

2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(七): 阿尔茨海默病的危险因素及其干预

中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组

中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

痴呆已经成为老年人群致死和致残的主要疾病之一,而阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的首要病因。根据中国认知与老化研究(COAST 研究),截止到 2009 年,中国有 920 万痴呆患者,其中 62.5% 的痴呆患者都是 AD 导致的^[1]。AD 致残率高,患者晚期丧失独立生活能力,完全需要他人照料,给社会和家庭带来了沉重的经济负担和护理负担。AD 目前仍然缺乏能够改变疾病进程的药物,仍以对症治疗为主。因此,明确 AD 发病的危险因素,并针对这些危险因素开展早期干预和预防,是降低或延缓 AD 发病的可行方法之一。

危险因素通常和疾病的病因或结局相关,可能参与到疾病的某个致病途径,但其灵敏度和特异度常常不足以成为疾病的诊断标志物。AD 的危险因素有多种分类方法,如血管类危险因素、生活方式相关危险因素、遗传危险因素等,考虑其在 AD 早期干预中的意义,本文分为可干预的危险因素和不可干预的危险因素。

一、不可干预的危险因素

(一) 年龄

年龄是 AD 最大的危险因素,大多数散发性 AD 患者都是在 65 岁以后起病。世界范围内不同国家的流行病学研究都证实 AD 的发病率和患病率随着年龄增长而升高。荟萃研究的结果显示,在 60 岁以后,AD 的发病率每 10 年会增高一倍^[2]。尽管年龄

是 AD 最大的危险因素,需要注意的是 AD 并不是老化的必然结果,而老化本身也并不足以导致 AD 的发病。

(二) 性别

性别也是影响 AD 发病的一个重要危险因素。荟萃研究的结果显示男性比女性的痴呆患病率低 19% ~ 29%^[2],造成这种差别的一个可能原因是女性的寿命比男性更长,而在高龄人群中痴呆的发病率更高。

(三) 遗传因素

除了年龄,AD 最为明确的因素是遗传因素,这包括 AD 的致病基因和风险基因。目前已知的 AD 致病基因有三个,分别是位于 21 号染色体的淀粉样蛋白前体基因(amyloid precursor protein, APP),位于 14 号染色体的早老素-1 基因(presenilin 1, PSEN1)和位于 1 号染色体的早老素-2 基因(presenilin 2, PSEN2)。携带有 APP 或者 PSEN1 基因突变的人群 100% 会发展为 AD,而携带有 PSEN2 基因突变的人群,其发展为 AD 的概率为 95%^[3]。携带有 AD 致病基因突变的 AD 患者约占 AD 总患者数的 5% 左右,这部分患者通常在 65 岁之前就会起病。

在 AD 的风险基因中,研究最为深入和获得最广泛认可的是载脂蛋白 E 基因(apolipoprotein E, APOE)。人 ApoE 基因位于第 19 号染色体长臂中的第 1 区 3 号带中的第 2 号亚带(19q13.2)上,有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 三种不同的等位基因,其在人群中的携带率分别为 10% ~ 20%、60% 和 20% ~ 30%^[4]。研究表明 APOE $\epsilon 4$ 等位基因参与调节 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)的生成,并且影响星形胶质细胞和神经元对 A β 的清除,从而影响 A β 的形成和沉积。同时 APOE $\epsilon 4$ 基因不能有效地维持 tau 蛋白与微管蛋白连接的稳定性以及不能抑制 tau 蛋白的自身聚集,从而导致双螺旋纤维的形成^[4]。不同 APOE 等

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.002

基金项目:国家自然科学基金(81530036);国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目(31627803);北京市医院管理局“使命”人才计划(SML20150801);北京学者;北京市科学技术委员会资助课题(Z16110000216137)

通信作者:贾建平,100053 北京,首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科;北京市老年认知障碍疾病重点实验室;首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究;教育部神经变性病重点实验室;国家老年疾病临床医学研究中心;Email:jjp@ccmu.edu.cn

