

中国老年人生活方式和载脂蛋白 E 基因与认知衰弱发生风险关联的研究

钟文芳¹ 王晓萌¹ 宋玮琦¹ 李钊¹ 陈欢¹ 陈子婷¹ 吕跃斌² 李志浩¹
施小明^{2,3} 毛琛¹

¹南方医科大学公共卫生学院流行病学系,广州 510515;²中国疾病预防控制中心环境与人群健康重点实验室/环境与健康相关产品安全所,北京 100021;³南京医科大学公共卫生学院全球健康中心,南京 211166

通信作者:毛琛,Email:maochen9@smu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨中国老年人生活方式和载脂蛋白 E(ApoE)基因及两者交互作用对认知衰弱风险的影响。方法 研究对象来自中国老年健康影响因素跟踪调查,基于问卷调查收集生活方式信息,基于特定生活方式与结局关联的 β 系数构建加权生活方式评分以评估综合生活方式,ApoE基因型由 rs429358 和 rs7412 单核苷酸多态性位点评估,认知衰弱状态基于认知功能和躯体衰弱评估。采用 Cox 比例风险回归模型分析生活方式、ApoE 基因与认知衰弱风险的关联,并评估生活方式和 ApoE 基因的相乘和相加交互作用。结果 5 676 名老年人年龄 $M(Q_1, Q_3)$ 为 76(68, 85)岁,共 615 名发生认知衰弱。Cox 比例风险回归模型显示,中等和高水平的膳食多样性可分别降低 18% [风险比(HR)=0.82, 95%CI:0.68~1.00] 和 28% (HR=0.72, 95%CI:0.57~0.91) 的认知衰弱风险;中等和高水平的体力活动可分别降低 31% (HR=0.69, 95%CI:0.56~0.85) 和 23% (HR=0.77, 95%CI:0.64~0.93) 的认知衰弱风险。整体健康的生活方式可降低 40% (HR=0.60, 95%CI:0.46~0.78) 的认知衰弱风险。ApoE ϵ 4 等位基因可使认知衰弱风险升高 26% (HR=1.26, 95%CI:1.02~1.56)。生活方式和 ApoE 基因间不存在相乘和相加交互作用。结论 膳食多样化和积极参与体力活动对老年人群认知衰弱具有保护作用,无论是否携带 ApoE ϵ 4 等位基因,整体健康的生活方式均可降低老年人群认知衰弱的风险。

【关键词】 老年人; 生活方式; 载脂蛋白 E 基因; 认知衰弱; 队列研究

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515011629)

Association of lifestyle and apolipoprotein E gene with risk for cognitive frailty in elderly population in China

Zhong Wenfang¹, Wang Xiaomeng¹, Song Weiqi¹, Li Chuan¹, Chen Huan¹, Chen Ziting¹, Lyu Yuebin², Li Zhihao¹, Shi Xiaoming^{2,3}, Mao Chen¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ²China CDC Key Laboratory of Environment and Population Health/National Institute of Environmental Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China; ³Center for Global Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Corresponding author: Mao Chen, Email: maochen9@smu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the impact of lifestyle, apolipoprotein E (ApoE) gene, and their interaction on the risk for cognitive frailty in the elderly population in China. **Methods** The study participants were from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. The information about their lifestyles were collected by questionnaire survey, and a weighted lifestyle

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00254

收稿日期 2023-10-27 本文编辑 张婧

引用格式:钟文芳,王晓萌,宋玮琦,等.中国老年人生活方式和载脂蛋白 E 基因与认知衰弱发生风险关联的研究[J].中华流行病学杂志,2024,45(1):41-47. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00254.

Zhong WF, Wang XM, Song WQ, et al. Association of lifestyle and apolipoprotein E gene with risk for cognitive frailty in elderly population in China[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(1):41-47. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00254.



