

认知衰弱诊治的研究进展

赵瑞雪¹, 马雅军¹, 刘惠¹, 李晓东¹, 王笑峰², 蒋晓燕³, 李淑娟^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院 神经内科, 北京 100020; 2. 复旦大学 人类表型组研究院 现代人类学教育部重点实验室, 上海 200433; 3. 同济大学 医学院 病理学与病理生理学系, 上海 200092)

摘要: 认知衰弱是一种同时存在身体衰弱和认知损害而使痴呆风险增加的老年综合征, 与功能性残疾、住院、跌倒和全因死亡等不良健康事件及痴呆、血管性痴呆、神经认知障碍的发生相关, 具有潜在的可逆性。未来制定明确统一的认知衰弱操作性定义, 对于早期识别、干预认知衰弱, 以及痴呆早期或无症状阶段的二级预防具有重要意义。

关键词: 认知衰弱; 身体衰弱; 认知障碍; 衰弱模型; 不良健康事件

中图分类号: R741 文献标志码: A

Progress in the diagnosis and treatment of cognitive frailty

ZHAO Rui-xue¹, MA Ya-jun¹, LIU Hui¹, LI Xiao-dong¹, WANG Xiao-feng², JIANG Xiao-yan³, LI Shu-juan^{1*}

(1. Department of Neurology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020;
2. Ministry of Education Key Laboratory of Contemporary Anthropology, Human Phenome Institute, Fudan University, Shanghai 200433;
3. Department of Pathology and Pathophysiology, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: Cognitive frailty, which increases the risk of dementia, is a geriatric syndrome characterized by both physical frailty and cognitive impairment. It is associated with adverse health events such as functional disability, hospitalization, falls, all-cause mortality and the incidence of dementia, vascular dementia, neurocognitive disorders, with potential reversibility. A clear and unified operational definition of cognitive frailty in the future is of great significance for early recognition and intervention of cognitive frailty and secondary prevention of early or asymptomatic dementia.

Key words: cognitive frailty; physical frailty; cognitive dysfunction; frailty models; adverse health events

衰弱是衰老过程中一种重要的中间状态, 使老年人发生不良健康事件的风险增加, 包括身体、认知和社会心理领域或表型^[1]。认知衰弱 (cognitive frailty) 是指同时存在身体衰弱和认知障碍的一种状态, 横断面和纵向人群研究表明, 不同的认知衰弱模型与功能障碍风险增加、生活质量恶化、住院、死亡、痴呆、血管性痴呆和神经认知障碍的发生有关^[2], 多领域干预可有效预防认知衰弱。本文对认知衰弱的定义、模型及相关结局进行综述, 以期将来建立

更可靠的认知衰弱操作性定义, 并使用有效的临床、生物学和影像学标志物来实施旨在改善衰弱的干预计划, 从而预防老年认知障碍。

1 认知衰弱的概念

1.1 认知衰弱定义

衰弱使老年人发生认知功能障碍的风险增加, 认知损害也可能增加衰弱的风险, 因此认知和衰弱在衰老过程中具有相互作用^[3]。虽然身体衰弱表型

在老年人中是普遍公认的问题,但最近几年在文献中才出现“认知衰弱”这一词。2001年,在了一项关于画钟测试(clock drawing test, CDT)的操作及其与老年痴呆症(Alzheimer's disease, AD)潜在保护和危险因素关系的研究中,偶然使用了这一术语。2004年,认知衰弱一词用作老年人认知损害的一般描述。从2006年开始,认知衰弱被用以表示轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)和其他类似的疾病状态在暴露于血管等危险因素的情况下的认知易感性的特殊状态,并随后发展为痴呆,特别是血管性痴呆(vascular dementia, VAD)^[4]。目前普遍将认知衰弱定义为一种异质性的临床表现,其特点是同时存在身体衰弱和认知障碍^[5]。该定义的关键为:同时存在由社区卫生服务(community health service, CHS)表型/生物学模型诊断的身体衰弱及临床痴呆评定(clinical dementia rating, CDR)小于0.5级的认知损害,排除并发AD或其他痴呆。因此,认知衰弱被认为是MCI和身体衰弱的结合。

