

非稳态负荷与认知功能障碍关联性的研究进展

姜珊珊¹, 杨佳妮¹, 李玉红^{1,2*}

¹安徽医科大学护理学院, 安徽 合肥

²安徽医科大学泰康康养产业研究院, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年8月15日; 录用日期: 2025年9月8日; 发布日期: 2025年9月17日

摘要

认知功能障碍作为全球公共健康问题, 严重影响患者生理、心理和社会健康。随着世界人口老龄化的加速, 认知功能障碍人群比重不断增加, 逐渐向年轻化发展, 日益成为医疗保健系统、社会和家庭的重负。早期识别和干预认知功能障碍具有重要意义。研究发现, 慢性应激在认知功能障碍发生发展中起重要作用。非稳态负荷作为衡量慢性应激的客观指标, 其与认知功能障碍之间的关联成为近年研究的热点。本文通过系统、全面探讨非稳态负荷及其组成部分与认知功能障碍的关系, 总结其潜在机制, 为降低认知功能障碍的发生风险提供新的预防及干预思路。

关键词

非稳态负荷, 认知功能障碍, 慢性应激

Research Progress on the Association between Allostatic Load and Cognitive Dysfunction

Shanshan Jiang¹, Jiani Yang¹, Yuhong Li^{1,2*}

¹School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei Anhui

²Anhui Medical University Taikang Health and Wellness Industry Research Institute, Hefei Anhui

Received: Aug. 15th, 2025; accepted: Sep. 8th, 2025; published: Sep. 17th, 2025

Abstract

Cognitive dysfunction, as a global public health issue, seriously affects the physical, psychological and social health of patients. With the acceleration of the aging of the world's population, the proportion of

*通讯作者。

文章引用: 姜珊珊, 杨佳妮, 李玉红. 非稳态负荷与认知功能障碍关联性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1005-1015. DOI: 10.12677/acm.2025.1592586

people with cognitive dysfunction is constantly increasing, gradually trending younger, and increasingly becoming a major burden on the healthcare system, society and families. Early identification and intervention of cognitive dysfunction is of great significance. Studies have found that chronic stress plays an important role in the occurrence and development of cognitive dysfunction. As an objective indicator for measuring chronic stress, the association between allostatic Load and cognitive dysfunction has become a research hotspot in recent years. In this paper, we summarize the potential mechanisms by systematically and comprehensively exploring the relationship between allostatic load and its components and cognitive dysfunction. The results of this study provide new ideas for prevention and intervention to reduce the risk of developing cognitive dysfunction.

Keywords

Allostatic Load, Cognitive Dysfunction, Chronic Stress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

认知功能障碍泛指各种原因导致不同程度的认知功能损害,包括记忆力、注意力、语言功能、计算能力、执行功能等一个或多个认知域[1]。患者往往出现自理能力下降,并伴随各种精神症状,具有病程长、难以逆转且缺乏有效治疗方案等特点,给患者家庭、社会和医疗保健系统带来重大负担[2]。随着世界人口老龄化进程的不断加剧,认知功能障碍的发生率不断上升,并且逐渐向年轻化发展。作为全球公共健康问题,探究认知功能障碍的影响因素对降低其发生率、减轻疾病负担具有重要意义。研究发现,慢性应激是认知功能障碍的重要危险因素[3]。非稳态负荷(Allostatic Load, AL)作为衡量慢性应激的客观指标,可用于评估个体的应激水平。当前越来越多研究聚焦 AL 与认知功能障碍之间的关联性,但研究结果具有不一致性。因此,本文通过对既往研究进行综述,旨在了解非稳态负荷与认知功能障碍的关联性,为认知功能障碍的防控提供新的思路和途径。

2. 认知功能障碍的概述

认知功能障碍发生群体广泛,包括儿童、青少年、孕妇、中老年群体,研究领域涉及精神心理疾病(精神分裂症)、脑血管疾病(卒中)、代谢系统疾病(糖尿病)、心血管疾病(心力衰竭)等。由于不同国家和地区对认知功能障碍的诊断标准及其采用的测评工具尚未形成统一共识,不同群体或领域的认知功能障碍发生率不等。但总体而言,认知功能障碍的发生率呈现逐年上升的趋势,且女性群体的发生率较男性高[4]。认知功能障碍按其严重程度分为主观认知功能下降(Subjective cognitive decline, SCD)、轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)和痴呆[5]。

SCD 的概念最早由 Reisberg 等人于 1982 年提出,被定义为个体主观感觉认知功能下降,但客观神经心理学评估结果处于正常范围的一种状态,是痴呆的临床前期阶段[6]。该阶段介于正常认知老化和轻度认知功能障碍之间的过渡状态。SCD 平均发生率在 45%左右,约 15%的 SCD 人群在 4 年后进展为 MCI,约 10%的 SCD 人群在 5.2 年后进展为痴呆[7]。由于缺乏客观神经心理学指征,SCD 很大程度上依赖自我报告。目前,较为广泛应用的 SCD 量表包括以下几种。

(1) SCD 问卷(SCD-questionnaire, SCD-Q): 由西班牙学者 Rami 等于 2014 年编制,旨在识别健康、SCD、MCI 和痴呆 4 种认知变化阶段,包括自我主观认知评估(MyCog)和知情者对老年人评估(TheirCog)