score was constructed based on β coefficients associated with specific lifestyles to assess the combined lifestyle. ApoE genotypes were assessed by rs429358 and rs7412 single nucleotide polymorphisms. Cognitive frailty was assessed based on cognitive function and physical frailty. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the association of lifestyle and ApoE gene with the risk for cognitive frailty and evaluate the multiplicative and additive interactions between lifestyle and ApoE gene. **Results** A total of 5 676 elderly persons, with median age [$M(Q_1, Q_3)$] of 76 (68, 85) years, were included, in whom 615 had cognitive frailty. The analysis by Cox proportional hazards regression model indicated that moderate and high levels of dietary diversity could reduce the risk for cognitive frailty by 18% [hazard ratio (HR)=0.82, 95%CI: 0.68-1.00] and 28% (HR=0.72, 95%CI: 0.57-0.91), respectively; moderate and high levels of physical activity could reduce the risk by 31% (HR=0.69, 95%CI: 0.56-0.85) and 23% (HR=0.77, 95%CI: 0.64-0.93), respectively. Healthy lifestyle was associated with a 40% reduced risk for cognitive frailty (HR=0.60, 95%CI: 0.46-0.78). ApoE $\epsilon 4$ allele was associated with a 26% increased risk for cognitive frailty (HR=1.26, 95%CI: 1.02-1.56). No multiplicative or additive interactions were found between lifestyle and ApoE gene. **Conclusions** Dietary diversity and regular physical activity have protective effects against cognitive frailty in elderly population. Healthy lifestyle can reduce the risk for cognitive frailty in elderly population regardless of ApoE $\epsilon 4$ allele carriage status.

【Key words】 Elderly; Lifestyle; Apolipoprotein E gene; Cognitive frailty; Cohort study

Fund program: Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2021A1515011629)

认知衰弱指同时存在认知功能受损和躯体衰弱的综合征^[1]。研究表明,与单纯的认知功能受损和躯体衰弱相比,认知衰弱更可能导致住院、残疾和死亡等不良结局^[2-3]。由于目前尚缺乏有效的认知衰弱治疗手段,控制危险因素成为防治认知衰弱的突破口。

生活方式是认知衰弱相关的重要可控因素。研究表明,不吸烟、不饮酒或少量饮酒、健康饮食和规律锻炼有助于延缓认知功能受损^[4]和躯体衰弱^[5]。然而,由于生活方式因素众多,单一的指标评价不能综合反映人群生活方式特征,忽略了整体生活方式在疾病发生发展中的共存和协同效应,尤其是对于复杂性状的结局状态^[6]。生活方式评分可综合评估个体健康行为,系统地分析多种生活方式因素对健康的综合影响。但目前鲜有关于综合生活方式对认知衰弱影响的研究。此外,载脂蛋白E(ApoE)基因已被证实与阿尔茨海默病、卒中等疾病存在关联^[7],但其对认知衰弱发生风险的影响仍未明确,且生活方式对认知衰弱的影响是否因不同的ApoE基因型而存在差异尚未可知。本研究依托中国老年健康影响因素跟踪调查(CLHLS),探讨中国老年人群生活方式和ApoE基因及两者交互作用对认知衰弱发生风险的影响。

对象与方法

1. 研究对象:源自 CLHLS 项目,该项目是覆盖

全国 23 个省份的大型纵向队列研究,具体的研究设计参见文献[8]。本研究选取 2002-2018 年入组的老年人作为研究对象,于 2002 年开展基线调查,并分别于 2005 年、2008-2009 年、2011-2012 年、2014 年和 2017-2018 年进行了 5 次入户随访,每次随访均纳入一定数量的新增对象并对其进行基线调查。本研究共纳入 5 676 名研究对象。见图 1。本研究通过北京大学伦理委员会审查(批准文号:IRB00001052-13074),研究对象均由本人或家属签署知情同意书。

2. 问卷调查与体格检查:采用面对面问卷调查的方式,收集研究对象的一般人口社会学特征(年

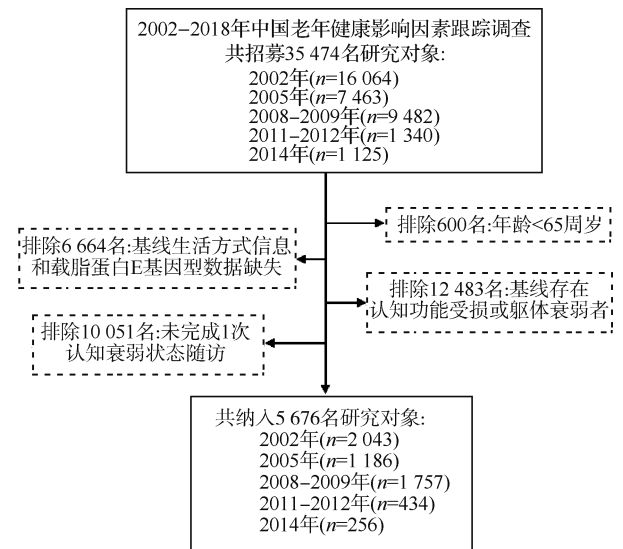


图 1 研究对象纳入排除流程图

龄、性别、居住地、居住情况、受教育年限和婚姻状况)、生活方式(吸烟、饮酒、体力活动和饮食状况)、身体活动能力、认知功能情况和疾病史(高血压、糖尿病、心脏病、卒中及脑血管疾病等)。并由经过专业培训的调查员使用校准的仪器进行身高、体重、血压等体格检查。

