

性别对轻度认知功能障碍因素相关性的研究和进展

柴长彪^{1,2}, 朱爱琴^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年6月28日

摘要

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指患者出现记忆力或其他认知功能减退, 但未达到痴呆的诊断标准, 是一种介于正常衰老与痴呆之间的认知功能障碍。MCI易转发为痴呆, 且发病率随年龄的增长而增高。MCI的危险因素分为不可控性危险因素和可控性危险因素。对MCI相关因素的研究, 有利于痴呆的早期干预和治疗, 减轻人民、社会及国家负担, 具有良好的社会价值和经济效益。本文对轻度认知功能障碍有关流行病学、载脂蛋白E4型基因、影像、危险因素及危险因素的多模态干预的最新相关研究及进展进行阐述。

关键词

轻度认知功能障碍, 流行病学, 载脂蛋白E4型基因, 影像, 危险因素

Research and Progress on the Correlation of Gender on Mild Cognitive Impairment Factors

Changbiao Chai^{1,2}, Aiqin Zhu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Jun. 28th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 柴长彪, 朱爱琴. 性别对轻度认知功能障碍因素相关性的研究和进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 614-621. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32088

Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) refers to the decline of memory or other cognitive functions in patients who do not meet the diagnostic criteria for dementia, and is a cognitive impairment between normal aging and dementia. MCI tends to be relegated to dementia, and the incidence increases with age. The risk factors for MCI are divided into uncontrollable risk factors and controllable risk factors. The study of MCI-related factors is conducive to the early intervention and treatment of dementia, reduces the burden on the people, society and the country, and has good social value and economic benefits. This article reviews the latest research and progress on epidemiology, apolipoprotein E4 gene, imaging, risk factors, and multimodal interventions for mild cognitive impairment.

Keywords

Mild Cognitive Impairment, Epidemiology, Apolipoprotein E4 Gene, Imaging, Risk Factors

Copyright © 2024 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. 前言

MCI 是指患者出现记忆力或其他认知功能减退,但未达到痴呆的诊断标准,且不影响日常生活能力的一种认知障碍症候群,该阶段已出现脑内病理改变,但组织损害相对轻微,是痴呆干预的较佳阶段[1]。美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)发布的 MCI 指南中,基于众多研究结果显示, MCI 患者较正常对照组的痴呆转化风险明显增高,年转化率可达到 10%~15%,严重影响老年人的健康,同时带来巨大的社会经济负担[2]。对 MCI 的早期干预和治疗将有望减少痴呆的发病率。本文将对轻度认知功能障碍有关流行病学、载脂蛋白 E4 型基因、影像、危险因素及危险因素的多模态干预的最新相关研究及进展进行阐述。

2. 轻度认知功能障碍的诊断及流行病学

2.1. MCI 诊断

MCI 的诊断最初由 Petersen 等[3]在 1997 年首次提出必须存在记忆障碍。随着对 MCI 的认知, MCI 的诊断提出了强调临床评估和筛查的重要性[4],以及 MCI 临床亚型的诊断。生物标记物在诊断 MCI 中不断的被验证和探索[5],我国最新阿尔兹海默症源性(AD)轻度认知功能障碍中国专家共识指出 MCI 的诊断需结合临床诊断与 AD 生物标记物[6]。很多研究均证实了影像学在 MCI 早期的诊断及预后评估中的应用价值[7]。

2.2. MCI 流行病学

MCI 的患病率差异很大,从 13.4%~42.0%,2011 年一项研究显示全球 60 岁以上老年人 MCI 患病率为 5.0%~36.7% [8]。不同区域 MCI 的患病率和发病率差异也很大,2014 年宣武医院团队发现 65 岁以上中老年人中,农村 MCI 患病率为 23.4%,城市 MCI 患病率为 16.8% [9]。我国已有 3100 万轻度认知功能

障碍患者[10], 最新流行病学数据显示 MCI 整体患病率为 15.54%, 痴呆的患病率为 6% [11]。

3. 轻度认知功能障碍与载脂蛋白 E4 型基因

轻度认知功能障碍被认为是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的前驱阶段, AD 的病理变化往往在 MCI 阶段就已经出现, 而 APOE4 突变是 AD 最大的遗传因素之一, 许多研究表明 APOE4 蛋白与 A β 沉淀和神经纤维缠结都有关系[12], 且对女性的影响比男性更大, 携带有 APOE 基因的女性患 AD 的风险为男性的 4 倍[13]。因此, MCI 与 APOE4 有一定的关联性[14], 在携带 APOE4 等位基因的 MCI 患者中, 表现认知损害更严重[15], 各基因型所占总体比例从小到大依次是 E4/4 (6.7%)、E2/3 (6.7%)、E3/4 (24.4%)、E3/3 (62.2%), 未发现 E2/2、E2/4 基因型。E4 携带者比例在 AD 组、MCI 组和对照组分别是 46.7%、23.3%、23.3%。显而易见, APOE4 是造成 MCI 的风险基因之一。