两个部分。MyCog 是被测试者自我评估其在记忆、语言、执行功能等方面的认知功能, TheirCog 是从被测试者的知情者角度, 观察被测试者认知功能的变化。每部分均由 24 个条目组成, 通过二分类“是”或“否”的形式进行回答。该量表信效度良好, 两部分的 Cronbach's α 系数分别为 0.90 和 0.93。

(2) 萨尔格学院主观认知障碍问卷(Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire, SASCI-Q): 由瑞典学者 Eckerström 等于 2013 年编制, 旨在通过日常认知行为, 识别有主观认知功能下降但无客观认知功能障碍的个体。该量表包括被测试者当前的功能障碍、被测试者和 10 年前及 25 岁时相比的认知功能下降情况 2 个维度, 29 个条目组成, 采用 Likert-7 级评分法, 分值越大代表 SCD 程度越大。该量表 2 个维度的信效度良好, 在 SCD 组和对照组的 Cronbach's α 系数分别为 0.96、0.95 和 0.90、0.93。

(3) SCD 问卷 9 (SCD-questionnaire, SCD-Q9): 由美国学者 Gifford 等于 2015 年编制, 后由郝立晓等学者汉化。中文版 SCD-Q9 包括整体记忆能力、日常生活能力 2 个维度, 9 个条目组成。采用“是”和“否”(依次计为 1、0.5 分), 或“经常”“偶尔”“从未”(依次为 1、0.5、0 分)两种计分方法, 分值越大代表认知功能障碍的可能性越大。该量表信效度良好, Cronbach's α 系数为 0.87~0.88, 是目前评估 SCD 最常应用的量表。

MCI 的概念最早由 Petersen 等人于 1999 年提出[8], 表现为认知功能下降, 复杂的工具性日常功能存在轻微损害, 能够保持独立的日常生活能力, 客观检查存在一个或多个认知域损害, 但未达到痴呆诊断标准[9], 处于 SCD 与痴呆之间的过渡状态, 是痴呆预防性干预措施的关键窗口期。MCI 可进一步分类为 4 个临床亚型: 单认知域遗忘型 MCI、多认知域遗忘型 MCI、单认知域非遗忘型 MCI、多认知域非遗忘型 MCI。其发生原因多为痴呆的首发症状, 但也常继发于其他疾病, 例如血管性疾病、代谢性疾病、感染性疾病等。全球老年人 MCI 发生率为 15.56% [10]。每年约 24% 的 MCI 人群逆转为认知功能正常, 10%~15% 的人群进展为痴呆[11]。目前较为广泛应用的 MCI 量表包括以下 2 种。

(1) 简易精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE): 由学者 Folstein 等于 1975 年编制。该量表包含定向力、记忆力、注意与计算力、回忆与语言能力 5 个维度, 总分 30 分。得分 < 27 分表示存在认知功能障碍。MMSE 简单易行, 广泛应用于大规模筛查。

(2) 蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA): 由加拿大学者 Nasreddine 等于 2004 年编制。包括视空间/执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象和定向力 8 个维度, 总分 30 分。得分 < 26 分表示存在认知功能障碍, 若被测试者受教育年限 ≤ 12 年, 则总分加 1 分, 以校正文化程度引发的偏倚。MoCA 较 MMSE 包含更广的认知域, 在评估轻度认知功能障碍方面具有较高的特异性和灵敏性[12]。《2018 中国痴呆和认知障碍诊治指南》中推荐使用 MoCA 评估个体的总体认知功能[9]。

痴呆是最严重的认知功能障碍, 是一种以获得性认知功能损害为核心, 导致患者日常生活、学习、工作和社会交往等能力显著减退的综合征[13]。痴呆疾病种类繁多, 其中阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)最为常见, 其次为血管性痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆、帕金森病痴呆以及其他类型痴呆等[14]。根据《中国阿尔兹海默病报告 2024》显示, 2021 年全球范围内 AD 及其他痴呆患者总数约为 5700 万例, 其中我国约为 1700 万例, 占全球患病人数的 29.8%; 同年该疾病导致的全球死亡人数约为 195.6 万例, 我国为 49.3 万例, 占全球死亡人数的 25.2% [15]。目前较为广泛应用的痴呆量表包括以下几种。

(1) MMSE: MMSE 是国内外用于评估痴呆广泛使用的量表。痴呆划分标准: 文盲 ≤ 17 分, 小学程度 ≤ 20 分、初中及以上 ≤ 24 分。

(2) 痴呆症筛查量表 8 项(8-itemascertaindementia, AD-8): 由美国华盛顿大学于 2005 年编制, 该量表共包含 8 个条目, 总分范围 0~8 分。分数越高表示认知功能障碍越严重。研究显示, AD-8 临界值为 2 时, 诊断痴呆的 AUC 为 0.931 [16]。

综上,神经心理学测试广泛应用于认知功能障碍的评估,是一种无创、简便易行的方法。然而,该方法具有一定的局限性,如评估结果的主观性、缺乏统一的评估标准等问题使研究结果存在偏倚。较少研究结合客观评估方法,如神经影像学(结构性磁共振成像、扩散张量成像)、计算机化认知筛查测试(虚拟现实技术、可穿戴设备)等。