位基因对 AD 发病风险的影响各不相同,其中 APOE $\epsilon 4$ 等位基因携带者中 AD 的患病风险增加,平均发病年龄降低。研究显示携带一个 APOE $\epsilon 4$ 等位基因的人群,其罹患 AD 的风险约是正常人的 3.2 倍,而携带有两个 APOE $\epsilon 4$ 等位基因的人群,其罹患 AD 的风险是正常人的 8 ~ 12 倍^[5]。同时携带 APOE $\epsilon 4$ 等位基因者与未携带者相比,其从轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)向 AD 的转化速度也明显加快^[6]。

除了 APOE 基因,另一个广泛研究的 AD 风险基因是分拣蛋白相关受体 1 基因(sortilin-related receptor 1, SORL1)。此外,基因组关联分析研究还发现了其他多个与 AD 发病相关的风险基因,包括 CLU、PICALM、CR1 和 BIN1 等,这些等位基因的汇总优势比(OR)通常在 1.1 ~ 1.5^[7]。

(四)家族史

并非所有的 AD 患者都有家族史,然而如果一个个体的一级亲属(包括父母、兄弟姐妹)中有人罹患 AD,其最终发展为 AD 的风险会增加 10% ~ 30%^[8]。一项研究显示,如果一个家庭中有 2 名或 2 名以上的同胞(即兄弟姐妹)罹患 AD,其家庭成员发展为 AD 的风险是普通人群的 3 倍^[9]。AD 的这种家族聚集性可能是遗传因素与环境因素共同作用的结果。来自瑞典双胞胎研究的结果显示,环境因素对 AD 发病的贡献并不低于遗传因素的作用^[10]。

二、可干预的危险因素

(一)心脑血管疾病

不同类型的脑血管病,包括脑出血、脑梗死、脑小血管病等,均会增加 AD 的患病风险。多个研究也证实了不同的脑血管病的影像学或者病理标志物与 AD 发病风险的增高相关,这包括 Willis 环动脉粥样硬化、白质病变和皮质梗死等。另一方面,脑血管病和 AD 也常常同时存在。在 AD 患者的系列尸检研究中,34% ~ 50% 的病理证实的 AD 患者脑内均有血管性病理改变。大约 1/3 诊断为血管性痴呆的患者脑组织中都有 AD 样病理改变^[11],合并脑血管病的 AD 患者其认知功能表现也通常更差^[12]。

心脑血管病也与 AD 和痴呆发病风险的增高相关。一方面,心血管疾病常常伴随许多血管性危险因素,如高血压、血脂增高等,这些都是 AD 发病的危险因素。另一方面,心血管疾病本身也是 AD 发病的危险因素。研究显示 25% 的心衰患者都伴有认知功能减退^[13],轻中度心衰患者认知损害多局限于记忆和信息处理等方面^[14]。

(二)血压

多个横断面和纵向研究均证实中年期的高血压会增加 AD 的发病风险。在一项包含了 3 707 例日本人和美国人的 Honolulu-Asia 研究中发现,中年期未经治疗的收缩期或舒张期高血压与 25 年后的痴呆发病相关,同时也与患者的脑萎缩、老年斑及神经原纤维缠结的形成相关^[15]。另一方面,随着年龄增长,血压增高对 AD 发病风险的作用逐渐减少,甚至发生反转,老年期低血压成为 AD 发病的危险因素。一项针对 75 岁以上老年人进行的为期 6 ~ 9 年的随访研究显示,低血压不仅能促进 AD 的发生,而且会加重 AD 的临床症状^[16]。

