doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.045

轻度认知障碍的研究进展 *

刘 晋 赵敬堃△ 段淑荣 赵继巍

(哈尔滨医科大学附属第一临床医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:老年性痴呆(阿尔茨海默病,Alzheimer disease,AD)是目前严重影响老年人生存质量的疾病,且疗效不佳。据推测到 2050 年阿尔茨海默病的患病率将是现今的三倍。轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)是介于阿尔茨海默病和正常衰老之间的一种认知功能损害状态,是发生阿尔茨海默病的高危因素。文献报道轻度认知障碍每年以 8 %-25 %的比例进展为阿尔茨海默病,较正常人群阿尔茨海默病发病率高 10 倍。与阿尔茨海默病病理损害不可逆相比,轻度认知障碍患者通过早期干预治疗,可延缓或阻止病情发展为阿尔茨海默病。因此,对阿尔茨海默病早期出现的轻度认知功能障碍诊断及干预尤为重要。本文就认知功能早期阶段,轻度认知功能障碍的历年(2000 年到 2014 年 3 月)研究进展从概念及分型、临床表现、诊断标准、病理生理及其影像学研究、危险因素及其预防、干预措施(药物和非药物)等方面的最新进展进行论述。

关键词:轻度认知功能障碍;痴呆;神经影像学;危险因素;治疗

中图分类号:R749.16 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)11-2170-04

Advances in Mild Cognitive Impairment*

LIU Jin, ZHAO Jing-kun△, DUAN Shu-rong, ZHAO Ji-wei

(First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Alzheimer disease (AD) is the main cause that affects the quality of life in elderly at present, and the curative effect on AD is not very good. Presumably to 2050 year the prevalence rates of AD would be three times the current. Mild cognitive impairment (MCI) is a state of cognitive function damage between AD and normal aging, which is the high risk factors for AD It has been reported MCI is progressing to AD in a ratio of 8% to 25%a year, which is 10 times higher incidence of AD than normal people. Compared with the irreversible pathological damage in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment patients treated with early intervention can delay or prevent the progression to AD. Therefore, it's especially important to diagnose and intervene MCI that emerges in the early stage of AD. Here, the research progress of the MCI is reviewed in the paper from the concept and classification, clinical manifestation, diagnostic criteria, pathology, physiology and its imaging studies, risk factors, prevention and intervention measures.

Key words: Mild cognitive impairment; Dementia; Neuroimaging; Risk factors; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R749.16 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2170-04

前言

当今全球老龄化进程加快,据联合国预测,到 2030 年,65 岁和 65 岁以上的亚洲人将达到 5.65 亿,到 2050 年,这一数字将飞增到 9 亿。我国更是老龄人口大国,随之而来的由老龄化人口带来的问题也日益严重,老年痴呆症已经成为继心脑血管疾病和恶性肿瘤之后的严重威胁人类生命健康的第三大原因。痴呆不仅影响老年人晚年生存质量,也给照料者和社会带来沉重的经济负担。与痴呆晚期不可逆的病理生理变化相比,早期发现及诊治可以延缓或避免痴呆的发生,提高老年人晚年生存质量。因此本文就认知功能早期阶段,轻度认知功能障碍的历年研究进展进行论述。

1 MCI 的概念及分型

1.1 MCI 的概念

痴呆晚期病理生理多不可逆,患者认知功能受损重,即使经积极治疗改善也不明显,若能早期发现并且在其发展到痴呆前进行干预可明显改善患者认知状态。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI) 于 1997 年由 Petersen 提出,MCI 被认为是处于正常老龄化和痴呆之间的过渡状态,并有向阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)发展的趋势。虽经近 10 余年的研究,目前关于 MCI 的概念仍未有确切定义。与此同时另一些概念也被提出, 如不伴痴呆的血管性认知功能障碍,被认为包含于 MCI 中。但在 2011 年美国国立老龄研究院 - 阿尔茨海默病协会工作组, 推荐了新的阿尔茨海默病指南, 认为 MCI 为 AD 的第二个阶段而非以往认为 MCI 与 AD 的异质性,认为如果有认知功能损害的临床症状和阿尔茨海默病病理改变的生物学证据就可以诊断为阿尔茨海默病,不管是否达到