3. 慢性应激是认知功能障碍的重要影响因素

应激由加拿大学者 Selye 首次提出,随着对应激生物学认识的逐渐深化,应激已被广泛认为是多种机体功能障碍的重要危险因素,其对认知功能障碍的影响得到越来越多的关注。D’Amico 等评估 1297 例参与者的累积压力暴露水平,包括童年压力、成年压力、财务压力、人际关系压力、工作与家庭冲突、邻里压力、与工作相关的心理压力、与工作相关的身体压力、感知到的不平等和感知到的歧视 10 个压力领域,探究其与认知功能之间的关系,研究发现较高的累积压力暴露水平与基线时较差的认知功能相关[3]。然而,目前研究在个体应激水平评估方法上存在差异,部分研究使用量表或单一生物标志物指标进行评估,可能导致一定的主观偏倚。因此,选取一种有效反映个体在应激状态下各生理系统综合状况的评估工具,对探究慢性应激与认知功能障碍之间的关系至关重要。

4. 非稳态负荷是衡量慢性应激的客观指标

4.1. 非稳态负荷的概念

AL 于 1993 年由 McEwen 和 Stellar 首次提出,被定义为慢性应激状态下身体各生理系统的累积磨损[17]。AL 模型已被广泛地应用于跨学科健康研究领域,其作为一种理论框架,可以有效地诠释慢性应激如何通过一系列生理机制导致疾病甚至增加死亡风险。适度的应激具有保护作用,随着时间的推移,长期暴露于慢性应激会导致应激激素水平发生改变,致使机体 AL 水平升高,进而对各生理系统功能产生影响,最终导致疾病的发生[18]。

4.2. 非稳态负荷的测量方法

4.2.1. 非稳态负荷生物标志物的选择

Table 1. Common biomarkers for allostatic load
表 1. 非稳态负荷常用生物标志物

类别	系统	生物标志物
主要介质	神经内分泌系统	皮质醇、硫酸脱氢表雄酮、多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、胰岛素样生长因子、R-R 间期标准差、连续 R-R 间期差的平方根、高频心率变异性、低频心率变异性等
	心血管系统	收缩压、舒张压、脉压、心率、脉率、同型半胱氨酸等
次要介质	代谢系统	脂质代谢: 高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯 糖代谢: 糖化血红蛋白、空腹血糖、胰岛素 体脂代谢: BMI ⁷ 、腰围、腰臀比 其他: 血清白蛋白、血清肌酐
	免疫系统	C 反应蛋白、白细胞计数、白细胞介素-6 等

AL 生物标志物主要包括两类,即主要介质和次要介质。主要介质主要涉及神经内分泌系统,包括肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等,次要介质涉及心血管系统(静息收缩压、静息舒张压等)、代谢系统(胆

固醇、糖化血红蛋白等)、免疫系统(C反应蛋白、白细胞介素-6等),具体如表1所示。关于AL数量和确切生物标志物尚无形成统一共识。研究发现,静息收缩压、静息舒张压、脉搏、糖化血红蛋白、人血白蛋白、血清肌酐、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、BMI、超敏C反应蛋白、白细胞计数是使用频率最高的12项生物标志物[19]。神经内分泌系统在应激反应中起核心作用,而应激理论支撑AL概念框架。然而,较少研究纳入了神经内分泌系统生物标志物。因此,建议在研究中加入神经内分泌系统生物标志物,使AL更具代表性。

4.2.2. 非稳态负荷的评估方法

通常使用非稳态负荷指数(Allostatic Load Index, ALI)或非稳态负荷得分(Allostatic Load Score, ALS)进行量化。目前尚缺乏ALI/ALS评估的金标准。常用的评估方法包括基于计数法、临床临界值法、Z分数法、逻辑回归法、因子分析法、成员等级法、性别特异性风险值、药物使用特异性风险值等方法。研究显示,超过一半(52.2%)的研究使用基于样本分布的高风险四分位数的生物标志物临界值,11.1%使用临床临界值法,4.2%使用Z分数法,其余研究则使用其他一系列算法[20]。基于计数法又称高风险四分位数临界值法,即将受试者的每种生物标志物设定一个高风险临界值,除高密度脂蛋白胆固醇、血清白蛋白和硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)取其第25百分位数,其余生物标志物取第75百分位数,若受试者的某种生物标志物达到或超过其对应的高风险临界值,则赋值为“1”,否则为“0”。临床临界法是指根据临床设定的临界值对受试者的每种生物标志物进行赋值,除高密度脂蛋白胆固醇为低于临界值,其余生物标志物若超过临床标准范围,则赋值为“1”,否则为“0”。最后将得分相加即为ALI/ALS总分,分数越高表示AL水平越高。目前多数研究将AL总分达到3分或4分以上定义为高AL。

综上,AL评估方法种类较多,基于计数法因其简单易操作,是目前最常使用的AL评估方法。使用临床临界值法评估AL水平,其结果与基于计数法的结果无显著差异,值得注意的是,并不是所有的临床生物标志物建立了临界值,且临床临界值法易出现测量灵敏度的问题[20]。