除了观察性研究,多个随机对照临床试验也观察了降压治疗对认知功能的作用。其中,Syst-Eur 研究、PROGRESS 研究和 HOPE 研究中均观察到了降压治疗对痴呆发病风险的降低和认知功能的改善作用,而另外几项 RCTs 研究,包括 MRC 研究、SHEP、SCOPE 和 HYVET-COG 研究未能观察到降压治疗对认知功能的改善作用^[17]。然而这些研究都只观察了降压治疗的短期预后,更长时间的观察可以帮助我们进一步明确中年期的降压治疗对晚年 AD 发病风险的影响。

(三)血脂

尽管多个研究老年期血脂水平与 AD 发病风险关系的横断面研究或观察性研究的结果缺乏一致性,针对中年期血脂水平与 AD 发病风险关系的流行病学研究支持总胆固醇或低密度胆固醇(LDL-C)的增高会增加 AD 的发病风险。一项纵向队列研究显示,中年期(平均年龄 50 岁)外周血总胆固醇水平增高会使 AD 的发病风险增高 3 倍,而这种发病风险的增高与 APOE 基因型、教育水平、吸烟、饮酒等无关^[18]。其他几项流行病学研究也得到了相似的结论^[19]。而针对老年期血脂水平与 AD 发病风险关系的研究,其结果却缺乏一致性,这些研究的结果显示老年期外周血胆固醇水平增高可能增高或者降低 AD 发病风险,也可能没有相关性^[20]。

(四)2 型糖尿病

流行病学研究显示 2 型糖尿病会导致 AD 的发病风险增加将近一倍^[21-23],同样,这种相关性多来自中年期血糖水平,老年期血糖水平与 AD 发病风险的相关性仍不明确。一项纳入 10 项纵向研究的荟萃分析显示,2 型糖尿病会将 AD 的发病风险增加 54%^[24]。然而来自神经病理研究的结果仍不一致,一些研究显示与健康对照相比,2 型糖尿病会增

加患者脑内的老年斑和神经原纤维缠结^[25],另外一些研究却没有观察到这种现象,甚至得到了相反的结论^[26]。

(五) 体质量

体质量与 AD 发病风险之间的关系在不同的年龄段有所不同。荟萃分析显示,中年期(50 岁左右)的肥胖(主要是指腹型肥胖)会导致 AD 的发病风险增加 59%^[24]。脂肪组织会导致胰岛素抵抗、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)生成增多、脂肪细胞因子水平增高,这些都会增加 AD 的发病风险^[27]。而老年期体质量过低则与此后 5~6 年 AD 发病风险的增高相关,这种体质量减轻可能反映了认知功能减退对患者身体状况的影响^[28]。

(六) 吸烟与饮酒

早期的横断面研究显示吸烟对 AD 有保护作用^[29]。然而人们很快认识到这可能是因为吸烟人群的平均寿命更短所造成的一种偏倚。随后的多个研究也证实吸烟能够增加 AD 的发病风险,特别是在携带有 APOE ε4 等位基因的人群中^[30-31]。有趣的是,8 项由烟草企业资助的研究均显示了吸烟对 AD 发病的保护作用,而另外 14 项没有烟草企业资助的研究结果分析表明吸烟能够显著增加 AD 的发病风险^[17]。大量饮酒本身就会导致酒精性痴呆,而中年期的大量饮酒会将 AD 的发病风险增加 3 倍,这在携带有 APOE ε4 等位基因的人群中更为明显^[32]。另一方面,少量至中等量的饮酒则表现出对 AD 发病的保护作用^[33]。一项纳入 15 项前瞻性研究的荟萃分析也显示,小到中等量的饮酒能够降低 AD 和痴呆的发病风险^[34]。

(七) 饮食

饮食与 AD 发病风险之间的关系一直受到人们的关注。研究证实,饱和脂肪酸的过多摄入会增加 AD 的发病风险^[35]。而地中海饮食,即主要摄入鱼类、水果蔬菜、富含多不饱和脂肪酸的橄榄油,适度饮用红酒而较少食用猪肉等红肉,则被多个研究证实能够降低 AD 的发病风险^[36],并且这种保护作用不受体力活动和伴随的脑血管病等因素的影响。然而,也有研究未能重现地中海饮食的这种保护性作用。其他研究分析了其他饮食因素,如维生素 E 和维生素 C 等抗氧化剂的摄入,叶酸和维生素 B12 的摄入对认知功能的保护作用,然而目前仍然未能得到相对一致的结论。

