

240-244.

- [32] Lucchi M, Mussi A. Surgical treatment of recurrent thymomas[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(Suppl 4): S348-351.
- [33] Yano M, Sasaki H, Moriyama S, et al. Number of recurrent lesions is a prognostic factor in recurrent thymoma [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 13(1): 21-24.
- [34] Belcher E, Hardwick T, Lal R, et al. Induction chemotherapy, cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic pleural irrigation in patients with stage IV A thymoma

[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(5): 744-747.

- [35] Lococo F, Cesario A, Margaritora S, et al. Twenty-one-year survival in an invasive thymoma successfully treated with seven-fold iterative surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010, 11(3): 322-324.

(收稿日期: 2012-12-02 修回日期: 2012-12-28)

· 综 述 ·

## 地中海饮食与痴呆预防的研究进展

戚韵雯 综述, 晏 勇 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆市神经病学重点实验室 400016)

关键词: 膳食, 地中海; 痴呆; 氧化应激; 血管内皮

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.08.047

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)08-0949-03

随着世界人口迅速老龄化和人均寿命显著延长, 老年性疾病的发病率和患病率迅速攀升。研究显示, 除了改善生活方式、研发有效药物治疗相关疾病外, 更重要的是搭配科学合理的膳食。地中海式饮食 (Mediterranean diet, MeDi)<sup>[1]</sup> 是目前备受推崇的饮食之一。MeDi 源于西班牙、意大利等地中海地区, 由清淡而富含营养的食物组成, 包括水果、蔬菜、坚果、豆类、谷类, 适量鱼类、肉类、禽类和乳类产品, 食用油以菜籽油和橄榄油为主, 用餐时辅以适量葡萄酒。美国斯坦福医学院的研究人员通过跟踪调查, 发现 MeDi 能有效预防高血脂、高血压、糖尿病等与现代生活方式有关的疾病。近期意大利学者前瞻性研究报告揭示 MeDi 可降低认知功能衰退, 从而减少老年性痴呆 (Alzheimer disease, AD) 的发生<sup>[2]</sup>。

### 1 脂肪酸与痴呆

脂肪酸分为饱和脂肪酸 (saturated fatty acid, SFA) 和不饱和脂肪酸 (unsaturated fatty acid, UFA)。肉类、奶制品等含大量 SFA。UFA 分为单不饱和脂肪酸 (monounsaturated fatty acid, MUFA) 和多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA)。PUFA 主要系列是 n-6, 如亚油酸和 n-3, 如  $\alpha$ -亚油酸、二十二碳六烯酸 (docosahexenoic acid, DHA)、二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA)。MeDi 模式中, 植物油是 n-6 PUFA 的主要来源, 脂质鱼 (鲑鱼、马鲛鱼等) 是 n-3 PUFA 的主要来源。橄榄油里含有 70%~80% 的 MUFA (十八烯酸、油酸) 和 8%~10% 的 PUFA (6%~7% 的亚油酸和 1%~2% 的  $\alpha$ -亚油酸)。

**1.1 MUFA 与痴呆** MUFA 指含有 1 个双键的脂肪酸。其种类和来源极其丰富, 橄榄油、棕榈油和鱼油等含量最高。初榨橄榄油富含 MUFA 及多酚抗氧化剂混合物, 对认知减退、冠心病等有保护作用。氧化的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 是形成动脉粥样硬化的主要作用因子, 提高 LDL 颗粒中油酸与亚油酸比例能提高其抗氧化能力, 降低动脉粥样硬化的发生。实验证实, 棕榈油能加强血管的代谢过程, 预防高血压大鼠发生中风。此外, 含高 MUFA 的特殊类型肠内营养制剂能减低 2 型糖尿病患者的血糖水平, 尤其能明显降低餐后血糖水平<sup>[3]</sup>。因此, MUFA 能有效预防冠心病、糖尿病等相