5. 非稳态负荷与认知功能障碍的关联性

5.1. AL作为一个整体与认知功能障碍的关联性

现有研究支持AL与认知功能障碍发生存在关联。美国一项基于国家老龄化(National Institute on Aging, NIA)的前瞻性队列研究,采用MMSE、加利福尼亚语言学习测试、本顿视觉保留测试等11项测试评估参与者的认知功能,在控制性别、种族和贫困程度之后,研究发现高AL与较差的认知功能相关[21]。Estrella等[22]对5799名美国中老年西班牙裔/拉丁裔成年人认知功能的纵向研究显示,较高的AL水平与总体认知功能在基线时呈负相关,在7年后进行随访时仍存在相关性。

相反,部分研究并未发现两者之间的关联性。Barbosa等[23]针对57名患有SCD和MCI老年人群与AL进行相关分析,在多变量分析中,AL与SCD或MCI无关。瑞典一项研究分析来自188例记忆诊所的数据,发现AL与3年后的认知功能障碍并无显著关联,其原因可能为记忆诊所中的样本与以往研究纳入的样本不具可比性[24]。另外,上述两项研究纳入的研究对象较少,研究结果的推广可能存在局限性。

AL与认知功能障碍的相关性还存在性别和种族差异。Evans等[25]对美国国家青少年至成人健康纵向研究(The National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health, Add Health)5381例年轻人调查发现,高AL水平状态下,黑人群体在单词和数字回忆方面较差,而西班牙裔群体在数字跨度回忆和单词回忆方面比白人较好;同时也发现,与男性相比,女性在单词回忆方面较好。可能是女性通常在海马和前额叶皮层等与记忆和执行功能相关的脑区具有更高的灰质体积[26]。认知功能障碍的发生还存在种族差异。黑种人更容易发生认知功能障碍,其原因可能为黑人多数属于社会经济地位较低群体,而社会经济地位

较低的群体可能面临较高的 AL 水平和较差的认知功能[27] [28]。

高 AL 与许多精神疾病相关,例如双相情感障碍、精神分裂症等,而这些疾病反过来与认知功能障碍密切相关。双相情感障碍是一种慢性且高度致残的精神疾病。双相情感障碍患者会表现出信息处理速度、执行功能和语言记忆受损等认知功能障碍症状。Dargel 等[29]在 1072 例患有双向情感障碍的人群中发现,高 AL 与较低认知功能相关。这种相关性在精神分裂症人群中仍然存在。精神分裂症的核心特征之一为认知功能障碍。Zhou 等[30]纳入 167 例体重、血压均处于正常范围的精神分裂症患者,通过 MATRICS 共识认知电池评估的认知功能,研究结果发现精神分裂症群体 AL 水平较高,AL 与精神分裂症患者的认知功能呈负相关。与没有精神分裂症患者相比,精神分裂症患者神经发育随年龄增长表现出显著的异常变化,尤其是前额叶[31]。前额叶具有较丰富的糖皮质激素受体,与肾上腺皮质分泌的糖皮质激素结合后,可调节前额叶皮层的神经元活动和突触的可塑性,影响高级认知功能[30]。

根据 AL 模型,大脑是应激反应的主要介质。应激状态下,下丘脑-垂体-肾上腺素轴和交感神经-肾上腺-髓质被激活,释放糖皮质激素和儿茶酚胺,可对海马体、前额叶皮层等与学习、记忆和执行功能相关区域产生神经毒性作用[31]。而这些区域变化反过来也会影响认知功能[32]。此外,认知功能障碍的一个显著特征是脑衰老。脑衰老主要表现为大脑持续微结构和功能改变,主要表现为灰质和白质体积下降。慢性应激状态下,大脑某些区域的灰质体积减少,尤其是海马体等与记忆处理、空间定位相关区域[33]。白质脑年龄差距(brain age gap, BAG)是使用机器学习算法根据大脑白质的特征来估计的大脑年龄与实际年龄之间的差异,已被证实可以作为脑衰老的标志物[34]。白质 BAG 会随着 AL 水平增加而增加[35],这表明较高的 AL 水平会加速大脑衰老。

综上,AL 可能是认知功能障碍的预测因素,但多数研究并未对认知功能障碍的严重程度进行分类,导致 AL 与不同程度认知功能障碍的剂量-反应关系尚不清晰。

5.2. AL 各系统常见生物标志物与认知功能障碍的关联性

5.2.1. AL 神经内分泌系统生物标志物与认知功能障碍的关联性

皮质醇:皮质醇是由肾上腺皮质分泌的糖皮质激素,在调节生理平衡和身体应对压力、等方面起着关键作用。在一项长达 100 个月的纵向研究中,较高的皮质醇水平与较高的海马体萎缩率相关,能够预测较高的痴呆风险[36]。慢性应激导致糖皮质激素(如皮质醇)水平异常升高。过高的皮质醇可通过与大脑中的糖皮质激素受体结合,对海马体、前额叶皮层等关键大脑区域产生毒性作用,促进氧化应激,损害神经元结构和功能[37]。

