血压能降低老年痴呆的发病风险,但临床试验的荟萃分析显示,抗高血压治疗对老年痴呆有临界预防作用,且不同类药物似有不同作用^[19]。

1.2.2 脂质代谢异常 高胆固醇作为动脉粥样硬化的重要危险因素亦可能参与老年痴呆的发病过程。有研究发现,中年高胆固醇血症增加晚年发生阿尔茨海默病和老年痴呆的风险,但晚年总胆固醇水平和老年痴呆的关系颇有争议^[20];有研究表明,晚年高脂血症增加老年痴呆(特别是非阿尔茨海默型痴呆)的危险比,但另一些研究则未发现总胆固醇和老年痴呆的风险有任何关联或呈负相关。系统综述和荟萃分析揭示,总胆固醇与老年痴呆的关系依赖于年龄,即中年总胆固醇水平高与晚年发生老年痴呆的风险增加有关,而晚年总胆固醇水平和老年痴呆之间没有关系或呈负相关^[20-21]。长期队列观察性研究发现,总胆固醇在痴呆表现出临床症状 10 多年前即开始下降,表明晚年低胆固醇或中年后总胆固醇下降可能是随后发生老年痴呆或阿尔茨海默病的先兆。一些观察性研究发现,服用他汀类降胆固醇药物(statins)者患老年痴呆和阿尔茨海默病的比例风险较低,且这类药物对预防阿尔茨海默病似有生物学合理性,但迄今在老年人中进行的几项临床试验均未能证实用药物降低总胆固醇对老年痴呆有任何预防或治疗作用^[5,20]。

1.2.3 超重或肥胖(体重指数) 系统综述揭示体重指数与痴呆的联系亦随年龄而变化,即中年期较高体重指数是老年痴呆的危险因素,而晚年低体重指数或中年期后体重下降则预示老年痴呆可能会发生^[22]。长期随访研究发现在 30~50 岁时体重指数较高特别是向心性肥胖者晚年发生老年痴呆的风险增加^[23-24]。在美国檀香山美裔日本男性队列研究中发现体重指数在大约痴呆临床发病 10 年之前即开始明显下降。虽然有研究表明晚年中心性肥胖与阿尔茨海默病有关,更多研究表明晚年低体重指数与随后发生痴呆的风险增加有关^[5,22]。这些研究表明老年人体重下降与随后发生痴呆有关。前瞻性研究的荟萃分析揭示超重或肥胖者老年痴呆的患病风险增加约 40%~60%,中年期肥胖与晚年发生痴呆的联系更强^[25-26],表明中年超重或肥胖是老年痴呆的危险因素,而晚年低体重指数和体重减低可能预示老年痴呆或许要发病。

1.2.4 高血糖和糖尿病 长期高血糖或糖尿病会对血管系统造成损害,因而增加血管性痴呆的危险性。一些人群纵向研究发现糖尿病亦增加阿尔茨

海默病的风险^[27]。长期随访观察显示中年期糖尿病比晚年糖尿病与老年痴呆的关联性更强,表明长期糖尿病在老年痴呆发病过程中有更重要作用。前瞻性研究的系统综述和荟萃分析证实糖尿病增加老年痴呆和阿尔茨海默病的风险^[25,28]。临界糖尿病或糖耐量减低也与老年痴呆有关。糖尿病与阿尔茨海默病相关联的机制复杂,糖尿病能促使轻度认知功能损害进展为痴呆。高血糖、胰岛素缺乏、晚期糖化终末产物或糖尿病伴发病(如高血压、肥胖和血脂异常)等均可能影响脑组织退行性病变^[29]。

1.2.5 代谢综合征 代谢综合征是高血压、肥胖、高血脂和高血糖等多种血管性或代谢性因素聚集。已知代谢综合征的成分如高血糖和高血压等与阿尔茨海默病有关。尽管一些研究表明代谢综合征与血管性痴呆有关,但社区人群随访研究多未发现晚年代谢综合征和阿尔茨海默病风险之间有关联^[30-31]。由于代谢综合征的成分(如血压、血脂和体重指数)随年龄增加而变化,老年人代谢综合征在预测阿尔茨海默病风险方面可能并不优于其相关组成部分。

