

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.050

抑郁症与代谢综合征的神经内分泌免疫联系 *

苏文君¹ 职晓松² 张 懿¹ 蒋春雷^{1Δ}

(1 第二军医大学心理与精神卫生学系应激医学研究室 上海 200433; 2 第二军医大学细胞生物学教研室 上海 200433)

摘要:随着社会竞争日益加剧,生活和工作节奏加快,人们所承受的压力和挑战(应激)也越来越大。长时间、高强度的应激会打破机体神经内分泌免疫网络原有的稳态,导致多种疾病的发生。近年来,抑郁症以其高发性、高致残性以及对社会和家庭的高负担而引起人们的高度重视,关于其发病机制和防治措施的研究方兴未艾。另外,在神经内分泌免疫紊乱的催生下,肥胖、糖尿病、高血脂、高血压等代谢相关问题也变得越发显著。近年来,愈来愈多的研究提示,抑郁症和代谢综合征的发病可能拥有共同的神经内分泌免疫基础,两类疾病也很可能在一定程度上互为因果。本文结合国内外研究现状,梳理总结相关研究成果,对两类疾病的神经内分泌免疫联系作一综述。

关键词:抑郁症;代谢综合征;神经内分泌免疫网络;应激医学

中图分类号:R395;R749.4;R589 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)11-2190-04

Neuroendocrine-immune Connection between Depression and Metabolic Syndrome*

SU Wen-jun¹, ZHI Xiao-song², ZHANG Yi¹, JIANG Chun-lei^{1Δ}

(1 Laboratory of Stress Medicine, Faculty of Psychology and Mental Health, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China;

2 Department of Cell Biology, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT: As social competition intensifies, the pace of life and work accelerates, people are exposed to more pressures and challenges (stress) in face of the fleeting opportunity. Persistent high-intensity stress can break the homeostasis of neuroendocrine-immune network, resulting in various diseases. In recent years, depression has caught high attention, with its high incidence, high disability rate and high burden of family and society. Studies on its pathogenesis and prevention are in the ascendant. While neuroendocrine-immune destabilizes, the incidence rate of obesity, diabetes, high cholesterol, hypertension and other metabolic-related issues are becoming increasingly severe. Current researches suggest that depression and metabolic syndrome may possess a common neuroendocrine immune basis; to some extent, they are likely to reinforce each other. In this review, we summarized the neuroendocrine-immune connection between depression and metabolic syndrome.

Key words: Depression; Metabolic Syndrome; Neuroendocrine-immune Net; Stress Medicine

Chinese Library Classification(CLC): R395; R749.4; R589 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2190-04

前言

抑郁症是一种重要的情感性精神障碍,以显著的持续性心境低落为主要特征,其临床表现主要有心境低落、思维迟缓、意志活动减退、认知记忆功能衰退和一些躯体化症状。流行病学资料表明,全球约有超过 3.5 亿抑郁症患者,我国的抑郁症发病率约为 3 %-5 %^[1]。代谢综合征是一个整合了生理、生化与临床等多方面因素的代谢症候群,主要表现为胰岛素抵抗、内脏脂肪堆积、血脂紊乱、内皮功能障碍、血压升高等。近年来,其发生率正逐年攀升,而且该症候群的发生会直接增加心脑血管疾病、糖尿病、肥胖、脂肪肝等的患病率和死亡率^[2]。

现阶段,关于抑郁症和代谢综合征发生与发展的具体机制

不甚明确,但也形成了许多假说。有研究认为,代谢综合征可能是抑郁症患者不健康饮食、生活方式的表现,糖脂代谢紊乱与抑郁症互为因果^[3]。还有一些人提出,这两类疾病在下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(Hypothalamic-pituitary-adrenocortical, HPA)、自主神经系统、免疫系统以及血小板和内皮功能等方面存在共同通路。甚至还有学者专门定义了“代谢-情绪综合征”,以描述那些同时患有代谢紊乱和情感障碍的人群^[4]。这里,我们尝试从神经内分泌免疫网络的角度,去探寻抑郁症和代谢综合征间隐含的联系。

1 HPA 轴

当机体受到一定强度的刺激时,会引发以 HPA 轴和交感-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571169)

作者简介:苏文君(1992-),硕士研究生,主要研究方向:应激与神经内分泌免疫网络,电话:15618749825, E-mail: suwenjun1992@163.com