3. 相关指标及定义:纳入 4 项特定生活方式:吸烟状况、饮酒状况、膳食多样性、体力活动水平。吸烟状况根据现在或过去是否吸烟进行定义,分为当前吸、曾经吸和从不吸。饮酒状况根据是否饮酒及饮酒量进行定义,分为酗酒(摄入量 >60 g/d)、少量饮(摄入量 ≤ 60 g/d)和从不饮^[9]。膳食多样性通过收集 9 种摄入的食物(水果、蔬菜、肉类、鱼类、蛋类、豆类、腌菜、茶和大蒜),采用膳食多样性评分评估(0~18 分),分数越高表明膳食多样性越高^[10-12]。体力活动水平根据身体锻炼(从不、曾经、当前)和体力劳动(从不、曾经、当前)进行定义^[13],身体锻炼和体力劳动分别赋值为 0~2 分,体力活动总分为 0~4 分,分数越高表明参与体力活动水平越高。按照三分位数将膳食多样性和体力活动水平分为低、中等和高 3 组。将从不吸烟、从不饮酒、高膳食多样性、高体力活动水平定义为健康的生活方式因素。由于不同生活方式与健康结局间关联及强度可能存在差异,本研究根据特定生活方式与结局关联的 β 系数构建了加权生活方式评分^[14],并将综合生活方式分为不良、一般和健康。ApoE 基因型由 rs429358 和 rs7412 两个单核苷酸多态性组合的单倍型决定,ApoE 基因型根据 rs429358 和 rs7412 分为 $\epsilon 4$ 等位基因非携带者($\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 和 $\epsilon 3/\epsilon 3$)和携带者($\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$)^[15]。

认知衰弱被定义为同时患有认知功能受损和躯体衰弱^[1,10]。认知功能采用简易精神状态检查量表中文版进行评估,其受损的判定标准根据受教育年限分组^[16]。躯体衰弱根据改良衰弱表型标准评估,包括虚弱、疲惫、消瘦、缓慢和身体活动缺乏,满足 ≥ 3 个标准定义为躯体衰弱^[17]。

根据既往文献^[10,18],本研究选择的协变量包括年龄、性别、居住地、居住类型、职业、婚姻状况、经济来源、受教育年限、高血压、糖尿病、脑血管疾病和心脏病。

4. 统计学分析:采用 R 4.0.5 软件进行统计学分析和绘图。计量资料不符合正态分布用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析;计数资料使用构成比描述,采用 χ^2 检验比较组间差

异。采用 Cox 比例风险回归模型评估生活方式、ApoE 基因型与认知衰弱发生风险的关联。进一步按 ApoE 基因型进行分层分析,相乘交互作用采用似然比检验,相加交互作用采用相对超额风险比($RERI$)和归因比(AP)检验。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本特征:5 676 名老年人年龄 $M(Q_1, Q_3)$ 为 76 (68, 85) 岁,男性 3 003 名 (52.9%)。经平均 7.56 年随访,共 615 名老年人发生认知衰弱。认知衰弱组和非认知衰弱组间的年龄、性别、受教育年限、婚姻状况、经济来源、吸烟状况、饮酒状况和体力活动水平差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

2. 生活方式与认知衰弱发生风险的关联:多因素 Cox 比例风险回归模型显示,相较于膳食多样性水平低者,中等和高水平的膳食多样性可分别降低 18% [风险比(HR)=0.82, 95% CI : 0.68~1.00] 和 28% ($HR=0.72$, 95% CI : 0.57~0.91) 的认知衰弱发生风险;相较于体力活动水平低者,中等和高水平的体力活动可分别降低 31% ($HR=0.69$, 95% CI : 0.56~0.85) 和 23% ($HR=0.77$, 95% CI : 0.64~0.93) 的认知衰弱发生风险。未发现吸烟状况和饮酒状况与认知衰弱发生风险相关。见表 2。