硫酸脱氢表雄酮:硫酸脱氢表雄酮是人体丰富的类固醇激素,在肾上腺皮质、神经胶质细胞等区域合成,具有神经保护、抗炎、抗氧化和抗糖皮质激素等作用,可促进海马体、前额叶皮层等大脑关键区域神经元和胶质细胞突触可塑性变化,同时通过与 γ -氨基丁酸 A (GABAA)受体的相互作用发挥认知增强作用[38]。Elpers 等[39]对 5061 名老年人群 2 年随访结果发现,在基线时男性 DHEAS 浓度与认知功能状况呈正相关,但在女性群体中未发现这种关联。这种性别差异其原因可能是女性体内雌激素对认知功能具有保护作用。雌激素可促进神经元生长和乙酰胆碱的代谢,可能部分补偿了硫酸脱氢表雄酮水平下降的影响[38]。

多巴胺:多巴胺是一种重要的神经递质,位于中脑、腹侧前额叶和垂体等部位。韩国一项回顾性研究基于首尔神经心理筛查量表-II,将 168 名研究对象分为认知功能正常、MCI 和痴呆,研究结果发现,较低的多巴胺水平与认知功能障碍之间存在关联[40]。多巴胺异常可干扰海马体的树突触可塑性,影响神经元的连接和突触功能[41]。

5.2.2. AL 心血管系统生物标志物与认知功能障碍的关联性

血压：中年期血压升高是认知功能障碍的危险因素。Levine 等[42]对中风地理和种族差异的原因(Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke, REGARD) 22,164 名 ≥ 45 岁的黑种人和白种人的前瞻性研究发现，认知功能障碍与较高的收缩压、较低的舒张压相关，较高收缩压与认知功能障碍的相关性在男性和黑人群体中更加显著。随着年龄的增加，这种关联性可能会改变。英国一项大型队列研究结果发现，较高的收缩压与认知功能障碍的关联性随着年龄的增加而降低，在老年时期(71~90 岁)可能成为保护因素[43]。进一步研究发现，血压较高对认知功能障碍的影响可能始于儿童期和青年期[44]。因此，血压对认知功能障碍的影响可能贯穿整个生命历程。

静息心率：最近研究发现，静息心率也可能与认知功能障碍相关。Mao 等[45]基于中国农村延迟痴呆和残疾的多域干预(Multidomain Interventions to delay Dementia and disability in rural China, MIND-China)研究的 4510 例无痴呆参与者数据，使用 12 导联心电图仪测量静息心率，通过 MMSE 和神经心理学测试组合评估认知功能状况，研究显示，静息心率与注意力及整体认知功能呈现倒 J 关联。高静息心率可改变血管壁的物理压力，导致全身性低度炎症和内皮功能障碍，从而可能导致认知功能障碍[45] [46]。

5.2.3. AL 代谢系统生物标志物与认知功能障碍的关联性

糖代谢紊乱：糖尿病是认知功能障碍已知的危险因素，糖尿病客观判断依据包括血糖和糖化血红蛋白。Yu 等[47]对韩国基因组流行病学研究 Ansan 队列 2377 例参与者随访约 4 年的研究结果发现，长期高水平血糖状态是中年人认知功能障碍的独立危险因素。Rawlings 等[48]对美国社区动脉粥样硬化风险(Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC) 5099 例参与者的前瞻性研究结果发现，与对照组相比，糖化血红蛋白 $\geq 7\%$ 的糖尿病患者 MCI 风险增加。糖尿病可导致大脑中大血管和微血管病变，同时引起的高糖状态能够增加氧化应激，从而发生认知功能障碍[49]。

脂代谢紊乱：大脑脂质含量丰富，脂代谢在认知功能障碍的发生发展中起重要作用。血脂水平已被认为是诊断认知功能障碍的潜在指标。一项系统评价显示，低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯水平升高和高密度脂蛋白胆固醇水平下降与认知功能障碍风险增加相关[50]。其原因为低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯水平升高和高密度脂蛋白胆固醇水平下降可导致大脑中 β -淀粉样蛋白斑块增加，而认知功能障碍的显著特征之一是 β -淀粉样蛋白斑块增加[50]。

体脂代谢紊乱：肥胖作为可改变的危险因素，与认知功能障碍的发生也密切相关。BMI 和腰围是衡量肥胖的客观指标。Fang 等[51]使用中国健康与退休纵向研究的 3035 例 60 岁以上老年人的数据，在 7 年内测量 4 次参与者的认知功能、BMI 和腰围，结果发现高 BMI 和腰围和较差的认知功能相关。白色脂肪组织会分泌一种名为瘦素的促炎脂肪因子，肥胖人群体内具有较高水平的瘦素和瘦素抵抗，而后者可能导致大脑皮层、海马体等功能受损，影响突触可塑性和神经元，从而引发学习、记忆下降等认知功能受损表现[52]。

其他：血清白蛋白具有丰富的蛋白质，主要在肝脏中合成。低白蛋白水平可能是认知功能障碍的危险因素。Hu 等研究基于 NHANES 数据库 2060 名老年人群的数据，发现认知功能障碍的发生率随白蛋白水平的升高而降低[53]。低血清白蛋白是营养不良的潜在生物标志物。而营养不良已被证实与认知功能障碍的发生存在关联[54]。此外，血清白蛋白具有较强的抗氧化能力，使神经系统免受氧化应激损伤[55]。