1.2 不同认知衰弱模型及其潜在可逆性

衰弱是现代老年医学的焦点问题,目前有3种定义衰弱的主要方法。第一种是身体衰弱表型的概念,可能是最流行的模式,这种表型最初使用心血管健康研究数据库进行操作,使用了5个实际可测量的项目:疲乏、体质量减轻、握力减弱、缓慢步态和体能降低,根据阳性项目的数量被定义为衰弱(≥ 3 项)、衰弱前状态(1~2项)和健康(0项)^[6]。衰弱的另一种模型是缺陷积累模型,它包含了大量的候选因素,从疾病状态、症状、体征到实验室异常值。如果把缺陷加起来并除以总缺陷,就会产生一个衰弱指数^[7]。与衰弱表型不同,衰弱缺陷积累模型基于先前老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)的结果,定义生理衰老的状态,包括认知、情感、动机和社会等方面的特征,并从多维度和多系统的角度阐述了生理变化对衰弱状态的影响。第3个是生物-心理-社会模型^[8],它混合了身体和心理-社会领域,并将衰弱的概念扩展到社会科学领域。

认知衰弱是与身体因素相关的认知障碍,具有潜在的可逆性^[9]。在一次完善认知衰弱的概念及其潜在机制的尝试中,提出关于该临床概念的两个亚型:潜在可逆性认知衰弱和可逆性认知衰弱。潜在可逆性认知衰弱的认知损害为MCI(CDR=0.5),可逆性

认知衰弱的认知损害应该是MCI前主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)(CDR=0)。

1.3 认知衰弱的筛查和诊断工具

相关研究大多采用了不同的认知衰弱定义,但对身体衰弱的定义却仅有较小程度的异质性,几乎均使用CHS标准来实现^[6]。然而,在认知功能评估及认知损害的定义方面异质性较强,IANA-IAGG专家小组建议所有的衰弱对象都应该进行综合的认知评估以测试记忆性能和其他认知功能,尤其是蒙特利尔智力测试(montreal cognitive assessment, MoCA),简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE),阿尔茨海默病评定量表-认知量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive score, ADAS-Cog),和速度处理测试来识别认知衰弱^[5],目的是排除AD的诊断。然而,在临床环境中准确检测认知衰弱的最佳措施或组合措施尚不清楚。在49个已确认的研究中,认知衰弱主要以整体认知功能缺陷为特征,并使用认知筛选工具如MMSE、CDT、Mini-Cog测量,或一系列认知测试(测量语言、执行功能、空间能力、语言和非语言记忆)进行测量^[10]。此外,15项研究使用记忆问题的自我报告量化了认知衰弱,只有3项研究包含了反映认知功能的具体方面的指标,如神经运动处理、语言流畅性和执行功能^[10]。其他研究大多侧重于使用IANA-IAGG认知衰弱概念的研究,其中2项研究用MMSE评估整体认知,4项使用MMSE和领域特异性神经精神病学测试,3项使用单域神经精神病学测试,1项使用MMSE和MoCA评估整体认知,同时进行领域特异性神经精神病学测试^[11]。目前的研究证实了身体衰弱与认知损害之间的联系,但在测量的信度、效度和异质性的报告中不一致,以及认知衰弱的操作性定义方面不一致,建议进一步研究建立一个广泛接受的操作性定义,并在心理测量学上为这一新的临床概念制定合理的临床措施。

2 认知衰弱相关结局

2.1 认知衰弱与不良健康结局

一些横断面和纵向人口研究报告了与功能性残疾、生活质量下降、住院和全因死亡率有关的不同认知衰弱模型^[2,12-14],健康相关的结局与不同的衰弱模型相关。最近,2项基于人群的横断面研究发现,

患有潜在可逆性认知衰弱的个体具有较高的工具性日常生活能力受限和残疾的风险^[13,15]。意大利衰老纵向研究 (Italian longitudinal study on aging, ILSA) 的数据表明,在潜在可逆性认知衰弱和炎症反应程度较高的老年人中,仅发现对残疾风险有显著的额外预测作用,而并非全因死亡率^[12]。在同一项研究中,超过 3.5 年和 7 年的随访结果显示,可逆性认知衰弱的老年人全因死亡的风险增加^[14]。来自新加坡纵向衰老研究 (Singapore longitudinal ageing studies, SLAS) 的纵向数据显示,潜在可逆性认知衰弱与功能残疾、生活质量和病死率明显高的风险相关,而非住院^[2,16]。上述结果表明,虽然相关研究已证实了认知衰弱使不良健康事件发生风险增加,但不同认知衰弱模型最终产生的影响结果可能不同。