1.3 心、脑血管疾病

1.3.1 动脉粥样硬化 社区人群随访研究发现颈动脉 B 超检查或踝臂指数确定的严重动脉粥样硬化与阿尔茨海默病和老年痴呆风险增加有关^[32-33]。颈动脉内膜中层厚度和颈动脉、股动脉脉搏波速度增加(严重动脉硬化的指标)亦与认知功能加速下降有关^[34]。冰岛雷克雅未克研究发现冠状动脉钙化(动脉粥样硬化指标)与认知功能障碍和老年痴呆有关联^[35]。这些研究表明,动脉粥样硬化可能参与了阿尔茨海默病和老年痴呆的发病或临床表现过程。

1.3.2 心血管疾病 美国一项队列研究发现老年痴呆与心血管疾病特别是外周动脉血管疾病有关,表明广泛的外周动脉粥样硬化是老年痴呆重要的危险因素^[5]。另有一些流行病学研究提示,其它心血管疾病诸如隐匿性心肌梗死、心房颤动和心力衰竭等均可能与老年痴呆和阿尔茨海默病发病危险性的增加有关联,但研究结果尚不完全一致^[5,36-37]。

1.3.3 脑血管损害 多发性或脑关键部位梗塞是中风后痴呆的重要决定因素。前瞻性研究的系统综述揭示中风发病后发生痴呆的危险性是对照组的 2-4 倍^[38-39]。脑栓塞亦是老年痴呆重要的危险因素。颅脑磁共振成像检测到的隐匿性脑梗塞和微血管病变(如腔隙性脑梗塞、脑白质病变和微出

血)或眼底微血管损害(作为脑微血管病变的标志)均与老年痴呆和认知功能下降的风险增加有关^[40-42],表明微血管损伤与老年痴呆的病理机制或发病过程有关。有研究显示,APOE ϵ 4 基因可与中风呈协同作用而显著增加老年痴呆的风险^[43]。因为痴呆伴有中风病史者常被诊断为血管性痴呆,所以迄今很少有流行病学研究发现临床中风史与阿尔茨海默病有关联。

2 临床发病机理

病理性脑老化主要包括脑组织原发退行性病变和血管系统损害,年龄是其主要决定因素。因此,这类病变在非痴呆老年人特别是高龄老年人中常可见到,但脑组织病变负荷在达到一定水平之前并不表现出痴呆的症状。老年痴呆临床综合征的表现取决于脑组织退行性和血管性病变的负荷及其交互作用。有证据显示血管性危险因素可导致脑血管损害,并可能参与脑组织退行性病变过程,这些病变与遗传易感因素(如 APOE ϵ 4 基因)各自独立地或通过彼此间的交互影响促使老年痴呆表现出临床症状(图)^[5]。

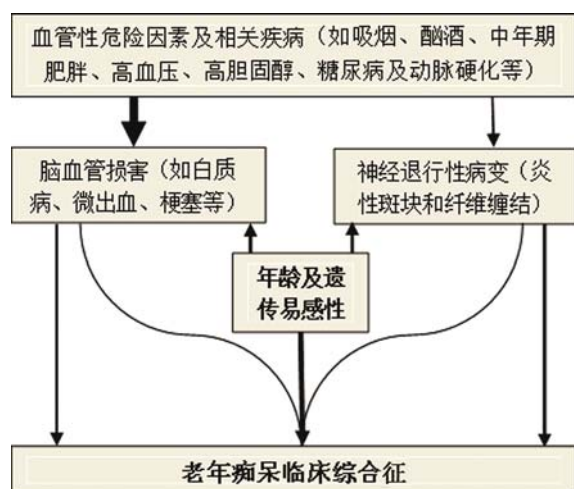


图1 血管性因素及相关疾病与老年痴呆
(临床综合征)联系的机理

2.1 脑血管损害机制

吸烟、高血压、高胆固醇和糖尿病等血管性危险因素可导致全身动脉系统硬化和脑隐匿性微血管损害(如脑梗塞、白质病变及微出血),系统综述证实这些微血管损害与老年痴呆有关联^[40-41]。以人群为基础的病理解剖及神经病理学研究支持脑动脉粥样硬化与阿尔茨海默病的特征性病变负荷有关联,鉴于动脉粥样硬化和阿尔茨海默病的病理机制都涉及氧化应激、炎症反应和 β -淀粉样改变