4. 轻度认知功能障碍与影像

一项研究发现记忆和认知相关的大脑区域海马体和海马旁回的血脑屏障(BBB)出现泄漏, 在表现出轻度认知能力下降的 APOE4 携带者中, 这种情况更为严重[16]。同时应用核磁共振成像(MRI)可很好地评估 MCI 海马区参数[17], 提高诊率。另一项研究表明并强调了基于 MRI 的蓝斑(locus coeruleus, LC)完整性测量在早期识别 AD 风险中的潜在效用[18]。脑室旁的白质病变可预测 MCI 至 AD 的进展, 评分增加 1 分风险增加 59% [19]。内嗅皮层在 MCI 患者的早期阶段, 其萎缩比海马萎缩更严重, 也是 MCI 向 AD 转化的一个更好的预测指标[20]。临床因素与 MRI 影像组学相结合, 可以提高预测 MCI 发展为 AD 的准确性[21]。

5. 轻度认知功能障碍的危险因素

目前最新研究显示针对我国 60 岁以上老年人 MCI 的危险因素共 12 种, 分为 3 种不可控因素和 9 种可控因素[11]。调节这 12 种危险因素可能延缓或预防 40% 的痴呆发生[22], 因此近几年对 MCI 危险因素的研究越来越受到人们的重视。

5.1. 不可控危险因素

5.1.1. 年龄

年龄是 MCI 发生的独立危险因素。Unverzagt 等[23]一项研究显示 MCI 的发病率随着年龄的增长而增加。一项针对我国 60 岁以上 MCI 调查研究结果显示, 60~69 岁发病率为 11.9%, 70~79 岁发病率增加到 19.3%, 80~90 岁发病率为 24.4%, 90 岁以上发病率甚至达到 33.1% [11]。

5.1.2. 性别

性别与轻度认知功能障碍的关系尚存在争议。魏翠柏等人发现不同性别 MCI 转化为 AD 的转化率差异无统计学意义[24]。Sachdev [25]和 Teeters [26]等人的调查结果均认为男性 MCI 的发病率较女性高。然而更多的研究认为女性 MCI 发病率高于男性[27], 其原因除了女性平均寿命更长, 还可能于绝经后雌激素和相关激素的减少[28], 以及大脑结构的差异[29]。一项 Meta 分析显示, 与同龄男性相比, 女性从轻度认知障碍(MCI)进展到 AD 的风险为男性的 1.33 倍。随着年龄增长到 80 岁左右, 女性的患病风险会显著高于男性[30]。需要进一步研究性别与轻度认知障碍的关系。

5.1.3. 家族史

越来越多的证据显示, 与正常患者对照比较, 有 MCI 家族史的群体, MCI 发病率较无 MCI 家族史高, 且转化为痴呆风险程度明显升高。其原因可能是有家族史的易携带 ApoE 等易感基因, 该基因可引起脑内淀粉样物质沉积以及神经元纤维缠结引起认知功能的损害[31]。

5.2. 可控危险因素

5.2.1. 职业

很多研究认为职业类别和 MCI 的患病率是有相关性的。从事农业或简单的职业的人较复杂职业的人 MCI 的发病率高, 农业的人员一般工作相对简单机械, 劳动强度高。高强度的劳动可增加机体氧化应激和自由基的产生, 氧自由基与膜性结构中的不饱和脂肪酸发生氧化反应生产脂质过氧化物, 可破坏膜结构的完整性和正常生理功能, 引起神经系统退行性病变, 认知功能下降[32]。

5.2.2. 教育时间

受教育年限长短与 MCI 的患病率成反比已经得到越来越多的认可。较长教育年限可增加大脑的储备能力, 促进大脑神经元的联系[31]。而较短的教育年限有较高的 MCI 患病率是多因素的作用结果导致, 一般此类人群从事的职业相对简单, 大多是农业。同时此类人员的医疗条件相对较差, 不健康的饮食和较多的合并症等因素共同参与 MCI 的发病[33]。随着社会经济的发展以及男女平等理念深入人心, 男女受教育程度逐渐趋于平稳, 由此教育的差异也会随之改善。