(八) 教育水平

多个流行病学研究已经一致性地证明了高教育水平对 AD 和痴呆发病的保护作用,即便在携带有 APOE ε4 等位基因的个体中,这种保护作用也得到了很好的体现^[37-38]。一项纳入 500 例老年人为期 7 年的针对脑白质病变对轻度认知障碍和 AD 发病风险作用的研究显示,高教育水平能够保护认知功能免受脑白质病变的影响^[39]。另外一项研究也显示高教育水平对认知功能的保护作用独立于脑脊液中的 Aβ 水平^[40]。高教育水平对 AD 发病保护作用的机制可能归于认知储备的增高。一项包括 3 个队列人群的研究显示,高教育水平对 AD 发病的保护作用并不是减轻了脑内 AD 样的病理改变,而是提高了这些病理改变能够表现出认知功能损害临床症状的阈值^[41]。

(九) 体力活动与脑力活动

中年期的规律体力活动可以降低痴呆与 AD 的发病风险。荟萃分析显示高强度和中等强度的体力活动可以分别将认知功能减退的风险降低 38% 和 35%^[42]。另外一项纳入 16 项前瞻性研究的荟萃分析显示活跃的体力活动能够将痴呆的整体发病风险降低 28%,而将 AD 的发病风险降低 45%^[43]。一项前瞻性队列研究显示中年期工作之外的体力活动,而不是工作期间的体力活动,能够将晚期 AD 或痴呆的发病风险降低 50%,这种保护作用在携带 APOE ε4 等位基因的个体中更为明显^[44]。即便是低强度的体力活动,如散步,也显示出对 AD 和认知功能减退的保护作用^[45]。体力活动对 AD 的保护作用可能来自其神经营养作用,以及对心脑血管疾病危险因素的保护作用。

在明确了高教育水平对 AD 发病风险的保护作用之后,人们开始推测增加脑力活动也能够通过增加认知储备来减低 AD 的发病风险,这一推测也为多个流行病学研究所证实。研究显示无论在年轻人^[46]、还是老年人^[47],通过参加各种增加脑力活动的项目,如打牌、阅读、学习新知识等,均可以减少痴呆的发病风险。这种脑力活动还可以贯穿于其他多种日常活动中,包括社交活动、针织、园艺、演奏乐器等,也都表现出对痴呆发病的保护作用^[48]。来自瑞典双胞胎研究的结果显示,从事复杂性工作,特别是与人打交道的复杂性工作,也能够减少 AD 的发病风险^[49]。神经影像学的研究显示长期的复杂脑力活动者的海马萎缩程度更低^[50]。

(十) 脑外伤

回顾性研究显示脑外伤史,特别是伴随意识丧

失超过 30 min 以上的严重脑外伤史,能够增加 AD 的发病风险^[51]。荟萃分析的结果显示,在有脑外伤史的患者中,男性比女性的发病风险更高^[52]。脑外伤后脑内和脑脊液内 A β 水平的增高可能是其潜在的发病机制^[53-54]。

(十一)其他

除了上述危险因素,人们还研究了其他因素对 AD 发病风险的影响,这包括情绪、社会交往状况、社会经济地位等。40%~50% 的 AD 患者都会伴随有抑郁情绪,研究也显示有抑郁病史的人群其 AD 和轻度认知障碍的发病率更高^[55],然而另一些研究并没有发现这种相关性。社交活动可能通过增加体力活动和脑力活动,改善情绪等多种机制影响到 AD 的发病风险。纵向研究证实社交活动的减少会增加 AD 的发病风险^[56],而老年期的独居和社交活动减少会导致 AD 的发病风险增加 2 倍^[57]。流行病学研究目前尚无法证实社会经济地位在 AD 发病风险的独立作用,其对 AD 发病的影响常常与教育水平、血管性危险因素等交织在一起。