等,表明两类病变可能是相伴随但相互独立的病理过程,但严重颅内动脉粥样硬化可诱导脑组织缺血,加速 β -淀粉样蛋白(神经炎症性斑块的成分)沉积,从而促进认知功能减退和老年痴呆的临床发病^[44]。脑组织病理学研究发现在阿尔茨海默病的病变负荷可比的情况下,伴有脑梗塞和严重颅内动脉粥样硬化者老年痴呆患病风险较高^[45],进一步表明在原发神经退行性病变的基础上脑血管系统损害可促使痴呆临床症状的发生。其实脑血管损害和阿尔茨海默病特征性病理改变在老年痴呆患者中常共同存在,表明两类病变汇聚可通过交互影响促进痴呆表现出临床症状^[46]。另外,中风前脑萎缩与中风后痴呆的危险性增加有关联,亦表明中风后痴呆的发生可能是神经退行性病变和脑血管病损害共同作用的结果^[38-39]。

2.2 脑组织退行性病变机制

脑组织病理影像学研究证实,颅脑磁共振显示局部(如海马)脑萎缩的严重程度与相应区域脑组织退行性病变的负荷高度相关,表明脑萎缩是脑组织退行性病变的可靠影像学指标。一些研究发现,吸烟和高血压等因素与脑组织神经炎症性斑块和纤维缠结及内侧颞叶萎缩有直接联系^[5],表明这些因素除导致血管系统损害外亦可能影响神经退行性病变过程。中年期肥胖或有心理压力的女性晚年发生颞叶萎缩和严重脑白质病变的危险性更大^[47]。随访资料还表明,糖尿病能通过加速局部脑萎缩的进展显著加速认知功能退化^[48]。心脏功能受损和心血管危险因素负荷增加亦与全球和局部脑萎缩有关联^[49]。这些研究表明,血管性因素和相关疾病通过影响脑组织退行性病变过程是导致认知功能退化和老年痴呆的潜在致病机制。

3 人群预防策略和措施

近20年来,流行病学、神经影像学和神经病理学等多学科研究成果为制定针对老年痴呆病因的预防与干预对策提供了重要依据^[50-51]。现有的证据支持两项预防策略有可能推迟老年痴呆的发生,即保持心血管系统健康和增加认知储存。本文只讨论针对心血管系统的干预对策,有关通过增加认知储存以延缓痴呆发病的策略见其它文献^[52]。研究表明,如果能推迟老年痴呆临床发病五年,其患病率和社区患者人数将会降低50%,甚至延缓痴呆临床发病两年也将会带来显著的经济和社会效益^[53]。

虽然血管性因素导致老年痴呆的作用机制尚

不完全清楚,但多学科研究认为,从青、中年开始积极控制心血管危险因素及相关疾病(如吸烟、高血压、糖尿病、肥胖及心脑血管疾病)以延缓痴呆及阿尔茨海默病的发病过程和临床表现有其生物学合理性。控制吸烟、高血压、高胆固醇、肥胖和糖尿病是主要的干预措施。人群干预研究已经证明,高血压、糖尿病和肥胖等主要的血管性危险因素可以通过改变饮食习惯和生活方式(如体育锻炼)得到预防,因此,相应干预措施可能会通过推迟老年痴呆临床综合征的发生减少其发病风险。鉴于中年期具有这些血管性因素与晚年发生老年痴呆有更强的联系,有关预防措施应从中年期开始实施。值得强调的是,近几年国内大规模流行病学研究揭示我国居民不健康的生活方式或血管性因素(如吸烟、高血压、超重或肥胖即糖尿病等)及相关慢性疾病的流行现状十分严重^[54],因此,针对我国居民某些不健康的生活行为方式及血管性危险因素的流行特点,积极实施人群干预措施以预防常见心脑血管疾病和老年痴呆,在促进老年人群健康与长寿方面尤其重要。此外,老年人,特别是高龄老年人,中枢神经系统调节脑血流灌注的机制常明显受损,因此,在高龄老年人中预防脑血管病复发、积极治疗心力衰竭和避免血压过低等将有助于维持充足的脑血流灌注,从而预防痴呆的临床发病。