5.2.3. 婚姻状况

婚姻状况和 MCI、痴呆有关。婚姻是 MCI 和 AD 的保护因素, 特别是女性更需要婚姻, 研究显示离异、丧偶、独居的人群 MCI 的发病率明显升高[34]。可能原因是终止婚姻或失去配偶的人会沟通减少出现焦虑抑郁情绪, 这些都是导致痴呆和认知障碍的原因[35]。同时健康的婚姻和良好的人际关系对大脑产生刺激作用, 增强大脑的储备能力。

5.2.4. 吸烟

吸烟是 MCI 危险因素之一。香烟中的成分通过增加氧源性自由基的合成和释放损伤血管内皮细胞, 机体炎症反应和氧化应激反应增加, 导致细胞受损, 认知功能下降[36]。同时内皮细胞的受损也可导致血管动脉粥样硬化的发生, 脑血管病的发生增加, 也可促进 MCI 的发生和进展[37]。也有研究表明, 吸烟导致的血脑屏障障碍与核磁共振成像上的白质高强度有关。白质高强度会继发一系列认知功能障碍。

5.2.5. 高血压

大多研究认为高血压是导致 MCI 一个重要和可控的危险因素。高血压可能引起机体炎症反应、氧化应激和血脑屏障的破坏, 导致脑血流紊乱、脑内 β 淀粉样蛋白的沉积导致认知功能的下降和痴呆的发生[38]。同时有研究发现使用钙通道阻滞剂控制血压可以减缓高血压患者认知功能的减退, 同时血压波动情况和认知功能障碍也有一定的相关性。但也有研究证实舒张压低于 70 mmHg 的人群可能更容易发生痴呆[39]。目前, 仍缺乏不同的血压水平对认知功能影响是否存在差异。

5.2.6. 高血脂

高脂血症会使发生 MCI 的危险性增加约 1.9 倍, 尤其是发生 sdMCI 的风险。其对认知功能的损伤主要是由于一方面血液中胆固醇的升高会加速动脉粥样硬化, 降低脑血流量; 另一方面, 胆固醇的升高也参与神经元的变形而促进了认知功能障碍的发生[40]。我国一项研究显示: HDL-C 与更高的 MCI 患病风险和更差的总体认知表现显著相关。同时也证实了 HDL-C 低与白质体积和海马体积的减少下显著相关[41]。综上所述, 高脂血症会增加脑血管病的风险同时也会增加阿尔兹海默病的发生, 预防和干预高脂血症能有效的降低 MCI 早期认知功能障碍发生。

5.2.7. 糖尿病

血糖与 MCI 的关联性强, 血糖控制差的糖尿病与痴呆和 AD 患病风险相关。流行病学调查结果显示:

横向研究糖尿病患者的认知障碍发生率高于非糖尿病患者,纵向研究结果显示,糖尿病患者也会加快 MCI 转化为痴呆的速度[42]。糖尿病对认知功能的影响,除了在认知功能心理学评估方面有体现,在影像学上可使糖尿病患者灰质密度减少,且可见脑白质及基底节弥漫或局灶性损害。同时我国一项研究显示:空腹血糖受损、血糖控制的好的糖尿病均与痴呆或 AD 患病风险无关[43]。这也证实了,对危险因素糖尿病的控制,可能对 MCI 的发病和进展有一定影响。

5.2.8. 心脏疾病

心脏病包括心肌梗死、心房纤动、充血性心力衰竭等,这些心脏病均为脑卒中的高危因素,可间接影响认知功能。其机制一方面是低灌注引起认知功能障碍,另一方面是心脏疾病常常和脑血管疾病同时存在也相互影响,影响人的认知功能[43]。我国的一项调查结果显示,有心脏病的人群 MCI 的风险升高程度可增加 17%,痴呆的风险程度可增加 98% [11]。因此重视心脏疾病在 MCI 进展中的作用,对预防 MCI 的发生和向痴呆的转归有重要的意义。

