

吸烟对中国老年人认知功能的影响

邓吉宝¹, 王永杰², 霍小宁^{1,2}, 杨小龙², 李亚菊¹, 李鹤群¹, 徐寅清¹, 郑浩忠¹

1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州市第三人民医院, 甘肃 兰州 730050

摘 要 : 认知障碍的患病率随着年龄的增加也在增加, 而目前在吸烟是否是认知障碍危险因素的研究中存在着不一致, 我国已有3亿多的吸烟人群, 因此本文就从吸烟变量、人口学特征、及潜在机制和病理变化方面探讨了吸烟对认知障碍的影响。吸烟和认知障碍人群的人口学特征方面是存在相互影响, 尤其是年龄和 APOE 4 基因与吸烟具有协同作用。在吸烟的变量方面, 发现长期吸烟史认知障碍一个危险因素, 且累积吸烟量与认知障碍呈正相关, 而短期吸烟史认知障碍的一个保护因素。吸烟导致认知障碍的机制主要是氧化应激, 此外还有其他潜在机制, 吸烟也会导致大脑 AD 相关的病理改变进而加重认知障碍。

关 键 词 : 吸烟; 认知障碍

The Impact of Smoking on Cognitive Function in Chinese Older Adults

Deng Jibao¹, Wang Yongjie², Huo Xiaoning^{1,2}, Yang Xiaolong², Li Yaju¹, Li Hequn¹, Xu Yinqing¹, Zheng Haozhong¹

1. First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000

2. The Third People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou, Gansu 730050

Abstract : The prevalence of cognitive impairment increases with advancing age, while current research remains inconclusive regarding whether smoking constitutes a risk factor. Given China's population of over 300 million smokers, this study systematically examines the impact of smoking on cognitive impairment through analysis of smoking variables, demographic characteristics, and underlying mechanisms with pathological changes. Demographic characteristics demonstrate mutual influences between smoking and cognitive impairment populations, particularly showing synergistic effects between age, APOE ε 4 genotype, and smoking behavior. Regarding smoking variables, long-term smoking history emerges as a risk factor for cognitive impairment, with cumulative smoking exposure demonstrating a positive correlation with cognitive decline. Conversely, short-term smoking history exhibits protective effects. The primary mechanism underlying smoking-induced cognitive impairment involves oxidative stress, supplemented by other potential pathways. Furthermore, smoking induces Alzheimer's disease-related pathological changes in the brain, thereby exacerbating cognitive impairment.

Keywords : smoking; cognitive impairment

痴呆在临床中起病隐匿, 早期诊断困难, 轻度认知障碍 (MCI) 是介于正常衰老和痴呆之间的一种过渡状态, 并具有高位风险转换为痴呆^[1]。且随着年龄的增加认知障碍的患病率也在逐步增高, 轻度认知障碍在我国老年人中的患病率是15.5%, 而痴呆的患病率为6%^[2]。截止2021年末, 我国老年 (65岁及以上) 人口数量约1.9亿人, 占我国总人口的13.5%^[3]。在我国老龄化的速度也在进一步加快^[4], 同时人均预期寿命也在逐年增加^[5], 因此未来认知障碍人数将会进一步增加, 有此产生的社会负担也将进一步增加。目前我国吸烟人数约3亿多, 而二手烟的暴露率在68.1%, 有大量的证据证明烟草暴露是呼吸系统疾病、恶性肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等的危险因素^[6]。但在吸烟是否会导致认知障碍方面仍在争议, 在针对台湾地区认知障碍危险因素的队列研究中发现, 吸烟是认知障碍的保护因素^[6]。在对我国其他地区认知障碍危险因素的研究中, 吸烟是否是认知障碍的危险因素存在不同的观点, 例如, Zhang等的研究发现吸烟与认知障碍无关^[7], 这与 Jia, Longfei等研究是不一致的^[2]。有研究证明二手烟也会导致老年人群认知障碍的发生^[8], 尤其是在非吸烟人群中影响更明显^[9]。本文就吸烟对中国老年人认知障碍的影响及其潜在机制进行了概述。

基金项目: 兰州市卫生健康科技发展项目 (20211003); 兰州市卫生健康科技发展项目 (2021024); 兰州市科技计划项目 (2022-3-55); 兰州市科技计划项目 (2022-3-56)。

作者简介: 邓吉宝 (1999-), 硕士研究生;

通讯作者: 霍小宁, 硕士研究生导师, 主任医师, E-mail: lzsyhxn@163.com.