5.2.4. AL 免疫系统生物标志物与认知功能障碍的关联性

C 反应蛋白：C 反应蛋白是常见的全身性炎症标志物，能够影响大脑功能。Lewis 等研究纳入 3563 例老年人数据，发现高 C 反应蛋白与认知功能正常人群认知功能障碍风险增加相关[56]。C 反应蛋白水平增加可能会激活小胶质细胞，产生神经毒性作用并导致认知功能障碍[57]。

6. 小结与展望

综上所述,多数研究表明高 AL 水平会增加认知功能障碍的发生风险。然而,AL 与认知功能障碍之间的相关机制较为复杂。目前不同研究所纳入的生物标志物的数量、种类以及评估方法不一致,可能会影响 AL 与认知功能障碍之间的关联,未来研究应探索认知功能障碍敏感的生物学指标。此外,目前国内较国外关于 AL 与认知功能障碍的相关性研究较少;研究方法单一,均为横断面研究;涉及领域较窄,主要集中在精神分裂症群体。未来可在老年人(衰老相关下丘脑-垂体-肾上腺功能衰退阶段)、青少年(下丘脑-垂体-性腺轴激活阶段)、孕妇(激素剧烈波动阶段)等特殊群体开展大规模纵向研究,以更好的了解不同群体认知功能障碍的发生及变化轨迹。因此,深入研究 AL 与认知功能障碍的关联,对早期识别认知功能障碍高危人群,制定针对性干预措施,预防和延缓认知功能障碍的发生发展,减轻我国经济和社会负担等方面具有重要意义。

基金项目

安徽省转化医学研究院护理学联合专项课题(2024zhyx-hl-B01); 2025 年度安徽医科大学护理学院研究生青苗培育项目(Hlqm12025020)。

参考文献

- [1] 卓力, 陈娜, 秦慧. 我国老年人体质指数轨迹与认知障碍及认知功能关系研究[J]. 现代预防医学, 2025, 52(3): 481-486.
- [2] 王振杰, 于海军, 唐婧, 等. 中国老年人认知障碍率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1295-1300.
- [3] D'Amico, D., Alter, U. and Fiocco, A.J. (2023) Cumulative Stress Exposure and Cognitive Function among Older Adults: The Moderating Role of a Healthy Lifestyle. *The Journals of Gerontology: Series B*, **78**, 1983-1991. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbad116>
- [4] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022) Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, **7**, e105-e125.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心血管疾病与认知障碍中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(5): 455-468.
- [6] Lin, Y., Shan, P., Jiang, W., Sheng, C. and Ma, L. (2018) Subjective Cognitive Decline: Preclinical Manifestation of Alzheimer's Disease. *Neurological Sciences*, **40**, 41-49. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3620-y>
- [7] Pike, K.E., Cavuoto, M.G., Li, L., Wright, B.J. and Kinsella, G.J. (2021) Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Neuropsychology Review*, **32**, 703-735. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09522-3>
- [8] Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G. and Kokmen, E. (1999) Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, **56**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- [9] 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. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.
- [10] Bai, W., Chen, P., Cai, H., et al. (2022) Worldwide Prevalence of Mild Cognitive Impairment among Community Dwellers Aged 50 Years and Older: A Meta-Analysis and Systematic Review of Epidemiology Studies. *Age Ageing*, **51**, afac173.
- [11] 秦瑶, 张嘉嘉, 吴妍, 等. 轻度认知障碍逆转为认知正常的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(27): 3506-3509.
- [12] 包凯旋, 何浩辉. 蒙特利尔认知评估量表筛查社区老年人轻度认知功能障碍的价值分析[J]. 中国社区医师, 2024, 40(28): 80-82.
- [13] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 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. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970.
- [14] 倪秀石, 吴方, 宋娟, 等. 老年人认知障碍评估中国专家共识(2022) [J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(12): 1430-1440.