5.2.9. 脑血管病

脑血管病是认知功能障碍中非常重要的危险因素,目前已经得到广泛的认可。研究表明,多达三分之一的痴呆病例可归因于脑血管病及其危险因素。病理学研究表明,约 34%的 AD 病例脑内存在明显的血管损伤病变[36]。脑血管病导致 MCI 及痴呆的机制:一方面脑血管病直接可导致认知功能障碍发病机制的产生,另一方面长期的低灌注和脑血管所继发脑白质损伤、脑萎缩等改变导致 MCI 的发生和进展[44]。因此,防治 MCI 的发生发展,除了对脑血管病的积极治疗和干预,对脑血管病相关危险因素的干预也可阻止 MCI 的发生和向痴呆的转化。

6. 轻度认知功能障碍多模干预

目前越来越多的观点提出,需将痴呆的诊断和治疗窗口提前至 MCI 期,甚至更早期[45]。如需降低 MCI 的发生和发展,需针对 MCI 的危险因素采取多模干预。多模干预包括药物治疗如:胆碱酯酶抑制剂和离子型谷氨酸受体拮抗剂[46] [47]。非药物治疗包括:认知功能刺激、认知康复、认知训练[48]、运动[49] [50]、艺术干预[51]等。同时多模干预也需要各个领域和不同区域的协作才能将多模干预的理念成为现实。

7. 总结展望

本文对 MCI 的诊断、流行病学和 12 种危险因素的 latest 研究进展进行了阐述,旨在全面地识别 MCI 发生的危险因素并在早期进行针对性干预。12 种危险因素种,有 9 种可干预因素,对可干预因素的进行调控,这将对阻止 MCI 向痴呆转化发挥重要的作用,同时对减轻家庭及社会负担具有重要的现实意义。今后还需进一步加强对 MCI 治疗学的研究,以建立一个可行的、效果明确的早期干预方案,防治其进一步进展。

基金项目

青海省科技厅应用基础研究(项目编号:2021-ZJ-756);科技部科技创新 2030 “脑科学与类脑研究”重大项目(项目编号:2022ZD0211602)。

参考文献

- [1] Jessen, F., Amariglio, R.E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., *et al.* (2014) A Conceptual Framework for Research on Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10, 844-852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>

- [2] Petersen, R.C., Lopez, O., Armstrong, M.J., Getchius, T.S.D., Ganguli, M., Gloss, D., *et al.* (2018) Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **90**, 126-135. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000004826>
- [3] Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokmen, E. and Tangalos, E.G. (1997) Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*, **9**, 65-69. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>
- [4] Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L. and DeKosky, S.T. (2001) Practice Parameter: Early Detection of Dementia: Mild Cognitive Impairment (an Evidence-Based Review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **56**, 1133-1142. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.9.1133>
- [5] 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.
- [6] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 421-440.
- [7] Talwar, P., Kushwaha, S., Chaturvedi, M. and Mahajan, V. (2021) Systematic Review of Different Neuroimaging Correlates in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Clinical Neuroradiology*, **31**, 953-967. <https://doi.org/10.1007/s00062-021-01057-7>
- [8] Mufson, E.J., Binder, L., Counts, S.E., DeKosky, S.T., deToledo-Morrell, L., Ginsberg, S.D., *et al.* (2011) Mild Cognitive Impairment: Pathology and Mechanisms. *Acta Neuropathologica*, **123**, 13-30. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0884-1>
- [9] Jia, J., Zhou, A., Wei, C., Jia, X., Wang, F., Li, F., *et al.* (2014) The Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Its Etiological Subtypes in Elderly Chinese. *Alzheimer's & Dementia*, **10**, 439-447. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.008>
- [10] Jia, L., Quan, M., Fu, Y., Zhao, T., Li, Y., Wei, C., *et al.* (2020) Dementia in China: Epidemiology, Clinical Management, and Research Advances. *The Lancet Neurology*, **19**, 81-92. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30290-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30290-x)