* 基金项目:黑龙江省教育厅重点项目(12511Z017);黑龙江省博士后基金项目(LRB2010-328)

作者简介:刘晋(1983-),男,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:血管性认知功能障碍

△ 通讯作者:赵敬堃,电话:18045065110,E-mail: liu-fyy@163.com

(收稿日期:2016-05-25 接受日期:2016-06-19)

了痴呆的标准(阿尔茨海默病源性轻度认知功能障碍)[1]。

1.2 MCI 的分型

最初 MCI 被 Petersen 等人分为三型:遗忘性 MCI、多领域障碍和单一领域障碍非遗忘性的 MCI,随后被分为 2 个主要亚组(有记忆和不伴记忆障碍的 MCI),每组细分为两类(单一领域和多领域障碍)。一份来自印度社区的基础研究表明:在印度有记忆障碍的 MCI 发病率为 6.04 %,多域亚型为 8.85 %。其中男性有记忆障碍的 MCI 发病率高于女性,而在多域亚型 MCI 的发病率低于女性[2]。

在 MCI 中,遗忘性(伴记忆障碍)MCI 患者,有可能发展 AD,非遗忘性 MCI 患者和遗忘性 MCI 患者合并有帕金森病的有可能发展为路易体痴呆,伴卒中或脑血流量减少的遗忘性或非遗忘性 MCI 患者转归为血管性痴呆可能性大。一份关于 41 项队列研究的荟萃分析表明:约 10 %的 MCI 患者会在一年内转化为 AD[3]。

2 MCI 的临床表现

MCI 的临床表现主要表现为 3 方面,这个分类主要是为了进行研究的需要:记忆受损,执行功能受损,及其它认知障碍、神经精神心理异常。

2.1 MCI 中记忆受损

记忆受损是 MCI 的核心问题,其重要性不仅仅是治疗的需要同时也是因为伴记忆障碍的 MCI 患者会以 38 %发病率发展为 AD。在遗忘性 MCI 患者中影响最大的为情节记忆问题,表现为信息采集、延迟回忆(故事记忆),和联想记忆(名脸配对)的损害,其次为日常记忆和空间记忆能力的损害。因此,日常情景记忆(人物识别、视空间执行能力、日常事件回忆)受损可成为预测 AD、MCI 的指标[4]。前瞻性记忆(prospective memory,PM)是另一个重要的认知领域。PM 是指回忆起计划并在预定时间执行的能力,PM 降低将影响患者社会功能、治疗依从性、日常生活水平。有报告表明 PM 的前瞻性和回顾性在 MCI 中受损,并且 MCI 患者中 PM 明显差于正常年龄组[5],可以作为 MCI 转化为 AD 早期征兆的指标。

对过往记忆的回忆和识别在正常衰老人群中,年龄和神经功能状况变化基本保持一致,而在 MCI 中,神经功能状况下降程度超过年龄增长速度[6]。其他认知损害还包括液态智力,工作记忆,语义流畅性,设计流畅性和类别流畅度,但这些不仅仅与记忆有关,也与执行功能障碍有关。

言语学习记忆是另一个在 MCI 患者中被广泛研究的领域,研究表明在 MCI 患者中,言语记忆的所有阶段都存在问题[7],但值得一提的是,MCI 的患者常常可以认识到自己的记忆障碍问题,并能够根据外部因素来纠正或更新自己记忆问题来应对日常生活。