Δ 通讯作者:蒋春雷, E-mail: cljiang@vip.163.com

(收稿日期:2016-05-10 接受日期:2016-05-30)

肾上腺髓质轴激活为主要表现的应激反应。一方面触发肾上腺皮质大量分泌糖皮质激素;另一方面,还会使肾上腺髓质大量释放儿茶酚胺。若人体长期暴露在高度紧张的环境下,应激系统会持续激活,并产生很多负面效应,提高抑郁症、肥胖以及冠心病的发病率^[5]。

临床证据表明,大约有 20 %-40 %的抑郁症患者会出现 HPA 轴的过度激活,主要表现为血清、唾液及尿液中皮质醇含量增加、地塞米松抑制试验异常、糖皮质激素受体功能下调等。与此同时,还常出现室旁核促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)神经元数量增加,以及 CRH mRNA 含量的升高^[6]。长期慢性应激情况下 HPA 轴的过度激活,导致外周及中枢各脑区内白介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 6 (IL-6) 和白介素-18 (IL-18) 等促炎细胞因子的 mRNA 水平升高,并抑制脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的合成,构成应激诱导抑郁样行为的 "最后通路"。目前,应用慢性应激方法建立抑郁症动物模型的方法也已经被广泛采用^[6]。

HPA 轴激活所致的糖皮质激素大量释放,还会改变内环境的稳态。例如通过促进糖异生、糖酵解、脂肪分解,以及抑制周围糖转运和利用等方式,调节糖的生成与转运。此外,长期大量糖皮质激素的刺激,还会损伤胰岛素受体的敏感性,干扰胰岛素受体信号通路的信息传递。在慢性不可预见性轻度应激 (Chronic unpredictable mild stress, CUMS) 动物模型中,研究者发现应激大鼠内脏脂肪显著堆积,且对于胰岛素的敏感性明显下降,对血糖的清除能力降低^[7]。与此同时,Liu^[8]还观察到慢性应激能导致肝脏甘油三酯和胆固醇含量升高,诱发非酒精性脂肪肝肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。

HPA 轴过度激活的危害性,在两类疾病中业已证实,并已成为疾病常见的病因,这提示 HPA 轴的过度激活极有可能是抑郁症与代谢综合征,乃至更多疾病发生与发展的共同途径。如何控制应激水平,使应激程度保持在适宜的范围,或许是防治相关疾病的关键。

2 自主神经系统

与健康对照组相比,抑郁症患者常伴随静息心率加快、心率变异性的降低、压力感受性反射失常、QT 间期变异性增强等,而这些都可能增加心源性猝死的风险^[9]。类似地,代谢综合征的进展过程也存在交感-副交感动态平衡的紊乱。这种稳态的失衡,极有可能导致了独立于血糖水平以外的血清胰岛素含量上升、胰岛素敏感性下降,即胰岛素抵抗^[5]。在一项社区研究中,对于低频功率降低和静息心率较高的被试者,他们的 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的病重风险增加^[10]。Kreier 等^[11]认为,在代谢综合征中,交感神经对心脏、大血管和骨骼肌的功能调节中占主导地位,这将引发高血压,并影响肌肉正常的糖摄取利用;而内脏自主神经系统的天平则偏向于副交感,导致胰岛素大量分泌,内脏脂肪堆积。

这样一来,抑郁症和代谢综合征中都出现了交感-副交感动态失衡,这或许并不是巧合,很有可能与更高级的中枢神经元与神经突触的信息传递有关。我们可以大胆地假设,神经系

统的兴奋性的改变,或许就是抑郁症患者兴趣缺失以及代谢综合征患者交感-副交感紊乱的原因。

3 炎症反应及炎症因子

近年的研究提示,除了 α 干扰素 (Interferon- α , IFN- α), 多种促炎因子都在抑郁情况下呈现不同程度的升高,尤其是 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等。此外,这些反映炎症状态的生物学标志物还与抑郁症状的严重性呈显著相关^[12]。向实验动物输注急性慢性炎症因子,也可以诱发抑郁样行为,这一研究成果已被应用于抑郁症动物模型的建立^[13]。基于抑郁症的炎症因子假说,慢性应激导致促炎因子增多,诱导吲哚胺 2,3 双加氧酶 (Indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) 激活,产生大量色氨酸代谢物,降低色氨酸与 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 的生物利用度^[14]。