三、AD 的风险预测模型

基于上述众多与 AD 发病风险相关的危险因素,研究人员尝试编制能够预测 AD 发病风险的评分系统。第一个评分系统是基于芬兰的心血管、老化与痴呆队列研究(cardiovascular aging and dementia study cohort, CAIDE)编制的 CAIDE 痴呆风险评分^[58],此后研究人员又先后编制了其他 4 个评分系统,分别是基于心血管健康认知研究(从 cardiovascular health cognition study, CHS)的老年人群痴呆风险评分^[59]、晚发性 AD 风险评分(late onset AD risk score, LOADRS)^[60]、基于德国老化、认知和痴呆研究(aging, cognition and dementia, AgeCoDe)的基层医疗单位风险评分(risk score for primary care settings)^[61]和 2 型糖尿病患者痴呆风险评分(type 2 diabetes-specific dementia risk score, DSDRS)^[62]等。这些不同的评分系统有着一些共同的特征:在所有的评分系统中,年龄都是最强的危险因素,其次是低教育水平和血管性危险因素。血管性危险因素在不同年龄阶段的作用不同,如中年期高血压、高胆固醇和肥胖是 AD 的危险因素,而在老年期,心脑血管疾病则是 AD 发病的危险因素。当接近痴呆的高发年龄,认知下降主诉、神经心理学检查和脑磁共振检查的纳入可提高 AD 的风险预测评估值。需要指出的是,建立这些评分系统的主要目的是帮助医生和研究人员寻找 AD 的高发人群并实施早期干预,而不

能基于评分的结果就断定评估对象一定有痴呆发病的高度风险,从而造成不必要的担忧^[63]。

AD 已经被公认为 21 世纪的全球健康难题,世界各国政府已经投入大量资金开展针对 AD 发病机制和治疗的研究。早在 2 500 年前,中国古代著名医学著作《黄帝内经》中就提出“上医治未病,中医治欲病,下医治已病”。Barnes 等^[64]的研究显示,如果能够将 AD 的 7 种主要危险因素降低 10%~25%,全世界将减少 110 万~300 万 AD 患者。因此,如果能够更好地明确 AD 发病的危险因素,并针对这些危险因素开展早期干预,减少 AD 发病,将极大地减轻社会和家庭负担。

【推荐】

对 AD 发病的危险因素进行早期识别,并针对可干预的危险因素开展早期干预。(专家共识)

执笔:唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科)

统稿:邱琼琼(首都医科大学宣武医院神经内科)

专家委员会成员(按照姓氏笔画为序):于恩彦(浙江省人民医院精神卫生科);王延江(第三军医大学大坪医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);纪勇(天津市环湖医院神经内科);杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);张杰文(郑州大学人民医院神经内科);陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科);武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科);屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科);贾建军(解放军总医院神经内科);高晶(北京协和医院神经科);郭起浩(复旦大学附属华山医院神经内科);唐牟尼(广州市脑科医院神经内科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);谭兰(青岛市市立医院神经内科);魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1):1-9. DOI:10.1016/j.jalz.2013.01.012.
- [2] Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(1):63-75. e2. DOI:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- [3] Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors[J]. *Genet Med*, 2011, 13(6):597-605. DOI:10.1097/GIM.0b013e31821d69b8.