4 结语

脑衰老和功能障碍是人口老龄化与健康领域的重要研究课题。以社区老年人群(如60岁以上)为研究对象,将流行病学、临床神经病学、神经心理学、颅脑影像学及基础医学(如神经生物学和遗传学)的方法和技术结合起来,从多学科领域综合研究脑老化与功能障碍(如认知损害和痴呆)的影响因素、发病机理和人群预防对策在一定程度上反映了该领域的研究方向。多学科研究证据表明,血管性危险因素及相关疾病对老年痴呆的发生、发展和临床表现有重要作用,因此,从整个人生经历的过程积极控制血管性危险因素和相关疾病以保持血管系统健康是预防老年痴呆,促进老年人群健康的重要措施。

志谢

作者的工作受瑞典国家研究委员会(The Swedish Research Council, VR)、瑞典国家职业生活和社会学研究委员会(The Swedish Council for Working Life and Social Research, FAS)、欧洲衰老研究未来领导者项目(Future Leaders of Ageing Research in Europe, FLARE)和瑞典卡罗琳斯卡医学院(Karolinska Institutet)等机构资助,特此志谢!

参考文献:

- [1] 仇成轩, Winblad B, Fratiglioni L. 阿尔茨海默病流行病学研究进展[J]. 见: 李立明主编, 流行病学进展(10卷). 北京: 北京医科大学出版社, 2002: 117-142.
- [2] Alzheimer's Disease International (2010). World Alzheimer Report 2010: Global Economic Impact of Dementia (www.alz.co.uk/research/world-report, accessed March 30, 2012).
- [3] Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward[J]. Neurology, 2009, 72(4): 368-374.
- [4] Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2009, 11(2): 111-128.
- [5] Qiu C. Epidemiological findings of vascular risk factors in Alzheimer's disease: implications for therapeutic and preventive intervention[J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(11): 1593-607.
- [6] Barnes DE, Haight TJ, Mehta KM, et al. Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study[J]. Am J Epidemiol, 2010, 171(3): 292-302.
- [7] Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, et al. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study[J]. J Cell Mol Med, 2008, 12(6B): 2762-2771.
- [8] Anstey KJ, Von Sanden C, Salim A, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies[J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(4): 367-378.
- [9] 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.
- [10] Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study [J]. BMJ, 2004, 329(7465): 539.
- [11] Huang W, Qiu C, Winblad B, et al. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older[J]. J Clin Epidemiol, 2002, 55(10): 959-964.
- [12] Peters R, Peters J, Warner J, et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review[J]. Age Ageing, 2008, 37(5): 505-512.
- [13] Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence [J]. Psychol Med, 2009, 39(11): 3-11.
- [14] Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia[J]. Lancet Neurol, 2005, 4(8): 487-499.
- [15] Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword[J]. Ageing Res Rev, 2009, 8(2): 61-70.
- [16] Launer LJ, Hughes T, Yu B, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study[J]. Hypertension, 2010, 55(6): 1352-1359.
- [17] Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Low diastolic pressure and risk of dementia in very old people: a longitudinal study[J].