2.2 MCI 中的执行功能受损

执行功能障碍最早在二十世纪 70 年代初 Gallhofer 首先提出,是指解决问题的决策能力,包括策划,发起和行为的监管,工作记忆,反应抑制和任务切换,与日常生活能力密切相关。因对正常老化过程比较敏感,能在日常生活受影响前发现,可作为预测 MCI 向 AD 转化的有效指标。纵观近 10 年在不同的理论假设下研究的执行功能障碍成果可被归纳为以下 5 点:① 额叶 - 纹状体网络正常老化提示执行功能的变化可以在健康老龄化中出现;② 注意 / 执行障碍 MCI 被视为一个独特的痴呆前亚型[8];③ 执行障碍 MCI 可能是阿尔茨海默早期表现,注意和执行功能障碍不易在早期发现,可能直到伴记忆缺陷时才被发现[9];④ 情景记忆与 MCI 转化为 AD 有关,而伴执行功能障碍的多领域受损 MCI 更多的是发展成为如血管性痴呆或其他痴呆[10];⑤ 执行功能障碍可能增加由 MCI 向 AD 转化的风险,同时对日常生活能力造成影响,并且在预测 MCI 向 AD 转化时评估执行功能障碍优于 MRI 和脑脊液检查,且脑脊液的生物标志与认知能力的下降程度并无明显的相关性。

尽管在以往对执行功能障碍在 MCI 中的性质尚未明了,但不管是遗忘型的 MCI 还是非遗忘型 MCI,执行功能障碍都通常存在 [11]。而执行功能受损的 MCI 患者多伴非文字记忆障碍,提示记忆与执行功能间复杂的联系。

2.3 其它认知障碍、神经精神心理异常

MCI 患者的抽象思维能力降低,并且发现其识别面部表情和熟悉人物出现问题,这可能会给患者本人带来社会交往困难,并给患者治疗和日常生活带来不良影响[12],MCI 患者常见的神经精神症状:抑郁(39 %),淡漠(39 %),易激惹(29 %)和焦虑(25 %)。

3 MCI 的诊断标准

① 有明确的关于记忆的主诉(或家属提供);② 执行功能受损与年龄不平行;③ 一般认知功能保留完整,没有显著功能的影响;④ 没有痴呆。

在诊断 MCI 时常用到痴呆量表(Clinical Dementia Rating, CDR)、简易智能精神状态检查(mini mental status examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估 (montreal cognitive assessment, MOCA)、ADL(BADLs)、IADLs,其中 CDR<0.5,ADL(BADLs)正常或 IADLs 正常或轻度异常。MMSE 是所有量表中应用最广泛的,对痴呆的检出有良好的敏感性和特异性,但在用于非痴呆的认知功能检出敏感性仅在 20 %-60 %左右。MoCA 包括视空间执行能力、命名、记忆、注意、语言流畅、抽象思维、延迟记忆、定向力等 8 方面的认知评估。MoCA 检出 MCI 和轻度 AD 的敏感性分别为 90 %和 100 %,而 MMSE 仅为 18 %和 78 %,同时两者都具有良好的特异性。

4 MCI 的病理生理及其影像学研究

4.1 MCI 的病理生理研究

AD 的典型病理学特征是神经原纤维缠结和老年斑沉积,其中 tau 蛋白聚合体异常磷酸化是形成神经原纤维缠结的关键,而 β 淀粉样蛋白(amyloid β-protein,Aβ)是老年斑的主要成分。通过尸检,发现大多数的 AD 和 MCI 的病理特征相似。研究表明在 MCI 中神经原纤维缠结比在正常衰老的人群密度大,即使 β 样淀粉蛋白的密度是正常的。同时发现在细胞外低聚 tau 蛋白可以抑制记忆形成和突触功能,并将异常病理状态感染到邻近的神经元[13]。

在颞叶内侧面神经原纤维缠结密度增高与记忆功能障碍程度正相关。而执行功能与全脑皮层包括双侧背外侧前额叶和后扣带回皮质变薄,尤以双边顶叶和颞叶有关[14]。而最近的研