- [4] Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(5):641-650. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2003.12.023.
- [5] Gandy S, Dekosky ST. APOE ε4 status and traumatic brain injury on the gridiron or the battlefield[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(134):134ed4. DOI:10.1126/scitranslmed.3004274.
- [6] Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, et al. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(6):975-980. DOI:10.1001/archneur.62.6.975.
- [7] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4):640-651. DOI:10.1016/j.bcp.2013.12.024.
- [8] van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies[J]. *Int J Epidemiol*, 1991, 20 Suppl 2:S13-20.
- [9] Vardarajan BN, Faber KM, Bird TD, et al. Age-specific incidence rates for dementia and Alzheimer disease in NIA-LOAD/NCRAD and EFIGA families: National Institute on Aging Genetics Initiative for Late-Onset Alzheimer Disease/National Cell Repository for Alzheimer Disease (NIA-LOAD/NCRAD) and Estudio Familiar de Influencia Genética en Alzheimer (EFIGA)[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(3):315-323. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.5570.
- [10] Pedersen NL, Gatz M, Berg S, et al. How heritable is Alzheimer's disease late in life? Findings from Swedish twins[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(2):180-185. DOI:10.1002/ana.10999.
- [11] Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999, 13 Suppl 3:S115-123.
- [12] Chui HC, Zarow C, Mack WJ, et al. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(6):677-687. DOI:10.1002/ana.21009.
- [13] Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning[J]. *Intern Med J*, 2001, 31(5):290-295.
- [14] Antonelli IR, Trojano L, Acanfora D, et al. Verbal memory impairment in congestive heart failure[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2003, 25(1):14-23. DOI:10.1076/jcen.25.1.14.13635.
- [15] Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study[J]. *Stroke*, 2006, 37(1):33-37. DOI:10.1161/01.STR.0000196941.58869.2d.
- [16] 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. DOI:10.1159/000236913.
- [17] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(3):137-152. DOI:10.1038/nrneurol.2011.2.
- [18] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(3):149-155.
- [19] Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study[J]. *Neurology*, 2007, 68(10):751-756. DOI:10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7.
- [20] Reitz C, Tang MX, Manly J, et al. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25(3):232-237. DOI:10.1159/000115847.
- [21] Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, et al. The risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 826:422-427.
- [22] Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia; The Rotterdam Study[J]. *Neurology*, 1999, 53(9):1937-1942.
- [23] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1):64-74. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70284-2.
- [24] 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. DOI:10.1016/j.biopsych.2009.02.013.
- [25] Janson J, Laedtke T, Parisi JE, et al. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease[J]. *Diabetes*, 2004, 53(2):474-481.
- [26] Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study[J]. *Diabetes*, 2002, 51(4):1256-1262.
- [27] 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. DOI:10.1001/archneurol.2008.582.
- [28] Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden[J]. *Neurology*, 2009, 73(19):1559-1566. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181c0d4b6.
- [29] Brenner DE, Kukull WA, van Belle G, et al. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study[J]. *Neurology*, 1993, 43(2):293-300.
- [30] Ott A, Slioter AJ, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study; the Rotterdam Study[J]. *Lancet*, 1998, 351(9119):1840-1843.
- [31] Merchant C, Tang MX, Albert S, et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1999, 52(7):1408-1412.
- [32] 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. DOI:10.1136/bmj.38181.418958.BE.
- [33] Ruitenberg A, van Swieten JC, Witterman JC, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9303):281-286. DOI:10.1016/S0140-6736(02)07493-7.
- [34] Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(7):542-555. DOI:10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07.
- [35] Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study[J]. *Neurology*, 2007, 69(20):1921-1930. DOI:10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52.
- [36] Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(6):912-921. DOI:10.1002/ana.20854.
- [37] Ngandu T, von SE, Helkala EL, et al. Education and dementia: what lies behind the association? [J]. *Neurology*, 2007, 69(14):1442-1450. DOI:10.1212/01.wnl.0000277456.29440.16.
- [38] Wang HX, Gustafson DR, Kivipelto M, et al. Education halves the risk of dementia due to apolipoprotein ε4 allele: a collaborative