- [11] Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D., *et al.* (2020) Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Public Health*, **5**, e661-e671. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30185-7)
- [12] Wang, C., Najm, R., Xu, Q., Jeong, D., Walker, D., Balestra, M.E., *et al.* (2018) Gain of Toxic Apolipoprotein E4 Effects in Human iPSC-Derived Neurons Is Ameliorated by a Small-Molecule Structure Corrector. *Nature Medicine*, **24**, 647-657. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0004-z>
- [13] Damoiseaux, J.S., Seeley, W.W., Zhou, J., Shirer, W.R., Coppola, G., Karydas, A., *et al.* (2012) Gender Modulates the APOE ϵ 4 Effect in Healthy Older Adults: Convergent Evidence from Functional Brain Connectivity and Spinal Fluid Tau Levels. *Journal of Neuroscience*, **32**, 8254-8262. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0305-12.2012>
- [14] 于小琪, 陈劲龙, 王双艳, 等. 轻度认知功能障碍患者载脂蛋白 E 基因、亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与情景记忆能力的关系[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(24): 3399-3403.
- [15] 谢新欣. 载脂蛋白 E 基因多态性与阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者尿阿尔茨海默病相关神经蛋白的关系[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [16] Montagne, A., Nation, D.A., Sagare, A.P., Barisano, G., Sweeney, M.D., Chakhyon, A., *et al.* (2020) APOE4 Leads to Blood-Brain Barrier Dysfunction Predicting Cognitive Decline. *Nature*, **581**, 71-76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>
- [17] 吴永彬, 焦金粉, 李萍. 阿尔茨海默病和轻度认知障碍患者海马区 MRI 表现及其与认知功能的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(9): 898-902.
- [18] Elman, J.A., Puckett, O.K., Beck, A., Fennema-Notestine, C., Cross, L.K., Dale, A.M., *et al.* (2021) MRI-Assessed Locus Coeruleus Integrity Is Heritable and Associated with Multiple Cognitive Domains, Mild Cognitive Impairment, and Daytime Dysfunction. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 1017-1025. <https://doi.org/10.1002/alz.12261>
- [19] Chandra, A., Dervenoulas, G. and Politis, M. (2018) Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neurology*, **266**, 1293-1302. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3>
- [20] Leandrou, S., Petroudi, S., Kyriacou, P.A., Reyes-Aldasoro, C.C. and Pattichis, C.S. (2018) Quantitative MRI Brain Studies in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Methodological Review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, **11**, 97-111. <https://doi.org/10.1109/rbme.2018.2796598>
- [21] 蔡丽娜, 李晓陵, 潘洋, 等. MRI 影像组学在轻度认知障碍中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2022, 13(6): 131-134.
- [22] Montero-Odasso, M., Ismail, Z. and Livingston, G. (2020) One Third of Dementia Cases Can Be Prevented within the Next 25 Years by Tackling Risk Factors. The Case "for" and "against". *Alzheimer's Research & Therapy*, **12**, Article

