血清维生素 D 水平与高龄老年人轻度认知障碍的关系

朱 琪,龙 菲
(川北医学院预防医学系,四川 南充 637100)

摘要:目的 探讨血清 25-羟基维生素 D[25(OH)D]水平与轻度认知障碍(MCI)的关系。**方法** 选择 2012-2014 年中国老年健康影响因素跟踪调查(CLHLS)基线调查数据,纳入 25(OH)D、MMSE 和体质指数(BMI)数据完整且没有痴呆病史的 80 岁及以上研究对象 1720 名,根据 MMSE 评分结果分为认知功能正常者和 MCI 者,分析研究对象基本情况,采用 Logistic 回归模型评估血清 25(OH)D 水平与 MCI 的关系。**结果** 1720 名高龄老年人中认知功能正常者 1280 名,MCI 者 440 例,MCI 患病率为 25.58%。25(OH)D 水平为(40.07+18.47)nmol/L,其中维生素 D 缺乏(<30 nmol/L)586 例,占 34.07%;维生素 D 不足(30~49.9 nmol/L) 680 例,占 39.53%;维生素 D 正常(>50 nmol/L)454 例,占 26.40%。MCI 者与认知功能正常者年龄、性别、BMI、25(OH)D 水平、居住地、教育程度、体育锻炼情况、婚姻状况、现在吸烟及从不吸烟占比、既往饮酒及从不饮酒占比、高血压史及糖尿病史占比比较,差异有统计学意义(P<0.05);多因素 Logistic 回归分析显示,调整了混杂因素后,随着 25(OH)D 水平的降低,MCI 的患病率呈下降趋势(P<0.05)。**结论** 高龄老人中低水平 25(OH)D 与 MCI 密切相关,补充维生素 D 可能对年龄相关性认知衰退有保护作用。

关键词: 维生素 D;轻度认知障碍;维生素 D 缺乏
中图分类号: R749.1+6 **文献标识码:** A DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.18.020
文章编号: 1006-1959(2021)18-0074-04

The Relationship Between Serum Vitamin D Level and Mild Cognitive Impairment in the Elderly

ZHU Qi,LONG Fei
(Department of Preventive Medicine,North Sichuan Medical College,Nanchong 637100,Sichuan,China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D [25 (OH)D] level and mild cognitive impairment (MCI). **Methods** The 2012-2014 China Elderly Health Influencing Factors Tracking Survey (CLHLS) baseline survey data were selected, and 1720 subjects who were 80 years old and above with complete 25 (OH)D, MMSE and body mass index (BMI) data and no history of dementia were included. According to the MMSE score, the subjects were divided into normal cognitive function and MCI. The basic situation of the research subjects was analyzed, and the relationship between serum 25 (OH)D level and MCI was evaluated by Logistic regression model. **Results** Among the 1720 elderly people, 1280 had normal cognitive function and 440 had MCI. The prevalence of MCI was 25.58%. The 25 (OH)D level was (40.0718.47) nmol/L, of which 586 cases of vitamin D deficiency (<30 nmol/L), accounting for 34.07%;680 cases of vitamin D deficiency (30-49.9 nmol/L), accounting for 39.53%;Vitamin D was normal (>50 nmol/L) in 454 cases, accounting for 26.40%.The age, gender, BMI, 25 (OH)D level, residence, education level, physical exercise status, marital status, current smoking and never smoking percentage of MCI people and people with normal cognitive function, previous drinking and never drinking ratio, history of hypertension and history of diabetes,the difference was statistically significant (P<0.05); Multivariate Logistic regression analysis showed that after adjusting for confounding factors, with the decrease of 25(OH)D level, the prevalence of MCI showed a downward trend (P<0.05). **Conclusion** The low and medium level of 25 (OH)D in the elderly is closely related to MCI. Vitamin D supplementation may have a protective effect on age-related cognitive decline.