- [15] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024 [J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 219-256.
- [16] Cai, Y., Qiu, P., Wan, Y., Meng, S.S., Liu, T., Wang, Y., *et al.* (2021) Establishing Cut-Off Scores for the Self-Rating AD8 Based on Education Level. *Geriatric Nursing*, **42**, 1093-1098. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2021.06.027>
- [17] McEwen, B.S. and Stellar, E. (1993) Stress and the Individual. Mechanisms Leading to Disease. *Archives of Internal Medicine*, **153**, 2093-2101. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004>
- [18] Mathew, A., Doorenbos, A.Z., Li, H., Jang, M.K., Park, C.G. and Bronas, U.G. (2020) Allostatic Load in Cancer: A Systematic Review and Mini Meta-Analysis. *Biological Research for Nursing*, **23**, 341-361. <https://doi.org/10.1177/1099800420969898>
- [19] 李懿茹, 李玉红. 非稳态负荷的评估方法及其对健康影响的研究新进展[J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 4051-4056.
- [20] Carbone, J.T., Clift, J. and Alexander, N. (2022) Measuring Allostatic Load: Approaches and Limitations to Algorithm Creation. *Journal of Psychosomatic Research*, **163**, Article ID: 111050. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111050>
- [21] Beydoun, H.A., Beydoun, M.A., Maldonado, A.I., Fanelli-Kuczmarski, M.T., Weiss, J., Evans, M.K., *et al.* (2023) Allostatic Load and Cognitive Function among Urban Adults in the Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity across the Life Span Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **92**, 425-443. <https://doi.org/10.3233/jad-220888>
- [22] Estrella, M.L., Tarraf, W., Kuwayama, S., Gallo, L.C., Salazar, C.R., Stickel, A.M., *et al.* (2024) Associations of Allostatic Load with Level of and Change in Cognitive Function among Middle-Aged and Older Hispanic/Latino Adults: The Study of Latinos-Investigation of Neurocognitive Aging (SOL-INCA). *Journal of Alzheimer's Disease*, **99**, 1047-1064. <https://doi.org/10.3233/jad-230796>
- [23] Barbosa, B.J.A.P., Souza-Talarico, J.N.d., Jesus, M.C.F.d., Mota, G.P.S., Oliveira, M.O.d., Cassimiro, L., *et al.* (2024) Allostatic Load Measures in Older Adults with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Analysis from the Brazilian Memory and Aging Study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **243**, Article ID: 108365. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108365>
- [24] Adedeji, D.O., Holleman, J., Juster, R., Udeh-Momoh, C.T., Kåreholt, I., Hagman, G., *et al.* (2023) Longitudinal Study of Alzheimer's Disease Biomarkers, Allostatic Load, and Cognition among Memory Clinic Patients. *Brain, Behavior, & Immunity—Health*, **28**, Article ID: 100592. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100592>
- [25] Evans, E., Jacobs, M. and Ellis, C. (2024) Allostatic Load and Cognitive Recall among Young Adults: Racial, Ethnic, and Sex-Specific Variations. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **30**, 755-763. <https://doi.org/10.1017/s1355617724000298>
- [26] Christova, P. and Georgopoulos, A.P. (2023) Differential Reduction of Gray Matter Volume with Age in 35 Cortical Areas in Men (More) and Women (Less). *Journal of Neurophysiology*, **129**, 894-899. <https://doi.org/10.1152/jn.00066.2023>
- [27] Krueger, K.R., Desai, P., Beck, T., Barnes, L.L., Bond, J., DeCarli, C., *et al.* (2025) Lifetime Socioeconomic Status, Cognitive Decline, and Brain Characteristics. *JAMA Network Open*, **8**, e2461208. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.61208>
- [28] Thomas Tobin, C.S. and Hargrove, T.W. (2021) Race, Lifetime SES, and Allostatic Load among Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, **77**, 347-356. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab160>
- [29] Dargél, A.A., Volant, S., Brietzke, E., Etain, B., Olié, E., Azorin, J., *et al.* (2020) Allostatic Load, Emotional Hyper-reactivity, and Functioning in Individuals with Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, **22**, 711-721. <https://doi.org/10.1111/bdi.12927>
- [30] Zhou, Y., Huang, J., Zhang, P., Tong, J., Fan, F., Gou, M., *et al.* (2021) Allostatic Load Effects on Cortical and Cognitive Deficits in Essentially Normotensive, Normoweight Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **47**, 1048-1057. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa196>
- [31] Lenart-Bugla, M., Szcześniak, D., Bugla, B., Kowalski, K., Niwa, S., Rymaszewska, J., *et al.* (2022) The Association between Allostatic Load and Brain: A Systematic Review. *Psychoneuroendocrinology*, **145**, Article ID: 105917. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105917>
- [32] Fan, M., Liu, Y., Shang, Y., Xue, Y., Liang, J. and Huang, Z. (2022) JADE2 Is Essential for Hippocampal Synaptic Plasticity and Cognitive Functions in Mice. *Biological Psychiatry*, **92**, 800-814. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.05.021>
- [33] Harada, C.N., Natelson Love, M.C. and Triebel, K.L. (2013) Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, **29**, 737-752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- [34] Du, J., Pan, Y., Jiang, J., Lam, B.C.P., Thalamuthu, A., Chen, R., *et al.* (2024) White Matter Brain Age as a Biomarker of Cerebrovascular Burden in the Ageing Brain. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01758-3>