关疾病, 从而降低脑卒中风险, 预防血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 的发生。海豹油中的 MUFA 与 DHA、EPA 具有协同作用, 有助于减缓与年龄相关的认知减退及 VD 等发病。

**1.2 PUFA 与痴呆** 意大利老龄化纵向研究中心对一组人群进行了为期 8.5 年的随访, 通过食物半定量调查表、简易精神状态检查表的测定, 发现摄入富含 MUFA 和 PUFA 的食物可预防年龄相关认知能力衰退。饮食中 PUFA 的 n-3 与 n-6 比值对认知减退及痴呆存在相关性<sup>[2]</sup>。实验证明, 健康饮食中不饱和脂肪酸 n-6 与 n-3 的最佳比值应该小于 5:1<sup>[4]</sup>。

**1.2.1 n-3 PUFA 能保护对抗树突病变** AD 脑内的主要病理变化是神经元外  $A\beta$  沉积形成老年斑, 细胞内神经原纤维缠结、神经元丢失、突触退化等。突触变化发生在 AD 的早期, 最先累及树突棘<sup>[5]</sup>。树突棘与突触的正常发育及病理改变均与树突棘肌动蛋白结合蛋白 drebrin 及突触前成分内突触素的表达水平密切相关。激活磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 通路及增加 BAD (与细胞凋亡相关因子) 的磷酸化能减少突触缺失。在转基因 AD 模型鼠中观察到, 减少 DHA 会致磷脂酰肌醇 3-激酶亚单位 p85a 及突触后 drebrin 缺失, 增加 caspase 家族裂解肌动蛋白<sup>[6]</sup>。加用 n-3 PUFA 则能对抗以上效应并增加 AD 的磷酸化从而抗凋亡<sup>[7]</sup>。推测适度增加 n-3 PUFA 有益于神经元保护, 从而减缓认知衰退。

**1.2.2 减少神经元内  $A\beta$  和 tau 蛋白的聚集** 动物实验证实, UFA 能减少  $A\beta$  聚集, 对胰岛素裂解酶、脑啡肽酶等清除  $A\beta$  酶类无影响<sup>[8]</sup>; 富含 UFA 的膳食能减少早老素基因 (PS1) 的稳态浓度<sup>[9]</sup>、减少 tau 蛋白在突触中的聚集及由 tau 蛋白异常磷酸化导致的神经原纤维缠结; 海生鱼油中的二十二碳五烯酸还能减少 tau 蛋白磷酸化抗原决定簇, 从而减少 tau 蛋白的磷酸化。推测 UFA 有预防 AD 发生的可能。

**1.2.3 防止  $A\beta$  片段诱导的神经元凋亡** 神经元细胞膜上充足的 DHA 能对抗可溶性  $A\beta$  寡聚体诱导的凋亡, 还可维持细胞骨架的稳定性、防止 caspase 家族的激活和凋亡, 从而提高神经元的存活率<sup>[10]</sup>。然而, UFA 包括 EPA 和 DHA, 由于其烯键化学结构很不稳定, 易被氧化, 例如, 对脂质过氧化反应非常敏感<sup>[11]</sup>。过度增加质膜上 DHA 的浓度会增加细胞对氧化

应激反应的敏感性,也包括可溶性 AB 寡聚体引起的氧化应激反应。因此,DHA 对于细胞具有保护与损伤的两面性。

**1.3 SFA 与痴呆** 长期摄入富含 SFA 和胆固醇饮食会增加心血管疾病的风险,增加认知减退、VD 和 AD 的发病风险。动物实验证实,SFA 通过高胰岛素血症<sup>[12]</sup>、氧化应激或内皮损伤,增加海马内 A $\beta$  聚集,降低海马内脑源性神经营养因子水平<sup>[13]</sup>,加重认知功能的损害。