究表明：患者的皮层萎缩尤其是额叶和颞上沟后部脑沟裂增宽，颞中回中海马和梭状回，以及楔前叶和后扣带回皮质之间的有效联系降低，白质完整性遭到破坏，是 MCI 患者产生记忆障碍的一个原因[15,16]。

老年斑的主要成分 β 淀粉样蛋白，Aβ 在脑脊液中的水平在诊断 AD 中特异性 90 %，敏感度 85 %，因有研究报道在 MCI 中 Aβ 水平同 AD 一样显著降低，故可作为轻度认知功能障碍进展为 AD 的长期检测指标[17]，也有研究提示，阿尔茨海默病患者的早期血浆 Aβ 水平呈升高趋势，随着病情的进展，其 Aβ 水平才逐渐呈现显著降低[18]。

4.2 影像学研究

目前临床中应用最多的为 MRI。在 MCI 患者中，MRI 可发现患者的海马和内嗅皮质的体积减少处于 AD 和正常老化之间，并且减少的速度在 MCI 中要高于正常老化人群，而这种体积减少可提示患者正由 MCI 向 AD 转归 [19]。后续研究使用 voxel-based 形态测量学（VBM）测量序列在 MCI 患者的 MRI 上发现海马、杏仁核，颞叶，额叶灰质体积减少横贯整个病程（从 MCI 到 AD）[20]。在 MCI 患者中约 70 % MRI 可发现异常（1/3 以上与血管病有关，1/5 有弥漫性脑萎缩，1/6 有内侧颞叶萎缩）。

研究者试图用 MRI 影像学改变来区分遗忘型 MCI 亚型，发现海马、角回，楔前叶体积减少与神经心理测验异常有相关性(83 %)，然而这种改变的特异性和敏感性仍较难让人满意[21,22]。

鉴于 MRI 的非特异性和敏感性，多模式磁共振成像（MRI）技术被开发出来用于研究神经退行性疾病（包括诊断，监测疾病进展和治疗的疗效评价）特别是在 MCI 中[23]。不同于传统上的对灰质萎缩的研究，磁共振扩散张量成像（DTI）主要研究白质病变，可准确测量脑白质病变的完整性。在 MCI 的诊断上，DTI 显示脑内白质纤维束（特异性 75 %）比结构 MRI 显示海马体积减少（特异性 63 %），其特异性更高。脑白质疏松的患者具有脑白质微结构特征性改变，这种改变与认知功能存在相关性。

18F-FDDNP 是非甾体抗炎药甲氧萘普酸类似物，是美国加州大学 2002 年发现。在中重度 AD 患者中，其清除与正常对照组差别明显，通过 PET 发现对比在结构 MRI 上的海马边缘系统，内侧丘脑和后扣带体积减少，其脑葡萄糖代谢率也相应降低[24]。

11C-PIB 是 2004 年由匹兹堡大学医学院 Brian Bacskai 教授主持的团队发现的 β- 淀粉样蛋白染色剂，在 AD 患者额、顶、颞、枕、纹状体等区域，可见相当高的 PIB 残留量，对人体无毒性，注入人体 2 小时自动分解并排出，具有足够但适中的脂溶性，具有良好的血脑屏障穿透性，非特异性结合率低[25]。一经发现，得到了国内外 AD 研究学者的一致认可，并广泛应用于临床研究。

单光子发射计算机断层扫描（SPECT）研究脑血流量（CBF）在 MCI 中的变化发现在顶叶皮层和楔前叶、左后扣带回皮质 CBF 显著降低[26]，尤其是进展为明显的 AD 患者。