在构建加权生活方式评分后发现,加权生活方式评分每增加 1 个 SD ,老年人认知衰弱发生风险降低 18% ($HR=0.82$, 95% CI : 0.75~0.89)。根据加权生活方式评分分组后发现,相较于综合生活方式不良者,一般和健康的生活方式可分别降低 30% ($HR=0.70$, 95% CI : 0.58~0.84) 和 40% ($HR=0.60$, 95% CI : 0.46~0.78) 的认知衰弱发生风险。见表 3。

3. ApoE 基因及不同 ApoE 基因型下综合生活方式与认知衰弱发生风险的关联:相比于 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因非携带者,ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者可使老年人群认知衰弱发生风险升高 26% ($HR=1.26$, 95% CI : 1.02~1.56)。以生活方式不良的 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者为参照组,生活方式健康的 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者认知衰弱发生风险降低了 55% ($HR=0.45$, 95% CI : 0.24~0.86),生活方式健康的 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因非携带者认知衰弱发生风险降低了 46% ($HR=0.54$, 95% CI : 0.36~0.83)。见表 4。根据 ApoE 基因型分组后,未发现 ApoE 基因和综合生

表 1 不同认知衰弱状态中国老年人群的基线特征比较

变 量	合计 (n=5 676)	非认知衰弱组 (n=5 061)	认知衰弱组 (n=615)	χ^2/Z 值	P 值
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	76(68, 85)	75(68, 84)	85(77, 91)	17.75	<0.001
性别(%)				42.14	<0.001
男	3 003(52.9)	2 754(54.4)	249(40.5)		
女	2 673(47.1)	2 307(45.6)	366(59.5)		
居住地(%)				0.09	0.762
城市	2 013(35.5)	1 791(35.4)	222(36.1)		
农村	3 663(64.5)	3 270(64.6)	393(63.9)		
职业(%)				0.85	0.357
农民	3 862(68.0)	3 433(67.8)	429(69.8)		
非农民	1 814(32.0)	1 628(32.2)	186(30.2)		
受教育年限(年, %)				55.18	<0.001
≥1	2 847(50.2)	2 626(51.9)	221(35.9)		
0	2 829(49.8)	2 435(48.1)	394(64.1)		
婚姻状况(%)				121.75	<0.001
在婚	3 208(56.5)	2 989(59.1)	219(35.6)		
其他	2 468(43.5)	2 072(40.9)	396(64.4)		
居住类型(%)				1.59	0.208
与家人同居	4 783(84.3)	4 276(84.5)	507(82.4)		
独居/住养老院	893(15.7)	785(15.5)	108(17.6)		
经济来源(%)				7.87	0.005
退休金	1 193(21.0)	1 091(21.6)	102(16.6)		
其他	4 483(79.0)	3 970(78.4)	513(83.4)		
高血压(%)	2 970(52.3)	2 651(52.4)	319(51.9)	0.04	0.844
糖尿病(%)	152(2.7)	137(2.7)	15(2.4)	0.07	0.798
脑血管疾病(%)	264(4.7)	229(4.5)	35(5.7)	1.43	0.232
心脏病(%)	492(8.7)	448(8.9)	44(7.2)	1.79	0.181
吸烟状况(%)				28.43	<0.001
当前吸	1 432(25.2)	1 326(26.2)	106(17.2)		
曾经吸	745(13.1)	673(13.3)	72(11.7)		
从不吸	3 499(61.7)	3 062(60.5)	437(71.1)		
饮酒状况(%)				7.38	0.025
酗酒	457(8.1)	414(8.2)	43(7.0)		
少量饮	1 425(25.1)	1 294(25.6)	131(21.3)		
从不饮	3 794(66.8)	3 353(66.2)	441(71.7)		
膳食多样性(%)				3.22	0.200
低	1 504(26.5)	1 327(26.2)	177(28.8)		
中等	2 558(45.1)	2 278(45.0)	280(45.5)		
高	1 614(28.4)	1 456(28.8)	158(25.7)		
体力活动水平(%)				59.49	<0.001
低	2 112(37.2)	1 811(35.8)	301(48.9)		
中等	1 920(33.8)	1 791(35.4)	129(21.0)		
高	1 644(29.0)	1 459(28.8)	185(30.1)		
ApoE ε4 等位基因携带者(%)	871(15.3)	768(15.2)	103(16.7)	0.93	0.336