有意思的是,脂肪组织也可以分泌许多细胞因子和激素分子,例如 TNF- α 、抵抗素 (Resistin)、IL-6 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等。随着肥胖的发生,IL-6 的含量不断攀升。据估算,正常成年人循环血中的 IL-6 大约有 30 % 来源于脂肪组织^[5]。TNF- α 也会诱导 IL-6 的生成,并在急性期反应中起关键作用。TNF- α 和 IL-6 对于代谢的影响,主要在于抑制脂蛋白脂酶的活性,以及促进脂解作用,最终导致血脂异常。其次, TNF- α 还能通过影响胰岛素受体及其底物 IRS-1 的磷酸化,损伤胰岛素信号通路。再次, TNF- α 和 IL-6 也都会通过调控内皮细胞趋化因子和粘附分子的表达,损伤阻力血管舒张功能,引发高血压^[5]。

两类疾病同样伴随着慢性低度炎症,且拥有相似的促炎因子水平变化,而这也已经分别被确证为各自发病的基础。根据神经内分泌免疫网络的相关理论,免疫系统的功能与稳态和神经内分泌的调控密不可分。或许,这种共性的慢性炎症状态,也都共同来源于慢性应激所致的神经内分泌紊乱。

4 脂肪因子

如前所述,白色脂肪组织 (White adipose tissue, WAT) 是一种多功能的组织,除了储存脂肪,还能够分泌多种脂肪源性的细胞因子,统称 "脂肪因子",具体包括瘦素 (Leptin)、脂联素 (Adiponectin)、内脂素 (Visfatin)、抵抗素 (Resistin)、Vaspin、Apelin、视黄醇结合蛋白-4 (Retinol binding protein-4, RBP-4) 以及 TNF- α 、IL-1 β 等^[15]。

瘦素是由肥胖基因编码的肽类脂肪因子,主要具有调节体重和能量代谢等功能。一般说来,胰岛素能促进脂肪细胞分泌瘦素,而瘦素反过来又会对胰岛素的合成与分泌产生抑制作用,构成天然的负反馈;此外,瘦素还可以抑制食欲、增加交感活性、促进脂肪分解、增加机体代谢产能^[5,16]。脂联素则是含量最高的脂肪因子之一,它在糖脂代谢中作用显著,不仅能增强胰岛素敏感性,还能通过结合靶器官上的受体,产生其他生物学效应。

作为靶器官,脂肪组织位于神经内分泌免疫调节的终端;但作为重要的内分泌器官,脂肪因子也对大脑中枢的功能有着深刻影响。研究者曾试图将瘦素作为一种潜在标志物,用于衡量减肥疗法治疗肥胖青少年抑郁症的效果。回归分析的结果显

示,瘦素含量的降低,确实能够预测抑郁症状的改善^[17]。而在社交挫败抑郁模型中发现,脂联素单倍剂量不足也会诱发类似于慢性应激所致的抑郁样行为^[18]。提升大脑中脂联素的含量可以提高细胞增殖能力,缓解实验动物的抑郁样行为,这也正是体育锻炼能够减轻抑郁的重要原因之一^[19]。针对前人研究,Wilhelm^[20]提出,脂肪因子信号通路的紊乱,是抑郁症发病的关键机制。

5 饮食习惯

高脂饮食除了会诱发肥胖、胰岛素抵抗等问题的发生,还影响谷氨酸的代谢,损伤突触传递过程,导致 NMDA 受体的脱敏^[21]。在高热量饮食诱导代谢综合征的模型中,经常伴随着下丘脑胶质细胞的增生以及新生血管的形成,这可能反映了一种持续存在的炎症状态^[22]。另外,营养学的研究表明,n-3 多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated fatty acid, PUFA)的缺乏会引发 HPA 轴亢进,扰乱糖皮质激素受体信号通路,并导致前额叶皮层(Perifrontal cortex, PFC)神经元的萎缩,诱发包括抑郁在内的情绪与行为学改变^[23]。