2.2 认知衰弱和认知相关结局

4 项纵向人群研究报告了与痴呆、AD、VAD 和神经认知障碍的发病率相关的不同认知衰弱模型^[12,14,17-18]。在 SLAS 中,持续的身体衰弱分数和 MMSE 评分显示出显著个体差异及轻度和重度神经认知障碍的联合关联^[18]。在这项研究中,潜在可逆性认知衰弱可使神经认知障碍 (轻度+重度神经认知障碍) 的发生风险增加。此外,来自步态和大脑研究的最新发现表明,另一种潜在可逆性认知衰弱的模型 (身体衰弱且 CDR = 0.5) 增加了发病率,但不增加发展为痴呆的风险,尽管步态缓慢和客观认知障碍 (被称为运动认知风险综合征) 的结合与身体衰弱和认知衰弱模型相比,显示了发展为痴呆的最高风险^[19]。事实上,ILSA 的研究结果并不支持可逆性认知衰弱模型 (身体衰弱+MCI) 对痴呆发生的预测作用^[12],但来自 ILSA 的其他结果表明,可逆性认知衰弱模型 (身体衰弱+MCI 前 SCD) 是整体痴呆的短期和长期预测因子,特别是 VAD^[14]。由此可见,同不良健康事件的发生类似,不同认知衰弱模型对认知相关结局的预测能力亦存在差异。

3 认知衰弱的预防策略

身体衰弱和认知衰弱是衰弱的两个表型,正日

益成为早期/无症状性痴呆潜在的二级预防靶点^[20]。认知衰弱,一个将认知损害和身体衰弱结合在一起的概念,具有潜在的可逆性。在社区老年受试者中,衰弱的主要预防干预措施包括促进体育活动、锻炼和健康饮食、戒烟、积极融入社会、保持适当的体质量以及代谢和血管风险控制,包括血脂异常、糖尿病和血压等^[21-22]。在认知衰弱的不同模型中,身体衰弱均先于认知损害的发作,因此,针对改善衰弱的干预方案也可预防晚期认知障碍。体力活动和营养是预防和管理衰弱的总体干预措施。运动干预措施可减少跌倒发生,并提高步态能力、腿部力量及握力^[23]。营养干预是一种多领域的干预措施,因为它能够在生物学、临床和社会层面改善认知衰弱。随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 提供的初步证据表明,营养支持可以延缓老年人的衰弱^[24]。特殊的饮食结构,如地中海饮食对身体和认知衰弱的积极影响早已被证实^[24-25]。其他针对身体、营养、认知和心理领域的措施,如慢性病药物治疗、预防跌倒等,可能会推迟认知衰弱向显性痴呆和继发性不良健康结局的进展^[22]。

4 问题与展望

总之,认知衰弱作为老年医学中的新兴概念,是身体衰弱和认知功能损害同时存在的一种疾病状态,且具有潜在的可逆性。认知衰弱不仅可进一步发展成痴呆,还可使包括跌倒、残疾、住院和全因死亡等在内的不良健康事件的发生风险增高。但认知衰弱缺乏独特的操作定义且病理生理学机制复杂,这阻碍了对该疾病的认识。了解认知衰弱的病理生理学是一个亟待解决的问题,因为它可能有助于探索痴呆的发生机制。然而,在临床层面上,由于运动和认知表型之间存在重叠,因此将身体衰弱从认知障碍领域中区分出来极具挑战性。在不久的将来,目前已达成一定共识的认知衰弱标准将会被重新定义,同时寻找有效的临床、生物和影像学标志物,以便早期发现认知衰弱和制定预防晚期认知障碍的干预方案将是该领域的研究热点。

参考文献:

[1] De Biasio JC, Mittel AM, Mueller AL, *et al.* Frailty in

critical care medicine: a review[J]. *Anesth Analg*, 2020,

- 130: 1462-1473.
- [2] Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, *et al.* Cognitive frailty and adverse health outcomes: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS) [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18: 252-258.
- [3] Niederstrasser NG, Rogers NT, Bandelow S. Determinants of frailty development and progression using a multidimensional frailty index: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing[J]. *PLoS One*, 2019, 14: e0223799.doi: 10.1371/journal.pone.0223799.
- [4] Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, *et al.* Different cognitive frailty models and health- and cognitive-related outcomes in older age: from epidemiology to prevention[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62: 993-1012.
- [5] Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, *et al.* Cognitive frailty: rationale and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group[J]. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17: 726-734.
- [6] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56: M146-156.
- [7] Rockwood K, Song X, MacKnight C, *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people[J]. *Cmaj*, 2005, 173: 489-495.
- [8] Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, *et al.* Testing an integral conceptual model of frailty[J]. *J Adv Nurs*, 2012, 68: 2047-2060.
- [9] Facal D, Maseda A, Pereiro AX, *et al.* Cognitive frailty: a conceptual systematic review and an operational proposal for future research[J]. *Maturitas*, 2019, 121: 48-56.
- [10] Xie B, Larson JL, Gonzalez R, *et al.* Components and indicators of frailty measures: a literature review [J]. *J Frailty Aging*, 2017, 6: 76-82.
- [11] Sargent L, Brown R. Assessing the current state of cognitive frailty: measurement properties [J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21: 152-160.
- [12] Solfrizzi V, Scafato E, Lozupone M, *et al.* Additive role of a potentially reversible cognitive frailty model and inflammatory state on the risk of disability: the Italian Longitudinal Study on Aging[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25: 1236-1248.
- [13] Roppolo M, Mulasso A, Rabaglietti E. Cognitive frailty in Italian community-dwelling older adults: prevalence rate and its association with disability [J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21: 631-636.
- [14] Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, *et al.* Reversible cognitive frailty, dementia, and all-cause mortality: the Italian Longitudinal Study on Aging[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18: 89.e81-89.e88.
- [15] Kim H, Awata S, Watanabe Y, *et al.* Cognitive frailty in community-dwelling older Japanese people: prevalence and its association with falls[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19: 647-653.
- [16] Picca A, Coelho-Junior HJ, Cesari M, *et al.* The metabolomics side of frailty: toward personalized medicine for the aged[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 126: 110692.doi: 10.1016/j.exger.2019.110692.
- [17] Montero-Odasso MM, Barnes B, Speechley M, *et al.* Disentangling cognitive-frailty: results from the Gait and Brain Study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71: 1476-1482.
- [18] Feng L, Nyunt MS, Gao Q, *et al.* Physical frailty, cognitive impairment, and the risk of neurocognitive disorder in the Singapore Longitudinal Ageing Studies[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72: 369-375.
- [19] Kueper JK, Speechley M, Lingum NR, *et al.* Motor function and incident dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2017, 46: 729-738.
- [20] Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, *et al.* Cognitive frailty: a potential target for secondary prevention of dementia[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13: 1023-1027.
- [21] Jansen-Kosterink S, van Velsen L, Frazer S, *et al.* Identification of community-dwelling older adults at risk of frailty using the PERSSILAA screening pathway: a methodological guide and results of a large-scale deployment in the Netherlands[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19: 504.doi: 10.1186/s12889-019-6876-0.
- [22] Zugasti Murillo A, Casas Herrero Á. Frailty syndrome and nutritional status: assessment, prevention and treatment. [J]. *Nutr Hosp*, 2019, 36: 26-37.
- [23] Macdonald SH, Travers J, Shé ÉN, *et al.* Primary care interventions to address physical frailty among community-dwelling adults aged 60 years or older: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0228821.doi: 10.1371/journal.pone.0228821.
- [24] Dominguez LJ, Barbagallo M. The relevance of nutrition for the concept of cognitive frailty [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2017, 20: 61-68.
- [25] Ntanasi E, Yannakoulia M, Kosmidis MH, *et al.* Adherence to mediterranean diet and frailty[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2018, 19: 315-322.