注: ApoE: 载脂蛋白 E

生活方式间存在相乘交互作用(相乘交互 $P > 0.05$)和相加交互作用($REFI$ 和 AP 的 95%CI 包括 0)。见表 5。

讨 论

本研究发现,膳食多样化和体力活动对老年人

群认知衰弱具有保护作用,基于构建的加权生活方式评分同样发现,整体健康的生活方式可降低老年人群认知衰弱的发生风险,且与 ApoE 基因型间不存在交互作用,即无论是否携带 ApoE ε4 等位基因,健康的生活方式均对认知衰弱具有保护作用。

营养在认知衰弱的发生发展中扮演着重要的角色。越来越多的证据表明,营养不良、多种营养素缺乏和单一化的饮食模式与认知衰弱发生发展密切相关^[19-20]。膳食多样性已被证明是衡量老年人群营养摄入量的有效指标之一^[21]。本研究以中国饮食中常见的 9 种食物为基础构建了膳食多样性评分,并发现较高的膳食多样性与较低的认知衰弱风险相关。此前基于中国老年人群的证据同样发现,持续较低或极度变化的膳食多样性与认知衰弱发生风险升高有关^[10,12],表明老年人群可以通过遵循膳食多样化的原则,降低自身的认知衰弱风险。体力活动对老年人群的健康具有明显益处。基于中国老年人群的队列研究发现,相较于从不或曾经运动者,当前有进行有氧运动的老年人群躯体衰弱的发生风险降低 26%^[22]。同时,体力活动有助于调节大脑灌注量,促进皮质血管生成、神经元生长,减少淀粉样斑块形成^[23],从而对老年人群认知功能起保护作用。由于生活方式因素的复杂性和多样性,单一的生活方式评价指标无法全面

反映人群的生活方式特征,且忽略了整体生活方式因素在疾病发生和发展中的共存和协同效应^[6]。采用加权生活方式评分为综合分析生活方式因素提供了较全面的评价指标。基于此,本研究发现整体健康的生活方式可降低 40% 的认知衰弱发生风险。

本研究发现,携带 ApoE ε4 等位基因可导致老

表 2 中国老年人群特定生活方式与认知衰弱的关联分析

特定生活方式	发生数/总人数	模型 1		模型 2	
		HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
吸烟状况					
当前吸	106/1 432	1.00		1.00	
曾经吸	72/745	1.14(0.84~1.53)	0.403	1.11(0.82~1.50)	0.485
从不吸	437/3 499	1.12(0.89~1.43)	0.332	1.12(0.89~1.43)	0.333
趋势性 P 值			0.364		0.354
饮酒状况					
酗酒	43/457	1.00		1.00	
少量饮	131/1 425	0.74(0.52~1.05)	0.087	0.72(0.51~1.02)	0.068
从不饮	441/3 794	0.90(0.65~1.25)	0.532	0.88(0.63~1.23)	0.465
趋势性 P 值			0.492		0.521
膳食多样性					
低	177/1 504	1.00		1.00	
中等	280/2 558	0.87(0.72~1.05)	0.141	0.82(0.68~1.00)	0.049
高	158/1 614	0.77(0.62~0.96)	0.019	0.72(0.57~0.91)	0.006
趋势性 P 值			0.019		0.006
体力活动水平					
低	301/2 112	1.00		1.00	
中等	129/1 920	0.66(0.54~0.82)	<0.001	0.69(0.56~0.85)	<0.001
高	185/1 644	0.76(0.63~0.91)	0.004	0.77(0.64~0.93)	0.007
趋势性 P 值			0.002		0.004

注:模型 1:调整年龄和性别;模型 2:在模型 1 的基础上调整居住地、居住类型、职业、婚姻状况、经济来源、受教育年限、高血压、糖尿病、脑血管疾病、心脏病和载脂蛋白 E ε4 等位基因

表 3 中国老年人群综合生活方式与认知衰弱的关联分析

变 量	发生数/总人数	模型 1		模型 2	
		HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
加权生活方式评分每增加 1 个 SD		0.83(0.76~0.90)	<0.001	0.82(0.75~0.89)	<0.001
综合生活方式					
不良	188/1 164	1.00		1.00	
一般	330/3 358	0.68(0.57~0.82)	<0.001	0.70(0.58~0.84)	<0.001
健康	97/1 154	0.61(0.47~0.78)	<0.001	0.60(0.46~0.78)	<0.001
趋势性 P 值			<0.001		<0.001