- Dement Geriatr Cogn Disord, 2009, 28(3): 213-219.
- [18] Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis [J]. BMJ, 2010, 340: b5465.
- [19] Staessen JA, Thijs L, Richart T, et al. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia[J]. Hypertension, 2011, 57(2): e6-7.
- [20] Solomon A, Kivipelto M. Cholesterol-modifying strategies for Alzheimer's disease[J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(5): 695-709.
- [21] Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2008, 16(5): 343-354.
- [22] Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2008, 9(3): 204-218.
- [23] Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden[J]. Neurology, 2009, 73(19): 1559-1566.
- [24] Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: Cardiovascular Health Study[J]. Arch Neurol, 2009, 66(3): 336-342.
- [25] Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(6): 505-512.
- [26] Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, et al. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies[J]. Obes Rev, 2011, 12(5): e426-437.
- [27] Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study [J]. Neurology, 2011, 77(12): 1126-1134.
- [28] Kopf D, Frölich L. Risk of incident Alzheimer's disease in diabetic patients: a systematic review of prospective trials[J]. J Alzheimers Dis, 2009, 16(4): 677-685.
- [29] Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, et al. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology[J]? Nat Rev Neurol, 2010, 6(10): 551-559.
- [30] Forti P, Pisacane N, Rietti E, et al. Metabolic syndrome and risk of dementia in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(3): 487-492.
- [31] Solfrizzi V, Scafato E, Capurso C, et al. Metabolic syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Ageing[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(4): 433-440.
- [32] Laurin D, Masaki KH, White LR, et al. Ankle-to-brachial index and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study[J]. Circulation, 2007, 116(20): 2269-2274.
- [33] van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JC, et al. Atherosclerosis and risk for dementia[J]. Ann Neurol, 2007, 61(5): 403-410.
- [34] Elias MF, Robbins MA, Budge MM, et al. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age[J]. Hypertension, 2009, 53(4): 668-673.
- [35] Vidal JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, et al. Coronary artery calcium, brain function and structure: the AGES-Reykjavik Study[J]. Stroke, 2010, 41(5): 891-897.
- [36] Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2008, 39(5): 1421-1426.
- [37] Dublin S, Anderson ml, Haneuse SJ, et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(8): 1369-1375.
- [38] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(11): 1006-1018.
- [39] Savva GM, Stephan BC. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: A systematic review [J]. Stroke, 2010, 41(1): e41-46.
- [40] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701.
- [41] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2010, 341: c3666.
- [42] Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study [J]. Neurology, 2010, 75(24): 2221-2228.
- [43] Jin YP, Østbye T, Feightner JW, et al. Joint effect of stroke and APOE 4 on dementia risk: the Canadian Study of Health and Aging[J]. Neurology, 2008, 70(1): 9-16.
- [44] Garcia-Alloza M, Gregory J, Kuchibhotla KV, et al. Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition [J]. Brain, 2011, 134(pt12): 3697-3707.
- [45] Dolan H, Crain B, Troncoso J, et al. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer's disease in the BLSA cohort[J]. Ann Neurol, 2010, 68(2): 231-240.
- [46] Strozzyk D, Dickson DW, Lipton RB, et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia[J]. Neurobiol Aging, 2010, 31(10): 1710-1720.
- [47] Johansson L, Skoog I, Gustafson DR, et al. Midlife psychological distress associated with late-life brain atrophy and white matter lesions: a 32-year population study of women[J]. Psychosomatic Med, 2012, 74(2): 120-125.
- [48] van Elderen SG, de Roos A, de Craen AJ, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up[J]. Neurology, 2010, 75(11): 997-1002.
- [49] Qiu C, Zhang Y, Bronge L, et al. Medial temporal lobe is vulnerable to vascular risk factors in men: a population-based study[J]. Eur J Neurol, 2012, Jan 17. doi: 10. 1111/j. 1468-1331. 2011. 03645. x.
- [50] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(9): 819-828.
- [51] Qiu C, Xu WL, Fratiglioni L. Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence towards intervention[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(3): 689-697.
- [52] 仇成轩. 社会心理因素、遗传易感性及其交互影响在认知老化过程中的作用[J]. 中华行为医学和脑科学杂志, 2012, 21(4): 293-296.
- [53] Brodaty H, Breteler MM, Dekosky ST, et al. The world of dementia beyond 2020[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(5): 923-927.
- [54] Yang ZY, Yang Z, Zhu L, et al. Human behaviors determine health: strategic thought on the prevention of chronic non-communicable diseases in China[J]. Int J Behav Med, 2011, 18(4): 295-301.

(收稿日期 2012-04-02)