一、人口学特征及相互影响

在人口学特征方面，吸烟人群主要是男性、低文化程度、高龄、有饮酒史、携带 APOE ϵ 4 基因等^[10-12]，暴露于二手烟的人群特征是女性、年龄较小、无业、高收入的家庭、喝茶史、有基础疾病、社交频繁^[9]。《柳叶刀》痴呆预防、干预和护理委员在 2020 年研究指出 12 个可以延缓和预防痴呆发生危险因素，包括低文化程度、高血压、听力障碍、吸烟、肥胖、抑郁、缺乏体育锻炼、糖尿病、社交活动少、过度饮酒、颅脑损伤、空气污染^[8]。当烟草暴露与其他一些危险因素同时存在时会产生协同效应，从而是认知功能的下降更加明显。而当烟草暴露与其他保护因素同时存在是，吸烟对认知障碍的影响会被抵消甚至是扭转。因此，我们不难发现吸烟和二手烟对认知障碍影响易受其他混杂因素的影响，这也许导致了目前研究中的结果的差异。

在这些混杂因素中，最主要的危险因素是高龄，有研究指出衰老会增加吸烟所导致认知障碍的风险^[13]，也有一些研究指出吸烟对认知障碍的影响会随着衰老过程而减弱^[14]，更多证据指出高龄会加强大脑 tau 蛋白的病理过程^[11]，同时吸烟会加速衰老^[15]，从而导致认知功能的恶化。而在二手烟对女性认知功能影响的研究中发现，相比于 65 岁及以上人群，55-64 岁的人群更易受影响^[8]，这可能是由于由于长期暴露二手烟导致预期寿命下降所以出现了这一情况。

目前 APOE ϵ 4 基因携带也是认知障碍的一个危险因素，在吸烟人群中，APOE ϵ 4 基因会加强 tau 蛋白的病理改变，同时也会降低大脑中葡萄糖的代谢^[11]。而在 APOE ϵ 4 基因与二手烟相互作用仍未被阐明。

二、吸烟变量对认知功能的影响

吸烟对认知障碍的影响与吸烟的时间和累积吸烟量有关^[11]。长期的吸烟会损害几乎所有的认知领域，包括注意力、记忆力、执行功能，但处理速度方面没有差异，在记忆中，即刻记忆、延迟记忆、工作记忆、情景记忆等都会受到损害^[10, 16, 17]，这可能是导致 AD 发生的一个重要原因。二手烟也会导致认知功能的损害，二手烟也会造成记忆方面损害^[8]，但是这种损害与二手烟暴露的累积剂量之间无关^[18]。

动物实验 Hui Li 等研究发现 MoCA 得分与每日吸烟量之间呈负相关^[10]，对于长期吸烟的人群来说，目前研究发现每年吸烟量是在 4.26-73.73 包之间变化，这也导致了在研究的每年吸烟量与认知功能之间关系的差异性，近年来的一项国外的 Mate 分析指出每年吸烟量与认知障碍之间呈负相关^[19]。因此，吸烟量的累积会增加认知障碍发生。

Stephen J 等的研究发现尼古丁短期内会改善认知功能，包括注意力、记忆和运动能力^[20]。P. Newhouse 等在研究尼古丁

治疗非吸烟人群遗忘型 MCI 时，发现小剂量的尼古丁会改善注意力和记忆力^[21]。一项基于 fMRI 的研究发现，吸烟会对 MCI 的患者的脑活动起到暂时代偿作用同时产生保护作用，从而短期内改善大脑功能^[22]。因此短期小剂量的烟草暴露可能是认知障碍的保护因素，在今后的研究中可以利用烟草暴露的双重作用改善认知功能。

血清 BDNF 的下降与认知障碍是相关的，但吸烟会导致血清 BDNF 水平的升高，已逆转吸烟对认知功能的损害^[17]。吸烟也与 AD 的病理变化之间存在协同效应，但在 AD 早期神经元活动会增加以抵消 A β 所致的部分功能障碍^[22]。

戒烟会改善吸烟所引起的大脑病理改变^[11]，Hu 等发现戒烟会使脑脊液中 tau 蛋白水平下降^[11]，从而改善认知功能。

三、吸烟所致病理变化及潜在机制

（一）A β 和 tau 蛋白的变化

Hui Li 等的研究发现，吸烟者脑脊液中铁、锌、铝、铅的含量升高^[10]，这些金属离子会促进 A β 的产生和聚集同时激活大脑内炎症反应，此外铁和锌与 tau 蛋白的亲合力高，从而促进神经原纤维缠结^[23]，加速大脑的神经退行性病变。Hu 等发现吸烟也会导致脑脊液中 tau 蛋白的升高，而脑脊液中 A β 水平不受影响^[11]，所以 tau 蛋白的病理改变与 A β 沉积在某些方面是独立的，且相互不影响。

（二）氧化应激机制

吸烟主要是通过氧化应激对认知障碍产生影响。吸烟会通过 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 通路诱发大脑神经炎症反应^[22]，Chen 等的研究发现在 AD 的前临床期，吸烟就会导致脑氧化应激水平升高，从而导致神经炎症反应^[12]，因此这种机制可能在 AD 临床前期就已经发挥作用。同时吸烟会通过氧化应激促进淀粉样蛋白通路和 tau 蛋白磷酸化^[22]，进而加重大脑神经退行性病变。