注:模型 1:调整年龄和性别;模型 2:在模型 1 的基础上调整居住地、居住类型、职业、婚姻状况、经济来源、受教育年限、高血压、糖尿病、脑血管疾病、心脏病和载脂蛋白 E ε4 等位基因

年人群认知衰弱风险增加 26%。ApoE ε4 等位基因可以引发神经胶质细胞特异性失调和非细胞自主调节失调^[24],并通过抑制关键合成酶的表达来降低神经元的胆固醇水平^[25],影响老年人群的认知功能。此外,ApoE ε4 等位基因携带者具有更高的β淀粉样蛋白脑沉积^[26]及小脑和尾状核变性^[27]的可能性,这些病理特征易诱发身体虚弱、步行缓慢和身体活动限制等躯体衰弱相关临床表现^[28]。

尚不清楚生活方式对认知衰弱的影响是否因不同 ApoE 基因型所造成的遗传风险而存在差异。关于特定生活方式或生活方式评分与 ApoE 基因对

老年健康影响的交互作用尚无定论^[9,29]。一项长达 14 年的老年人群随访研究中,研究者发现健康生活方式仅在 ApoE ε4 等位基因非携带者中对痴呆有保护作用^[29]。然而,其他研究并未发现潜在的交互作用^[15,30]。我国一项基于随访 10 年的队列研究同样发现,无论是否携带 ApoE ε4 等位基因,健康的生活方式与记忆丧失和痴呆发病风险降低有关^[9]。本研究未发现生活方式与 ApoE 基因间存在交互作用。可能的原因为研究样本量不足以提供足够的统计效能以检测交互作用,以及生活方式和 ApoE 基因对认知衰弱的影响途径可能相互独立。

表 4 中国老年人群 ApoE 基因及不同 ApoE 基因型下综合生活方式与认知衰弱的关联分析

ApoE ε4 等位基因携带情况	发生数/总人数	HR 值(95%CI)	P 值
总体			
非携带者	512/4 805	1.00	
携带者	103/871	1.26(1.02~1.56)	0.036
与综合生活方式联合分组			
携带者			
不良	32/179	1.00	
一般	57/507	0.83(0.53~1.28)	0.398
健康	14/185	0.45(0.24~0.86)	0.016
非携带者			
不良	156/985	0.85(0.58~1.25)	0.404
一般	273/2 851	0.57(0.39~0.82)	0.003
健康	83/969	0.54(0.36~0.83)	0.004

注: ApoE: 载脂蛋白 E; 模型调整年龄、性别、居住地、居住类型、职业、婚姻状况、经济来源、受教育年限、高血压、糖尿病、脑血管疾病和心脏病

表 5 中国老年人群综合生活方式与 ApoE 基因的交互作用

综合生活方式	相乘交互作用 P 值	相加交互作用	
		RERI(95%CI)	AP(95%CI)
一般	0.401	0.08(-0.07~0.22)	0.11(-0.13~0.35)
健康	0.217	0.15(-0.04~0.34)	0.37(-0.35~1.09)

注: ApoE: 载脂蛋白 E; AP: 归因比; RERI: 相对超额风险比; 模型调整年龄、性别、居住地、居住类型、职业、婚姻状况、经济来源、受教育年限、高血压、糖尿病、脑血管疾病和心脏病; 在模型中纳入综合生活方式和 ApoE 基因的相乘交互作用项, 采用似然比检验进行评估; 以不良生活方式和 ApoE ε4 等位基因非携带者组为参照组, 评估 RERI(95%CI) 和 AP(95%CI)

本研究存在局限性。第一, 生活方式信息为主观报告, 可能存在信息偏倚; 第二, 尽管考虑了特定生活方式对健康结局影响的权重, 但多种生活方式的不同组合对健康结局的影响可能存在差异; 第三, 调查对象为中国老年人群, 结果外推至其他国家老年人群时存在一定限制; 第四, 本研究尚不能控制其他潜在可能影响生活方式与认知衰弱发生风险关联的混杂因素。

综上所述, 膳食多样化和积极参与体力活动对老年人群认知衰弱具有保护作用, 且无论是否携带 ApoE ε4 等位基因, 整体健康的生活方式均可降低老年人群认知衰弱的发生风险。未来关于老年人群生活方式、ApoE 基因与认知衰弱发生风险关联应探究潜在的作用机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 中国老年健康影响因素跟踪调查项目组 and 现场调查的所有工作人员的付出