脑电如 P300 在诊断 MCI 上也有一定帮助。研究表明：轻度认知障碍患者 P300 潜伏期延长并且波幅降低[27]。

4.3 MCI 危险因素及其预防

目前 MCI 危险因素的研究主要来自于观察性研究和随机对照试验。由于实验设计和样本数量，其结论缺乏更有力的证据。比较肯定的是在饮食中长链 ω-3 脂肪酸可降低罹患 MCI 的风险，高血压，抑郁症，吸烟和 apoEε4 等位基因可增加罹患 MCI 的风险。四个系统回顾性研究报道了与 MCI 有关的风险及保护因素[28-31]。不可预防的因素有：年龄，apoEε4 等位基因 ε，教育程度低，种族；潜在的可控因素：高血压，心脏病史，抑郁症，睡眠障碍。保护性因素：地中海饮食习惯：吃鱼，蔬菜，饮红葡萄酒等。也有一些初步结论被提出，如：风险因素包括心血管危险因素（例如，糖尿病，代谢综合征等）、酒精的摄入量、性别（如男性）；初步的保护性因素，如体育锻炼，认知活动和社会活动。

5 MCI 的干预措施

对 MCI 的干预目的是为了预防、延缓甚至是扭转其向 AD 转化的进程。针对这一目的干预措施分为：药理学（药），体育 / 运动，认知干预，心理治疗。一般情况下提倡非药物干预措施，如物理性治疗或认知训练，以规避药物及其它不良反应。

5.1 药物

目前尚没有一种药物或者食物被 FDA 批准用于治疗 MCI，但已有增强脑功能和脑保护的药物在 MCI 中的作用的研究。增强脑功能药物，如胆碱酯酶抑制剂，作用机制是假设抵消大脑的潜在病理改变可以逆转由此产生的认知功能损害。脑保护剂如抗氧化剂和 ω-3 脂肪酸可能增加神经递质，改善脑血流缓慢的状态或停止其病理过程。有些药物可能同时具有以上 2 种功能，如：B 族维生素，人参，银杏和乙酰左旋肉碱，然而截至到目前尚未有可靠证据证明这些药物的确有效[32]。相反以前曾认为有脑保护作用的他汀类药物，被 FDA 报道可增加认知障碍风险[33]。值得注意的是，有时候过早应用抗胆碱药反而会引起认知障碍[34]，同时在决定治疗的同时应注意 MCI 患者近三分之一可能有潜在的可治疗的疾病，如甲状腺功能减退症，正常压力脑积水，维生素 B12 缺乏症和硬膜下血肿等。

5.2 体能训练

目前关于户外活动与 MCI 的关系研究甚少。有报道称中等强度的体育锻炼项目，如散步，可以改善认知功能（如执行功能、记忆力、注意力）[35]，而女性因其较男性更高的参与率和依从性在实验中表现的比男性更能从中获益。基于户外活动的强度及功能多样性，如何设计规范化的活动方法将有助于临床医生发现其与认知功能改善间的关系，明确潜在的神经或血管的保护机制。同时户外活动合并其他类型的干预是否较无户外活动效果更好，这也是目前亟待解决的问题。

5.3 心理治疗及其它认知干预

理财、药物管理、开车、购物训练可改善日常生活能力。基于神经可塑性理论，认知干预已广泛应用于 MCI 患者和衰老人群，用来提高其认知能力：处理效率的培训（如处理速度的训练，双重任务），其目的是提高流体智力处理事件的能力，而教学认知策略（如教学推理策略，记忆）旨在弥补特定的高阶认知能力的损失。

特别注意的是，不是所有的日常生活能力的降低都需要特殊的干预，某些神经精神症状：如抑郁症，焦虑，烦躁等也可以影响MCI患者日常生活能力，其数量约占MCI患者的35%-85%。

往往经单一心理治疗后,临床日常生活能力就可以显著提高。

MCI 的特点是包含各种神经心理障碍,包括但不局限于记忆功能和执行功能。MCI 的定义及神经损伤相关的生物标记、影像学检查仍需进一步研究以帮助临床医生早期诊断 MCI。这联同新的药物开发,仍将是今后一段时间研究重点。

参 考 文 献(References)

[1] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 270-279

[2] Das SK, Bose P, Biswas A, et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata [J]. India Neurology, 2007, 68 (23): 2019-2026

[3] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies[J]. Acta Psychiatr Scand, 2009, 119(4): 252-265