- study from the Swedish brain power initiative [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 (5): 1007. e1-7. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2011. 10. 003.
- [39] Mortamais M, Portet F, Brickman AM, et al. Education modulates the impact of white matter lesions on the risk of mild cognitive impairment and dementia[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(11):1336-1345. DOI:10. 1016/j. jagp. 2013. 06. 002.
- [40] Soldan A, Pettigrew C, Li S, et al. Relationship of cognitive reserve and cerebrospinal fluid biomarkers to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34 (12): 2827-2834. DOI:10. 1016/j. neurobiolaging. 2013. 06. 017.
- [41] Brayne C, Ince PG, Keage HA, et al. Education, the brain and dementia; neuroprotection or compensation? [J]. *Brain*, 2010, 133 (Pt 8): 2210-2216. DOI:10. 1093/brain/awq185.
- [42] Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies [J]. *J Intern Med*, 2011, 269 (1): 107-117. DOI: 10. 1111/j. 1365-2796. 2010. 02281. x.
- [43] Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease; a systematic review of prospective evidence [J]. *Psychol Med*, 2009, 39(1):3-11. DOI:10. 1017/S0033291708003681.
- [44] Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4 (11): 705-711. DOI: 10. 1016/S1474-4422(05)70198-8.
- [45] Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men [J]. *JAMA*, 2004, 292 (12): 1447-1453. DOI:10. 1001/jama. 292. 12. 1447.
- [46] Carlson MC, Helms MJ, Steffens DC, et al. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs [J]. *Alzheimers Dement*, 2008, 4 (5): 324-331. DOI:10. 1016/j. jalz. 2008. 07. 002.
- [47] Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2007, 12(1):11-22.
- [48] Crowe M, Andel R, Pedersen NL, et al. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2003, 58(5):P249-255.
- [49] Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease; a population-based study of Swedish twins [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2005, 60(5):P251-258.
- [50] Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, et al. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (7): e2598. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0002598.
- [51] Moretti L, Cristofori I, Weaver SM, et al. Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (12): 1103-1112. DOI: 10. 1016/S1474-4422 (12) 70226-0.
- [52] Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, et al. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease; the evidence 10 years on; a partial replication [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74 (7): 857-862.
- [53] Franz G, Beer R, Kampfl A, et al. Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2003, 60(9):1457-1461.
- [54] Hong YT, Veenith T, Dewar D, et al. Amyloid imaging with carbon 11-labeled Pittsburgh compound B for traumatic brain injury [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71 (1): 23-31. DOI:10. 1001/jamaneurol. 2013. 4847.
- [55] Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia; an updated review [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2001, 35 (6): 776-781. DOI:10. 1046/j. 1440-1614. 2001. 00967. x.
- [56] Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3 (6): 343-353. DOI: 10. 1016/S1474-4422(04)00767-7.
- [57] Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, et al. The effect of social engagement on incident dementia; the Honolulu-Asia Aging Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 163 (5): 433-440. DOI:10. 1093/aje/kwj061.
- [58] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people; a longitudinal, population-based study [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(9):735-741. DOI:10. 1016/S1474-4422(06)70537-3.
- [59] Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, et al. Predicting risk of dementia in older adults; the late-life dementia risk index [J]. *Neurology*, 2009, 73 (3): 173-179. DOI: 10. 1212/WNL. 0b013e3181a81636.
- [60] Reitz C, Tang MX, Schupf N, et al. A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(7):835-841. DOI:10. 1001/archneurol. 2010. 136.
- [61] Jessen F, Wiese B, Bickel H, et al. Prediction of dementia in primary care patients [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2):e16852. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0016852.
- [62] Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes; a cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1 (3): 183-190. DOI:10. 1016/S2213-8587(13)70048-2.
- [63] Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, et al. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4):661-670. DOI:10. 1016/j. bcp. 2014. 01. 003.
- [64] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10 (9): 819-828. DOI:10. 1016/S1474-4422(11)70072-2.

(收稿日期:2018-01-24)

(本文编辑:朱瑶)