作者贡献声明 钟文芳、王晓萌、宋玮琦: 数据整理/处理、统计学分析、论文撰写; 李钊、陈欢、陈子婷、吕跃斌、李志浩: 论文修改、文献资料查阅; 施小明、毛琛: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I. A. N. A./I. A. G. G.) international consensus group[J]. J Nutr Health Aging, 2013, 17(9):726-734. DOI:10.1007/s12603-013-0367-2.
- [2] Feng L, Nyunt MSZ, 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(3):252-258. DOI:10.1016/j.jamda.2016.09.015.
- [3] Esteban-Cornejo I, Cabanas-Sánchez V, Higuera-Fresnillo S, et al. Cognitive frailty and mortality in a national cohort of older adults: the role of physical activity[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(7): 1180-1189. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.10.027.
- [4] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. Lancet, 2017, 390(10113): 2673-2734. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31363-6.
- [5] Brinkman S, Voortman T, Kiefte-de Jong JC, et al. The association between lifestyle and overall health, using the frailty index[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2018, 76: 85-91. DOI:10.1016/j.archger.2018.02.006.
- [6] 祝楠波, 周密, 余灿清, 等. 中国成年人健康生活方式状况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(2):136-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.02.003.
- [7] Zhu NB, Zhou M, Yu CQ, et al. Prevalence of 'healthy lifestyle' in Chinese adults[J]. Chin J Epidemiol, 2019, 40(2): 136-141. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0254-6450.2019.02.003.
- [8] Smith JD. Apolipoproteins and aging: emerging mechanisms[J]. Ageing Res Rev, 2002, 1(3):345-365. DOI: 10.1016/s1568-1637(02)00005-3.
- [9] Zeng Y. Toward deeper research and better policy for healthy aging—using the unique data of Chinese longitudinal healthy longevity survey[J]. China Econom J, 2012, 5(2/3): 131-149. DOI: 10.1080/17538963.2013.764677.
- [10] Jia JP, Zhao T, Liu ZJ, et al. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study[J]. BMJ, 2023, 380:e072691. DOI:10.1136/bmj-2022-072691.
- [11] Zhong WF, Song WQ, Wang XM, et al. Dietary diversity changes and cognitive frailty in Chinese older adults: a prospective community-based cohort study[J]. Nutrients, 2023, 15(17):3784. DOI:10.3390/nu15173784.
- [12] Wang XM, Zhong WF, Li ZH, et al. Dietary diversity and frailty among older Chinese people: evidence from the Chinese longitudinal healthy longevity study[J]. Am J Clin Nutr, 2023, 117(2):383-391. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2022.11.017.
- [13] Huang QM, Zhong WF, Chen ZT, et al. Associations between specific diets, dietary diversity, and cognitive frailty in older adults-China, 2002-2018[J]. China CDC Wkly, 2023, 5(39):872-876. DOI:10.46234/ccdcw2023.166.
- [14] Zhang Y, Fu SH, Ding D, et al. Leisure activities, APOE ε4, and cognitive decline: a longitudinal cohort study[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 736201. DOI: 10.3389/fnagi.2021.736201.
- [15] Zhang YB, Chen C, Pan XF, et al. Associations of healthy lifestyle and socioeconomic status with mortality and incident cardiovascular disease: two prospective cohort studies[J]. BMJ, 2021, 373:n604. DOI:10.1136/bmj.n604.
- [16] Jin XR, He WY, Zhang Y, et al. Association of APOE ε4 genotype and lifestyle with cognitive function among

Chinese adults aged 80 years and older: A cross-sectional study[J]. PLoS Med, 2021, 18(6):e1003597. DOI:10.1371/journal.pmed.1003597.

[16] Li HZ, Jia JP, Yang ZQ. Mini-mental state examination in elderly Chinese: a population-based normative study[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 53(2): 487-496. DOI: 10.3233/jad-160119.

[17] Wang HY, Lv XZ, Du J, et al. Age- and gender-specific prevalence of frailty and its outcomes in the longevous population: the Chinese longitudinal healthy longevity study[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 719806. DOI: 10.3389/fmed.2021.719806.

[18] Wang J, Chen C, Zhou JH, et al. Healthy lifestyle in late-life, longevity genes, and life expectancy among older adults: a 20-year, population-based, prospective cohort study[J]. Lancet Healthy Longev, 2023, 4(10): e535-543. DOI: 10.1016/s2666-7568(23)00140-x.