[4] Irish M, Lawlor BA, Coen RF, et al. Everyday episodic memory in amnestic mild cognitive impairment: A preliminary investigation[J]. BMC Neurosci, 2011, 12: 80

[5] Tam JW, Schmitter-Edgecombe M. Event-based prospective memory and everyday forgetting in healthy older adults and individuals with mild cognitive impairment[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2013, 35(3): 279-290

[6] Wolk DA, Mancuso L, Kliot D, et al. Familiarity-based memory as an early cognitive marker of preclinical and prodromal AD[J]. Neuropsychologia, 2013, 51(6): 1094-1102

[7] Hutchens RL, Kinsella GJ, Ong B, et al. Relationship between control beliefs, strategy use and memory performance in amnestic mild cognitive impairment and healthy aging[J]. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2013, 68(6): 862-871

[8] Saunders NL, Summers MJ. Longitudinal deficits in attention, executive and working memory in subtypes of mild cognitive impairment [J]. Neuropsychology, 2011, 25(2): 237-248

[9] Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, et al. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68: 961-969

[10] Huey ED, Manly JJ, TANG MX, et al. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample[J]. Alzheimers Dement, 2013, 9 (6): 632-639

[11] Zheng D, Sun H, Dong X, et al. Executive dysfunction and gray matter atrophy in amnestic mild cognitive impairment [J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(3): 548-555

[12] Varjassyová A, Hořínek D, Andel R, et al. Recognition of facial emotional expression in amnestic mild cognitive impairment [J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(1): 273-280

[13] Tian H, Davidowitz E, Lopez P, et al. Trimeric tau is toxic to human neuronal cells at low nanomolar concentrations [J]. Int J Cell Biol, 2013, 2013: 260787

[14] Nho K, Risacher SL, Crane PK, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative-ADNI. Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Brain Imaging Behav, 2012, 6: 551-567

[15] Yan H, Zhang Y, Chen H, et al. Altered effective connectivity of the default mode network in resting-state amnestic type mild cognitive impairment[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2013, 19(4): 400-409

[16] Liu J, Yin C, Xia S, et al. White matter changes in patients with amnestic mild cognitive impairment detected by diffusion tensor imaging[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59440

[17] Gertz HJ, Kurz A. Diagnosis without therapy: early diagnosis of Alzheimer's disease in the stage of mildcognitive impairment[J]. Nervenarzt, 2011, 82(9): 1151-1159

[18] Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer'sdisease: prediction by plasma amyloid beta42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine[J]. Neurobiol Aging, 2008, 29(1): 1-11

[19] Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps[J]. Arch Neurol, 2006, 63(5): 693-699

[20] Chetelat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: A longitudinal MRI study [J]. Neuroimage, 2005, 27(4): 934-946

[21] Barnes J, Whitwell JL, Frost C, et al. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration [J]. Arch Neurol, 2006, 63 (10): 1434-1439

[22] Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease[J]. Neurology, 2000, 55(11): 1626-1635

[23] LIN AL, Laird AR, Fox PT, et al. Multimodal MRI neuroimaging biomarkers for cognitive normal adults, amnestic mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. Neurol Res Int, 2012, 2012: 907409

[24] Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, et al.Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. Ann Neurol, 2003, 54(3): 343-351

[25] Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurology, 2007, 68(15): 1205-1212

[26] Austin BP, Nair VA, Meier TB, et al. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 26(Suppl 3): 123-133

[27] Medvidovic S, Titlic M, Maras-Simunic M. P300 Evoked Potential in Patients with Mild Cognitive Impairment[J]. Acta Inform Med, 2013, 21(2): 89-92

[28] Beaulieu-Bonneau S, Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment [J]. Int Psychogeriatr, 2009, 21 (4): 654-666

[29] Luck T, Luppa M, Briel S, et al. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010, 29 (2):164-175

[30] Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment [J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18(1): 11-30

(下转第 2193 页)

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