Strekalova^[24]的研究表明,给 C57 小鼠长期喂养高胆固醇饮食,不仅会诱导 NAFLD,还导致肝脏和 PFC 区的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)表达增加,并出现绝望、焦虑,且恢复正常饮食一段时间后症状可以恢复。而 Sun^[25]则指出,持续 28 天的 CUMS 能降低大鼠 PFC 区的总胆固醇水平,长期有针对性地通过食物补充胆固醇,可以逆转或减轻 CUMS 导致的抑郁样行为,具体机制可能跟胆固醇调控 5-HT 受体敏感性有关。

除了传统的高脂、高胆固醇,高盐饮食也被认为是有害的。新近研究发现,高盐环境会导致巨噬细胞内炎症因子的水平上升,而抗炎因子和细胞内吞相关因子下降,由此打破炎症稳态^[26]。我们研究室也曾发现,高盐饮食能够损伤小鼠的空间记忆力,且跟海马区氧化应激水平的提高有关^[27]。

6 其他

关于抑郁症与代谢综合征联系的机制探讨,还有许多没有形成体系的新兴研究成果。例如,NLRP3 炎症小体的激活,可能同时在抑郁症、阿尔茨海默病以及 2 型糖尿病、肥胖和心血管疾病等中起到重要作用^[28,29]。作为一种偶然发现的治疗用药,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR- γ)激动剂罗格列酮、匹格列酮等可以降低抑郁症状评分,动物实验也证实了其 BDNF、脂联素、炎症因子、氧化应激等的密切联系^[30-32]。高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box 1 protein, HMGB1)作为一种核因子,能够激活 TLR4,从而在 NAFLD 的早期进程中,调控肝实质细胞的功能^[33]。无独有偶,HMGB1 也在 CUMS 致小鼠抑郁样行为中起关键作用^[13]。此外,包括 FoxO1、FoxO3a 蛋白在内的叉头蛋白家族,也进入了抑郁症与代谢综合征联系的研究范围^[34]。

7 结语和展望

现今研究表明,慢性应激会导致神经内分泌紊乱,机体免疫系统激活,细胞因子大量释放,进而影响神经递质的合成、代

谢与功能,破坏神经可塑性,从而引发抑郁症。与此同时,社会、生活环境等带来的紧张和压力,使得 HPA 轴过度激活,损伤胰岛素信号通路的信息传递,造成糖、脂、蛋白质等关键物质的代谢紊乱,是代谢综合征的重要病理生理机制。值得关注的是,抑郁症所带来的异常饮食、生活习惯也会在不同程度上对机体营养物质的正常代谢造成重创;代谢紊乱引起的炎症系统激活、能量供应失调以及神经递质变化,更是增加了人们患抑郁症等神经精神疾病的风险。

抑郁症和代谢综合征这两类疾病,在神经内分泌免疫网络的体系下,究竟是来源于共同的发病机制,还是互为因果?慢性应激所致的神经内分泌免疫紊乱,在这两种疾病的发生发展中,扮演着怎样的角色?还需进一步深入研究。若能将心理学的社会属性和基础医学的自然属性相结合,找到一种或数种敏感性与特异性兼备的分子标志物,以预测抑郁症和代谢综合征的进展和预后,必将造福众多临床患者。

参考文献(References)

- [1] Phillips M R, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9680): 2041-2053
- [2] Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome[J]. *Cardiology research and practice*, 2014, 2014: 1-21
- [3] Dortland A K B V, Giltay E J, Van Veen T, et al. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 122(1): 30-39
- [4] Mansur R B, Brietzke E, McIntyre R S. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders[J]. *Neurosci Biobehav R*, 2015, 52: 89-104
- [5] Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, et al. Metabolic syndrome and major depression[J]. *CNS spectrums*, 2014, 19(4): 293-304
- [6] Peng Y L, Liu Y N, Liu L, et al. Inducible nitric oxide synthase is involved in the modulation of depressive behaviors induced by unpredictable chronic mild stress[J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 75
- [7] Karagiannides I, Golovatscka V, Bakirtzi K, et al. Chronic unpredictable stress regulates visceral adipocyte-mediated glucose metabolism and inflammatory circuits in male rats [J]. *Physiological reports*, 2014, 2(5): e00284
- [8] Liu Y Z, Chen J K, Zhang Y, et al. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 106
- [9] Carney R M, Freedland K E, Veith R C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease[J]. *Psychosom Med*, 2005, 67(Suppl 1): S29-S33
- [10] Carnethon M R, Golden S H, Folsom A R, et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998 [J]. *Circulation*, 2003, 107(17): 2190-2195
- [11] Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, et al. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome[J]. *Diabetes*, 2003, 52(11): 2652-2656
- [12] Capuron L, Su S, Miller A H, et al. Depressive symptoms and

- metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? [J]. *Biol Psychiat*, 2008, 64(10): 896-900
- [13] Wu T Y, Liu L, Zhang W, et al. High-mobility group box-1 was released actively and involved in LPS induced depressive-like behavior [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 64: 99-106
- [14] O'connor J C, Andre C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(13): 4200-4209
- [15] Andrade-Oliveira V, Camara N O S, Moraes-Vieira P M. Adipokines as Drug Targets in Diabetes and Underlying Disturbances [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 681612
- [16] Stieg M R, Sievers C, Farr O, et al. Leptin: A hormone linking activation of neuroendocrine axes with neuropathology[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 51: 47-57
- [17] Carvalho A F, Rocha D Q, McIntyre R S, et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 59: 28-37
- [18] Liu J, Guo M, Zhang D, et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(30): 12248-12253
- [19] Yau S Y, Li A, Hoo R L, et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(44): 15810-15815
- [20] Wilhelm C J, Choi D, Huckans M, et al. Adipocytokine signaling is altered in Flinders sensitive line rats, and adiponectin correlates in humans with some symptoms of depression[J]. *Pharmacol Biochem Be*, 2013, 103(3): 643-651
- [21] Valladolid-Acebes I, Merino B, Principato A, et al. High-fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission[J]. *Am J Physiol-endoc M*, 2012, 302(4): E396-402
- [22] Jastroch M, Morin S, Tschop M H, et al. The hypothalamic neural-glial network and the metabolic syndrome [J]. *Best Pract Res Cl En*, 2014, 28(5): 661-671
- [23] Larrieu T, Hilal M L, Fourrier C, et al. Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion [J]. *Transl Psychiat*, 2014, 4, e437
- [24] Strekalova T, Evans M, Costa-Nunes J, et al. Tlr4 upregulation in the brain accompanies depression- and anxiety-like behaviors induced by a high-cholesterol diet[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 42-47
- [25] Sun S, Yang S, Mao Y, et al. Reduced cholesterol is associated with the depressive-like behavior in rats through modulation of the brain 5-HT1A receptor[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 22
- [26] Zhang W C, Zheng X J, Du L J, et al. High salt primes a specific activation state of macrophages, M (Na) [J]. *Cell Res*, 2015, 25 (8): 893-910
- [27] Liu Y Z, Chen J K, Li Z P, et al. High-salt diet enhances hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in mice[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 114: 10-15
- [28] Zhang Y, Liu L, Peng Y L, et al. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(2): 119-124
- [29] Singhal G, Jaehne E J, Corrigan F, et al. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review[J]. *Front Neurosci-switz*, 2014, 8: 315
- [30] Kariharan T, Nanayakkara G, Parameshwaran K, et al. Central activation of PPAR-gamma ameliorates diabetes induced cognitive dysfunction and improves BDNF expression [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36 (3): 1451-1461
- [31] Sharma A N, Elased K M, Lucot J B. Rosiglitazone treatment reversed depression- but not psychosis-like behavior of db/db diabetic mice[J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(5): 724-732
- [32] Gray E, Ginty M, Kemp K, et al. The PPAR-gamma agonist pioglitazone protects cortical neurons from inflammatory mediators via improvement in peroxisomal function[J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 63
- [33] Li L, Chen L, Hu L, et al. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1620-1630
- [34] Polter A, Yang S, Zmijewska A A, et al. Forkhead box, class O transcription factors in brain: regulation and behavioral manifestation[J]. *Biol Psychiat*, 2009, 65(2): 150-159

(上接第 2173 页)

- [31] Sofi F, Abbate R, Gensini GF, et al. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5):1189-1196
- [32] Daffner KR. Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(4): 1101-1122
- [33] Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(4): 549-557
- [34] Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: Longitudinal cohort study[J]. *BMJ*, 2006, 332(7539): 455-459
- [35] Teixeira CV, Gobbi LT, Corazza DI, et al. Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (mci)[J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2012, 54(1): 175-180