- [35] Feng, L., Ye, Z., Du, Z., *et al.* (2024) Association between Allostatic Load and Accelerated White Matter Brain Aging: Findings from the UK Biobank. *American Journal of Epidemiology*, **194**, 2376-2384.
- [36] White, S., Mauer, R., Lange, C., Klimecki, O., Huijbers, W. and Wirth, M. (2023) The Effect of Plasma Cortisol on Hippocampal Atrophy and Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **15**, e12463. <https://doi.org/10.1002/dad2.12463>
- [37] Orihashi, R., Imamura, Y., Yamada, S., Monji, A. and Mizoguchi, Y. (2022) Association between Cortisol and Aging-Related Hippocampus Volume Changes in Community-Dwelling Older Adults: A 7-Year Follow-Up Study. *BMC Geriatrics*, **22**, Article No. 765. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03455-z>
- [38] Chen, C., Wu, C., Huang, Y., Hung, C. and Wang, L. (2018) Gender Differences in the Relationships among Neurosteroid Serum Levels, Cognitive Function, and Quality of Life. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **14**, 2389-2399. <https://doi.org/10.2147/ndt.s176047>
- [39] Elpers, A. and Steptoe, A. (2020) Associations between Dehydroepiandrosterone Sulphate (DHEAS) and Cognitive Function in 5,061 Older Men and Women in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychoneuroendocrinology*, **117**, Article ID: 104702. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104702>
- [40] Oh, Y., Kim, J., Lyoo, C.H., Park, G. and Kim, H. (2024) Spatiotemporal Progression Patterns of Dopamine Availability and Deep Gray Matter Volume in Parkinson Disease-Related Cognitive Impairment. *Neurology*, **103**, e209498. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209498>
- [41] Speranza, L., di Porzio, U., Viggiano, D., de Donato, A. and Volpicelli, F. (2021) Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. *Cells*, **10**, Article No. 735. <https://doi.org/10.3390/cells10040735>
- [42] Levine, D.A., Galecki, A.T., Langa, K.M., Unverzagt, F.W., Kabeto, M.U., Giordani, B., *et al.* (2019) Blood Pressure and Cognitive Decline over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*, **73**, 310-318. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12062>
- [43] Emdin, C.A., Rothwell, P.M., Salimi-Khorshidi, G., Kiran, A., Conrad, N., Callender, T., *et al.* (2016) Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence from a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*, **47**, 1429-1435. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.012658>
- [44] Lande, M.B. and Kupferman, J.C. (2019) Blood Pressure and Cognitive Function in Children and Adolescents. *Hypertension*, **73**, 532-540. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11686>
- [45] Mao, M., Liu, R., Dong, Y., Wang, C., Ren, Y., Tian, N., *et al.* (2023) Resting Heart Rate, Cognitive Function, and Inflammation in Older Adults: A Population-Based Study. *Aging Clinical and Experimental Research*, **35**, 2821-2829. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02576-8>
- [46] Low, A., Mak, E., Rowe, J.B., Markus, H.S. and O'Brien, J.T. (2019) Inflammation and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review. *Ageing Research Reviews*, **53**, Article ID: 100916. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100916>
- [47] Yu, J.H., Kim, R.E.Y., Park, S.Y., Lee, D.Y., Cho, H.J., Kim, N.H., *et al.* (2023) Association of Long-Term Hyperglycaemia and Insulin Resistance with Brain Atrophy and Cognitive Decline: A Longitudinal Cohort Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **25**, 1091-1100. <https://doi.org/10.1111/dom.14958>
- [48] Rawlings, A.M., Sharrett, A.R., Albert, M.S., Coresh, J., Windham, B.G., Power, M.C., *et al.* (2019) The Association of Late-Life Diabetes Status and Hyperglycemia with Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia: The ARIC Study. *Diabetes Care*, **42**, 1248-1254. <https://doi.org/10.2337/dc19-0120>
- [49] Shimoda, M., Kaneko, K., Nakagawa, T., Kawano, N., Otsuka, R., Ota, A., *et al.* (2023) Relationship between Fasting Blood Glucose Levels in Middle Age and Cognitive Function in Later Life: The Aichi Workers' Cohort Study. *Journal of Epidemiology*, **33**, 76-81. <https://doi.org/10.2188/jea.je20210128>
- [50] Agarwal, M. and Khan, S. (2020) Plasma Lipids as Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Cureus*, **12**, e12008. <https://doi.org/10.7759/cureus.12008>
- [51] Liang, F., Fu, J., Moore, J.B., Zhang, X., Xu, Y., Qiu, N., *et al.* (2022) Body Mass Index, Waist Circumference, and Cognitive Decline among Chinese Older Adults: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 737532. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.737532>
- [52] Flores-Cordero, J.A., Pérez-Pérez, A., Jiménez-Cortegana, C., Alba, G., Flores-Barragán, A. and Sánchez-Margalet, V. (2022) Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 5202. <https://doi.org/10.3390/ijms23095202>
- [53] Hu, Y., Lin, D., Song, M., Wu, D., Zhang, Y., Li, G., *et al.* (2024) Sex and Race Differences in the Association of Albumin with Cognitive Function in Older Adults. *Brain and Behavior*, **14**, e3435. <https://doi.org/10.1002/brb3.3435>
- [54] Yu, W., Yu, W., Liu, X., Wan, T., Chen, C., Xiong, L., *et al.* (2020) Associations between Malnutrition and Cognitive Impairment in an Elderly Chinese Population: An Analysis Based on a 7-Year Database. *Psychogeriatrics*, **21**, 80-88. <https://doi.org/10.1111/psyg.12631>

-
- [55] Sitar, M., Aydin, S. and çAkatay, U. (2013) Human Serum Albumin and Its Relation with Oxidative Stress. *Clinical Laboratory*, **59**, Article No. 945. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2012.121115>
- [56] Lewis, N.A. and Knight, J.E. (2021) Longitudinal Associations between C-Reactive Protein and Cognitive Performance in Normative Cognitive Ageing and Dementia. *Age and Ageing*, **50**, 2199-2205. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab152>
- [57] Zhang, Y., Tatewaki, Y., Nakase, T., Liu, Y., Tomita, N., Thyreau, B., *et al.* (2023) Impact of hs-CRP Concentration on Brain Structure Alterations and Cognitive Trajectory in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **15**, Article ID: 1227325. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1227325>