Key words: Vitamin D;Mild cognitive impairment;Vitamin D deficiency

认知健康是健康老龄化的一个重要方面,尤其是随着预期寿命的延长,严重痴呆和阿尔茨海默病的疾病负担和经济成本急剧增加,并已成为全球公共卫生防治的重点[1,2]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)是介于正常衰老与早期痴呆之间的过渡状态。据估计[3],大约一半的 MCI 患者将在 3~5 年内罹患痴呆。因此,对患有 MCI 的个体进行早期识别并采取有效的干预措施对预防痴呆的发生发展具有重要意义。维生素 D 是人体必需的脂溶性维生素,存在于多种细胞中[4,5],包括神经元和神经胶质细胞,具有调节神经传递、神经保护和神经免疫调节等作用。25-羟维生素 D[25(OH)D]是维生素 D 的主要循环代谢形式,通过测定血清中 25(OH)D 的浓度可以评价个体维生素 D 的状况。目前国外关于血清 25(OH)D 水平与认知障碍关联的研究结论并不一致,有研究表明[6,7],低浓度的 25(OH)D 与认知功能下降有关,但也有研究未发现二者之间的关联[8,9]。这些差异可能由于调整的混杂因素不同及采用不同阈值对 25 (OH)D 浓度分组有关。国内关于 25(OH)D 水平与认知障碍的研究较少,并且研究对象为一些特殊人群,如慢性阻塞性肺疾病患者[10]、绝经后女性[11],而对一般老年人,特别是高龄老年人的关注很少。基于此,本研究利用全国大型跟踪调查数据,采用横断面相关研究的设计,探讨 80 岁以上老年人中血清 25 (OH)D 水平与 MCI 患病率的关联,现报道如下。

基金项目:1. 南充市 2019 年市校合作科研专项项目(编号:19SX-HZ0402);2.南充市社会科学研究"十三五"规划 2019 年度项目(编号:NC2019C034);3. 川北医学院校级科研项目(编号:CBY18-A-YB26)

作者简介:朱琪(1992.12-),女,陕西汉中人,硕士,讲师,主要从事流行病与卫生统计学的研究

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012-2014 年中国老年健康影

响因素跟踪调查（CLHLS）基线调查数据，纳入 25（OH）D、简易精神状态评价量表（MMSE）和体质指数（BMI）数据完整且没有痴呆病史的 80 岁及以上研究对象 1720 名作为研究对象，其中男性 634 例（36.86%），女性 1086 例（63.14%），平均年龄 91.80 岁。

1.2 方法 收集研究对象年龄、性别、居住地、婚姻状况、体质量指数、受教育程度、家庭年收入、体育锻炼、既往病史、吸烟及饮酒状况等人口学资料及实验室资料[血清 25（OH）D 水平]。

1.3 MCI 的定义 基于教育程度及 MMSE 量表得分（MMSE 量表用于评价老年人的认知功能，包含定向、记忆、注意力与计算、回忆、语言 5 个维度，共 24 个题目，总分为 30 分）来确定，其中未接受正式教育（文盲）的人群<18 分，受教育水平在 1~6 年（小学）的人群<21 分，受教育水平≥7 年（中学及以上）的人群<25 分即定义为 MCI[12]。

1.4 统计学方法 所有统计学分析均采用 SAS 9.4，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以[n（%）]表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析血清 25（OH）D 水平与 MCI 的关系，以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 1720 名老年人中认知功能正常者 1280 名，MCI 者 440 例，MCI 患病率为 25.58%。25（OH）D 平均水平为（40.07±18.47）nmol/L，其中维生素 D 缺乏（<30 nmol/L）586 例，占 34.07%；维生素 D 不足（30~49.9 nmol/L）680 例，占 39.53%；维生素 D 正常（>50 nmol/L）454 例，占 26.40%。

2.2 不同认知功能研究对象基本特征比较 MCI 者与认知功能正常者年龄、性别、BMI、25（OH）D 水平、居住地、教育程度、体育锻炼情况、婚姻状况、现在吸烟及从不吸烟占比、既往饮酒及从不饮酒占比、高血压史及糖尿病史占比比较，差异有统计学意义（P<0.05）；两者其他指标比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.3 25（OH）D 水平与 MCI 的关系 在未调整模型、年龄性别调整模型及最终的多因素调整模型中，25（OH）D 水平与 MCI 的患病率均有关联。在调整了年龄、性别、BMI、婚姻状况、居住地、教育程度、家庭年收入、吸烟状况、饮酒状况、体育锻炼情况、既往病史（心血管疾病、高血压、糖尿病）后，随着 25（OH）D 水平的升高，MCI 的患病率呈下降趋势，见表 2。

表 1 不同认知功能研究对象基本特征比较[$\bar{x}\pm s$，n（%）]