[19] Huang WC, Huang YC, Lee MS, et al. Frailty severity and cognitive impairment associated with dietary diversity in older adults in Taiwan[J]. Nutrients, 2021, 13(2):418. DOI: 10.3390/nu13020418.

[20] Gabrovec B, Veninšek G, Samaniego LL, et al. The role of nutrition in ageing: A narrative review from the perspective of the European joint action on frailty - ADVANTAGE JA[J]. Eur J Intern Med, 2018, 56:26-32. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.07.021.

[21] Tavakoli S, Dorosty-Motlagh AR, Hoshiar-Rad A, et al. Is dietary diversity a proxy measurement of nutrient adequacy in Iranian elderly women? [J]. Appetite, 2016, 105:468-476. DOI:10.1016/j.appet.2016.06.011.

[22] Zhang YJ, Yao Y, Zhang PD, et al. Association of regular aerobic exercises and neuromuscular junction variants with incidence of frailty: an analysis of the Chinese Longitudinal Health and Longevity Survey[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(2): 350-357. DOI: 10.1002/jcsm.12658.

[23] Ryan SM, Kelly ÁM. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2016, 27: 77-92. DOI: 10.1016/j.arr.2016.03.007.

[24] Li XH, Zhang J, Li DF, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory[J]. Neuron, 2021, 109(6):957-970.e8. DOI:10.1016/j.neuron.2021.01.005.

[25] Tcw J, Qian L, Pipalia NH, et al. Cholesterol and matrisome pathways dysregulated in astrocytes and microglia[J]. Cell, 2022, 185(13): 2213-2233. e25. DOI: 10.1016/j.cell.2022.05.017.

[26] del Campo N, Payoux P, Djilali A, et al. Relationship of regional brain β -amyloid to gait speed[J]. Neurology, 2016, 86(1):36-43. DOI:10.1212/wnl.0000000000002235.

[27] Cacciaglia R, Molinuevo JL, Falcón C, et al. Effects of APOE- ϵ 4 allele load on brain morphology in a cohort of middle-aged healthy individuals with enriched genetic risk for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's Dement, 2018, 14(7):902-912. DOI:10.1016/j.jalz.2018.01.016.

[28] Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 allele is associated with more rapid motor decline in older persons[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2009, 23(1):63-69. DOI:10.1097/wad.0b013e31818877b5.

[29] Licher S, Ahmad S, Karamujić - Čomić H, et al. Genetic predisposition, modifiable-risk-factor profile and long-term dementia risk in the general population[J]. Nat Med, 2019, 25(9):1364-1369. DOI: 10.1038/s41591-019-0547-7.

[30] Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, et al. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of Dementia[J]. JAMA, 2019, 322(5): 430-437. DOI: 10.1001/jama.2019.9879.

中华预防医学会流行病学分会第八届委员会组成人员名单

(按姓氏笔画排序)

顾问	刘天锡	汪 华	陆 林	姜庆五	贺 雄				
名誉主任委员	李立明								
主任委员	詹思延								
副主任委员	叶冬青	冯子健	何 纳	何 耀	沈洪兵	胡永华			
常务委员	王 岚	王子军	王全意	王素萍	代 敏	吕 筠	朱凤才	江 宇	
	许国章	李立明	李亚斐	杨晓明	杨维中	吴 凡	吴先萍	汪 宁	
	张建中	陈 坤	赵根明	胡志斌	段广才	俞 敏	施小明	唐金陵	
	曹务春	谭红专							
委 员	丁淑军	么鸿雁	王 蓓	王建明	毛 琛	仇小强	方向华	田文静	
	白亚娜	吕 繁	庄贵华	刘 玮	刘运喜	刘雅文	刘殿武	许汴利	
	孙业桓	苏 虹	李 琦	李文庆	李石柱	李佳圆	杨西林	杨敬源	
	吴尊友	吴寰宇	邱洪斌	余宏杰	张 本	张 军	张卫东	张毓洪	
	陈可欣	陈维清	邵中军	欧剑鸣	周宝森	官旭华	孟 蕾	项永兵	
	赵亚双	胡东生	施 榕	姜 勇	姜 晶	袁 萍	贾存显	贾崇奇	
	高立冬	郭卫东	郭秀花	曹广文	梁 娴	寇长贵	彭 霞	韩秀敏	
	程锦泉	程慧健	曾小云	雷立健	蔡建芳	缪小平	潘 安	戴江红	
	魏文强								
秘书长	王 岚								
秘 书	余灿清	李银鸽							