（三）其他相关机制

基于 REHO 图谱发现，吸烟对于大脑的影响主要是在左侧缘上回和角回处^[22]。另一方面，烟草产生的 CO 也会阻止氧气通过血脑屏障^[18]，动物实验发现海马 CA1 区锥体细胞（对缺血和缺氧敏感）的损害与认知障碍相关^[9]，这也许导致了记忆相关的障碍。在吸烟的动物模型上发现，吸烟会导致认知相关突触的退行性变^[15]。

四、总结

长期烟草暴露是认知障碍的一个危险因素，主要通过氧化应激机制产生影响，而且吸烟对认知障碍影响在中年期就已经可以观察到，但是在吸烟在短期内会提高认知功能，这为以后认知障碍的治疗提供了一个思路。同时吸烟对认知障碍的影响也容易受到

其他人口学因素的影响,这也导致在目前的横断面研究中对于吸烟是否是认知障碍危险因素存在一定差异。

本文主要纳入的是AD源性的认知障碍相关的文献,而对其他

类型的认知障碍未进行阐述,因此本文的结果只适用于AD源性的认知障碍。

参考文献

- [1]中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组.阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2021[J].中华神经科杂志.2022;55(05):421-40.
- [2]Jia L, Du Y, Chu L, Zhang Z, Li F, Lyu D, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *The Lancet Public Health*. 2020;5(12):e661-e71.
- [3]国家统计局.中国统计年鉴2021[cited 2021. Available from: <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2021/indexch.htm>.
- [4]杨涵墨.中国人口老龄化新趋势及老年人口新特征[J].人口研究.2022;46(05):104-16.
- [5]王辰,肖丹,池慧.《中国吸烟危害健康报告2020》概要[J].中国循环杂志.2021;36(10):937-52.
- [6]Wang CC, Lu TH, Liao WC, Yuan SC, Kuo PC, Chuang HL, et al. Cigarette smoking and cognitive impairment: a 10-year cohort study in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(2):143-8.
- [7]Zhang Q, Wu Y, Han T, Liu E. Changes in Cognitive Function and Risk Factors for Cognitive Impairment of the Elderly in China: 2005-2014. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16).
- [8]Pan X, Luo Y, Roberts AR. Secondhand Smoke and Women's Cognitive Function in China. *Am J Epidemiol*. 2018;187(5):911-8.
- [9]Meng N, Dong Y, Huo T, Song M, Jiang X, Xiao Y, et al. Past Exposure to Cigarette Smoke Aggravates Cognitive Impairment in a Rat Model of Vascular Dementia via Neuroinflammation. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(4):1021-34.
- [10]Li H, Mu Q, Kang Y, Yang X, Shan L, Wang M, et al. Association of Cigarette Smoking With Male Cognitive Impairment and Metal Ions in Cerebrospinal Fluid. *Front Psychiatry*. 2021;12:738358.
- [11]Hu H, Fu JT, Bi YL, Ma YH, Huang YY, Wang X, et al. Tau Pathologies Mediate the Association of Cigarette Smoking with Cognitive Impairment in Older Adults Without Dementia: The CABLE Study. *J Alzheimers Dis*. 2022;86(4):1849-59.
- [12]Chen M, Hu C, Dong H, Yan H, Wu P. A history of cigarette smoking is associated with faster functional decline and reduction of entorhinal cortex volume in mild cognitive impairment. *Aging*. 2021;13(4):6205-13.
- [13]Hou J, Huang C, Zhu B, Liu W, Zhu QQ, Wang L, et al. Effect modification by aging on the associations of nicotine exposure with cognitive impairment among Chinese elderly. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022.
- [14]Liu J, Shang S, Li P, Deng M, Chen C, Jiang Y, et al. Association between current smoking and cognitive impairment depends on age: A cross-sectional study in Xi'an, China. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(5):203-8.
- [15]Ho YS, Yang X, Yeung SC, Chiu K, Lau CF, Tsang AW, et al. Cigarette smoking accelerated brain aging and induced pre-Alzheimer-like neuropathology in rats. *PLoS One*. 2012;7(5):e36752.
- [16]Nadar MS, Hasan AM, Alsaleh M. The negative impact of chronic tobacco smoking on adult neuropsychological function: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1278.
- [17]Xia H, Du X, Yin G, Zhang Y, Li X, Cai J, et al. Effects of smoking on cognition and BDNF levels in a male Chinese population: relationship with BDNF Val66Met polymorphism. *Sci Rep*. 2019;9(1):217.
- [18]He F, Li T, Lin J, Li F, Zhai Y, Zhang T, et al. Passive Smoking Exposure in Living Environments Reduces Cognitive Function: A Prospective Cohort Study in Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4).
- [19]Conti AA, McLean L, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96:143-54.
- [20]Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(4):453-69.
- [21]Newhouse P, Kellar K, Aisen P, White H, Wesnes K, Coderre E, et al. Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology*. 2012;78(2):91-101.
- [22]Zhang T, Luo X, Zeng Q, Fu Y, Li Z, Li K, et al. Effects of Smoking on Regional Homogeneity in Mild Cognitive Impairment: A Resting-State Functional MRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:572732.
- [23]Huat TJ, Camats-Perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *J Mol Biol*. 2019;431(9):1843-68.