项目	认知功能		统计值	P
	正常（n=1280）	MCI（n=440）		
年龄（岁）	90.20±0.20	96.37±0.34	t=15.629	0.000
BMI（kg/m²）	20.84±0.11	20.14±0.19	t=3.243	0.010
25（OH）D（nmol/L）	42.26±0.51	33.70±0.86	t=8.558	0.000
性别（男性）	528（41.25）	106（24.09）	χ^2=40.285	0.000
居住地（农村）	1021（79.77）	385（87.50）	χ^2=12.869	0.001
教育程度（文盲）	941（73.52）	369（83.86）	χ^2=18.904	0.000
家庭年收入（1 万元以上）	761（59.45）	251（57.05）	χ^2=0.784	0.380
经常体育锻炼（是）	215（16.80）	38（8.64）	χ^2=16.739	0.000
婚姻状况（已婚）	356（27.81）	49（11.14）	χ^2=46.961	0.000
吸烟状况				
现在吸烟	159（12.45）	32（7.27）	χ^2=8.586	0.010
既往吸烟	120（9.40）	28（6.36）	χ^2=3.729	0.054
从不吸烟	998（78.15）	380（86.36）	χ^2=14.204	0.001
饮酒状况				
现在饮酒	172（13.50）	50（11.44）	χ^2=1.250	0.260
既往饮酒	84（6.59）	17（3.89）	χ^2=4.215	0.040
从不饮酒	1018（79.91）	370（84.67）	χ^2=4.345	0.040
既往病史				
高血压	374（29.22）	87（19.77）	χ^2=14.694	0.000
糖尿病	23（1.80）	2（0.45）	χ^2=3.525	0.060
心血管疾病	76（5.94）	33（7.50）	χ^2=1.342	0.250

表2 血清25(OH)D与MCI的关系[*OR*(95%*CI*)]

项目	水平1	水平2	水平3	水平4	趋势性*P*值
25(OH)D(nmol/L)	3.72~26.70	26.80~36.70	36.80~50.60	>50.60	/
模型1[a]	3.87(2.81,5.39)	1.92(1.37,2.71)	1.46(1.03,2.08)	1.00	0.000
模型2[b]	2.83(2.00,4.04)	1.67(1.17,2.40)	1.47(1.02,2.14)	1.00	0.000
模型3[c]	2.55(1.77,3.71)	1.58(1.08,2.31)	1.51(1.03,2.21)	1.00	0.000

注:[a]未调整;[b]调整年龄、性别;[c]在模型2的基础上调整BMI、吸烟、饮酒、教育程度、居住地、婚姻状况、BMI、婚姻状况,居住地、教育程度、家庭年收入、吸烟状况、饮酒状况、体育锻炼情况、既往病史(心血管疾病、高血压、糖尿病)

3 讨论

衰老伴随着认知功能的下降,特别是在高龄老年人中,据报道[13,14],72岁及以上的老年人痴呆的发病率增加13%以上,MCI的患病率也随着年龄的增长而逐渐增加。目前并没有明确药物可预防MCI向痴呆的转化,因此应针对MCI的危险因素进行早期干预和控制。维生素D作为一种多效类固醇激素受到临床广泛的关注,其益处远远超出了维持骨骼健康。维生素D缺乏的原因与阳光暴露少、皮肤合成量低、食物摄入量少等因素有关。由于老年人在紫外线照射下皮肤产生维生素D前体的能力降低,且受行动不便、室外活动时间减少及维生素D摄入量低[15]等因素的影响,老年人维生素D缺乏的现象更为普遍。

一项对中国老年人维生素D营养状态调查的研究显示[16],80岁以上老年人中维生素D不足的患病率为62.0%。本研究中80岁以上高龄老人中维生素D不足及缺乏的患病率高达73.60%,MCI患病率为25.58%。与认知功能正常者相比,MCI者血清25(OH)D浓度较低,且多因素分析结果显示,在调整了混杂因素后,高龄老年人中低水平的25(OH)D与MCI仍相关,这与Al-Amin M等[17]研究结果一致,其发现血清维生素D浓度低是认知障碍和阿尔茨海默病的危险因素,表明低水平的25(OH)D可能不仅与认知障碍相关,同时也是认知下降的危险因素。已有大量研究表明维生素D对大脑健康有重要影响,其可以通过调节神经元细胞内钙稳态[18,19]、减少-淀粉样蛋白沉积[20]、逆转与年龄相关的海马体炎性改变[21]等方面发挥神经保护作用。此外,维生素D缺乏还与大脑的一些变化有关,如海马体积减小[22]、白质异常体积增加[23]、皮质神经元功能降低[24]及缺血性卒中风险增加[25]等。本研究探讨了高龄老人中血清25(OH)D水平与MCI之间的关联,研究人群来自CLHLS研究,具有全国代表性的样本和相对大的样本量。但本研究也存在一定的局限性:①研究基于横断面设计,不能确定25(OH)D与MCI之间的因果关联,需要进一步的队列研究或干预试验探讨25(OH)D对MCI的预测价值;②一些潜在的混杂因素,如饮食、日晒时间、维生素D补充剂等因素未能进行调整。

综上所述,低水平血清25(OH)D与MCI的高患病率密切相关,补充维生素D可能对年龄相关性认知衰退有保护作用。

参考文献:

[1]Delgado-Alvarado M,Gago B,Navalpotro-Gomez I,et al.Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J].Mov Disord,2016,31(6):861-881.