- No. 81. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00646-x>
- [23] Plassman, B.L., Langa, K.M., McCammon, R.J., Fisher, G.G., Potter, G.G., Burke, J.R., *et al.* (2011) Incidence of Dementia and Cognitive Impairment, Not Dementia in the United States. *Annals of Neurology*, **70**, 418-426. <https://doi.org/10.1002/ana.22362>
- [24] 魏翠柏, 贾建平, 王芬, 等. 轻度认知功能障碍向 AD 转化中性别的差异[C]//第四届全国痴呆与认知障碍学术研讨会论文集. 2015: 346-347.
- [25] Sachdev, P.S., Lipnicki, D.M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N.A., Trollor, J.N., *et al.* (2011) Risk Profiles of Subtypes of Mild Cognitive Impairment: The Sydney Memory and Ageing Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **60**, 24-33. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03774.x>
- [26] Teeters, D.A., Moua, T., Li, G., Kashyap, R., Biehl, M., Kaur, R., *et al.* (2016) Mild Cognitive Impairment and Risk of Critical Illness. *Critical Care Medicine*, **44**, 2045-2051. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001842>
- [27] 王珍, 高佩佩, 彭韵桦, 等. 阿尔茨海默病病理发生中的性别差异[J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(5): 449-455.
- [28] Snyder, H.M., Asthana, S., Bain, L., Brinton, R., Craft, S., Dubal, D.B., *et al.* (2016) Sex Biology Contributions to Vulnerability to Alzheimer's Disease: A Think Tank Convened by the Women's Alzheimer's Research Initiative. *Alzheimer's & Dementia*, **12**, 1186-1196. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.004>
- [29] Xia, X., Jiang, Q., McDermott, J. and Han, J.J. (2018) Aging and Alzheimer's Disease: Comparison and Associations from Molecular to System Level. *Aging Cell*, **17**, e12802. <https://doi.org/10.1111/accel.12802>
- [30] Li, J., Tan, L., Wang, H., Tan, M., Tan, L., Xu, W., *et al.* (2015) Risk Factors for Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **87**, 476-484. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310095>
- [31] 黄金山, 张为. 轻度认知功能障碍及其发生的危险因素[J]. 内科, 2019, 14(4): 441-445.
- [32] 任晓晖, 文德虞, 薛利. 老年人社会经济地位与认知功能的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2019, 33(10): 762-768.
- [33] Langa, K.M., Larson, E.B., Crimmins, E.M., Faul, J.D., Levine, D.A., Kabeto, M.U., *et al.* (2017) A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Medicine*, **177**, 51-58. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6807>
- [34] 蔡本静, 蔡端芳, 刘波, 等. 婚姻质量对轻度认知功能障碍及阿尔茨海默病患病的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2021, 31(2): 137-139.
- [35] Johnston, K.J., Wen, H., Hockenberry, J.M. and Joynt Maddox, K.E. (2018) Association between Patient Cognitive and Functional Status and Medicare Total Annual Cost of Care: Implications for Value-Based Payment. *JAMA Internal Medicine*, **178**, 1489-1497. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4143>
- [36] Rundek, T., Tolea, M., Ariko, T., Fagerli, E.A. and Camargo, C.J. (2022) Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*, **19**, 68-88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>
- [37] Hughes, C.G., Patel, M.B., Brummel, N.E., Thompson, J.L., McNeil, J.B., Pandharipande, P.P., *et al.* (2018) Relationships between Markers of Neurologic and Endothelial Injury during Critical Illness and Long-Term Cognitive Impairment and Disability. *Intensive Care Medicine*, **44**, 345-355. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5120-1>
- [38] 胡亦新, 郭艺芳, 王磊. 老年高血压合并认知障碍诊疗中国专家共识(2021 版) [J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(4): 311-322.
- [39] 周莉, 吴超然, 刘俐, 等. 老年轻度认知功能障碍的危险因素[J]. 华西医学, 2016, 31(2): 374-378.
- [40] 卓杰. 高胆固醇血症对神经功能和脑血管病影响的研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(2): 107-113.
- [41] Wang, M., Li, Y., Cong, L., Hou, T., Luo, Y., Shi, L., *et al.* (2021) High-Density Lipoprotein Cholesterol and Brain Aging amongst Rural-Dwelling Older Adults: A Population-Based Magnetic Resonance Imaging Study. *European Journal of Neurology*, **28**, 2882-2892. <https://doi.org/10.1111/ene.14939>
- [42] Gao, Y., Xiao, Y., Miao, R., Zhao, J., Cui, M., Huang, G., *et al.* (2016) The Prevalence of Mild Cognitive Impairment with Type 2 Diabetes Mellitus among Elderly People in China: A Cross-Sectional Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **62**, 138-142. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.09.003>
- [43] Jia, Y., Liu, R., Tang, S., Zhang, D., Wang, Y., Cong, L., *et al.* (2021) Associations of the Glycaemic Control of Diabetes with Dementia and Physical Function in Rural-Dwelling Older Chinese Adults: A Population-Based Study. *Clinical Interventions in Aging*, **16**, 1503-1513. <https://doi.org/10.2147/cia.s319633>
- [44] Elman-Shina, K. and Efrati, S. (2022) Ischemia as a Common Trigger for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 1012779. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1012779>
- [45] 吴越, 崔凤伟, 毛智群, 等. 无锡市社区老年人群主观认知下降患者门诊就诊率调查及其影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2023, 50(9): 1643-1648, 1662.

-
- [46] 熊婷, 唐旻, 刘作良. 老年轻度认知功能障碍的非药物治疗进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(3): 368-375.
- [47] Breijyeh, Z. and Karaman, R. (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, **25**, 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- [48] 杨慧娟, 冯彩云, 曾慧. 认知策略训练与多模式运动训练对社区轻度认知障碍老年人认知功能的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 139-140.
- [49] 尹丽琴, 汤长发, 罗伟强, 等. 多模式运动对轻度认知功能障碍老年人认知功能和神经可塑性的影响[J]. 体育科学, 2022, 42(1): 78-87.
- [50] Huang, X., Zhao, X., Li, B., Cai, Y., Zhang, S., Wan, Q., *et al.* (2022) Comparative Efficacy of Various Exercise Interventions on Cognitive Function in Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Sport and Health Science*, **11**, 212-223. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.05.003>
- [51] Lin, R., Luo, Y., Yan, Y., Huang, C., Chen, L., Chen, M., *et al.* (2022) Effects of an Art-Based Intervention in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomised Controlled Trial. *Age and Ageing*, **51**, afac144. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac144>