[2]Jia L,Quan M,Fu Y,et al.Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances [J].Lancet Neurol, 2020,19(1):81-92.

[3]Long Z,Jing B,Yan H,et al.A support vector machine-based method to identify mild cognitive impairment with multi-level characteristics of magnetic resonance imaging [J]. Neuroscience, 2016(331):169-176.

[4]耿莎莎,江华,葛剑力,等.维生素D_3对老年高血压患者合并认知障碍的预测价值研究 [J]. 中国全科医学,2018,21(34): 4222-4226.

[5]Yang T,Wang H,Xiong Y,et al.Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial[J].J Alzheimers Dis,2020,78(4):1509-1518.

[6]da Rosa MI,Beck WO,Colonetti T,et al.Association of vitamin D and vitamin B_{12} with cognitive impairment in elderly aged 80 years or older: a cross-sectional study [J].J Hum Nutr Diet,2019,32(4):518-524.

[7]Ouma S,Suenaga M,Bolükbasi Hatip FF,et al.Serum vitamin D in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J].Brain Behav,2018,8(3):e00936.

[8]Olsson E,Byberg L,Karlstrom B,et al.Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men [J].Am J Clin Nutr,2017,105(4):936-943.

[9]Duchaine CS,Talbot D,Nafti M,et al.Vitamin D status, cognitive decline and incident dementia: the Canadian Study of Health and Aging[J].Can J Public Health,2020,111(3):312-321.

[10]高扬,戴利菊,朱东胜,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清维生素D水平与认知功能障碍的相关性研究[J].重庆医学,2020,49(13):2135-2138.

[11]陈琳,游利,陈瑾瑜,等.上海市部分绝经后女性维生素D水平与认知障碍的相关性[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2013,6(1):15-19.

[12]Zhu Q,Fan H,Zhang X,et al.Changes in sleep duration and 3-year risk of mild cognitive impairment in Chinese older adults[J].Aging,2020,12(1):309-317.

[13]Plassman BL,Langa KM,Fisher GG,et al.Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study[J].Neuroepidemiology,2007,29(1-2):125-132.

[14]李春华,李医华.社区轻度认知障碍老年人认知功能影响因素结构方程模型[J].中国老年学杂志,2020,40(23):5092-5095.

[15]Johnson MA,Kimlin MG.Vitamin D, aging, and the 2005 Dietary Guidelines for Americans[J].Nutr Rev,2006,64(9):410-421.

[16]Chen J,Yun C,He Y,et al.Vitamin D status among the elderly Chinese population: a cross-sectional analysis of the 2010-2013 China national nutrition and health survey (CNNHS)[J].Nutr J,2017,16(1):3.

[17]Al-Amin M,Bradford D,Sullivan RKP,et al.Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment[J].Hum Brain Mapp,2019,40(2):394-406.

[18]Matchar DB,Chei CL,Yin ZX,et al.Vitamin D Levels and the Risk of Cognitive Decline in Chinese Elderly People: the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey[J].J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2016,71(10):1363-1368.

[19]Morello M,Landel V,Lacassagne E,et al.Vitamin D Improves Neurogenesis and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease[J].Mol Neurobiol,2018,55(8):6463-6479.

[20]Jia J,Hu J,Huo X,et al.Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J].J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019,90(12):1347-1352.

[21]Nissou MF,Guttin A,Zenga C,et al.Additional clues for a protective role of vitamin D in neurodegenerative diseases: 1,25-dihydroxyvitamin D3 triggers an anti-inflammatory response in brain pericytes [J].J Alzheimers Dis,2014,42 (3):789-799.

[22]Karakis I,Pase MP,Beiser A,et al.Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study [J].J Alzheimers Dis,2016,51(2):451-461.

[23]Annweiler C,Bartha R,Karras SN,et al.Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a quantitative volumetric analysis of brain MRI[J].Exp Gerontol,2015(63):41-47.

[24]Annweiler C,Beauchet O,Bartha R,et al.Vitamin D and caudal primary motor cortex: a magnetic resonance spectroscopy study[J].PLoS One,2014,9(1):e87314.

[25]Larsson SC,Traylor M,Mishra A,et al.Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Ischemic Stroke and Its Subtypes[J].Stroke,2018,49(10):2508-2511.

收稿日期:2021-03-11;修回日期:2021-03-22
编辑/杜帆