**1.4 鱼类所含其他成分与痴呆预防** 鱼类食物中富含的硒,是一种强有力的抗氧化剂。脂质鱼中含有的维生素 D(vitamin D, Vit D)是一种神经类固醇激素,能维持神经生理功能、调节神经递质及神经营养因子,参与脑部抗氧化、抗炎症及抗缺血机制。Vit D 缺失可能会导致神经元病理性功能障碍<sup>[14]</sup>。有研究提示,MUFA 和 PUFA,尤其是 n-3 PUFA 能有效降低认知减退、患 AD 及痴呆的风险。然而,目前没有关于深海鱼中 SFA 和肉类、奶制品中 UFA 相关比例的饮食标准。为不同人群制订更为精细、合理的膳食结构是日后需深入探讨的方向。

## 2 奶制品与痴呆

奶制品富含蛋白质、乳清蛋白、Vit D 和磷、镁等,通过降低人体血管危险因素及减轻体质量而减少认知损害发生。低钙饮食会导致钙离子内流,胞内钙离子增多,导致脂肪生成增多及脂肪裂解抑制,终致脂质聚集、肥胖。高钙饮食能促进脂肪裂解、脂质氧化,从而减轻体质量。膳食中富含的钙比单纯补钙更能有效减少肥胖症发生,因为奶制品中的乳清蛋白能产生大量生物活性物质,如血管紧张素转换酶抑制剂及支链氨基酸等,它们与钙有协同作用,可增加钙加速脂肪消耗的能力。Vit D 可维持神经生理功能、调节神经递质,还可调节钙稳态,从而提高胰岛素的敏感性及稳定血糖水平<sup>[14]</sup>。乳品中富含的磷和镁,对于血压调节也必不可少<sup>[15]</sup>。乳制品对血管的保护主要是平衡体内炎症状态。肥胖人群比偏瘦人群的血管更处于炎症状态,任何一种能减少炎症反应(通过减轻体质量或维持正常血糖、血压)都有望减少认知减退的风险<sup>[16]</sup>。

大量研究在探讨膳食与痴呆的关系时,发现奶制品摄入量越低,认知功能越差,患 VD 风险更高;然而,大量进食全脂乳品或乳脂可能会导致认知减退<sup>[17]</sup>。澳大利亚一项研究发现,老年人进食全脂牛奶以及甜点与冰淇淋等乳制品会导致认知功能减退<sup>[18]</sup>。这可能是由于奶制品中亦富含 SFA,增加了患心脑血管疾病的风险,继而增加认知损害。研究和探讨奶制品与痴呆的关系,制订和推荐不同人群每日进食奶制品的种类和数量是今后研究的方向。

## 3 饮酒与痴呆

**3.1 适度饮酒对血管有保护作用** 实验证实,适度饮酒与高血压、糖尿病、充血性心衰、脑白质损伤以及梗死的发生率呈 U 型关系,与体质量指数、三酰甘油水平以及纤维蛋白原水平呈负相关<sup>[19]</sup>。

适量饮酒的心血管保护机制:(1)增加高密度脂蛋白载体(载脂蛋白 A I 和载脂蛋白 A II)浓度,加快胆固醇逆向转运速度;(2)抑制低密度脂蛋白胆固醇氧化,促进脂质和胆固醇溢出;(3)抑制巨噬细胞凋亡及炎症细胞迁徙进入血管内皮,从而防止动脉粥样硬化;(4)降低纤维蛋白原、凝血因子 VII 浓度;(5)增加前列环素的浓度,减少血栓素 A<sub>2</sub> 以及抑制血小板聚集;(6)提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,降低糖尿病患者餐后血糖的升高幅度;(7)抗炎作用,可使 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)下降以及增加抗炎因子白细胞介素 10 的产生。

**3.2 多酚类活性物质的抗氧化作用** 红酒富含黄酮类(花青素、黄酮醇等)与非黄酮类(白藜芦醇、五倍子酸)等多酚类物

质。黄酮类具有抗氧化作用,能抑制 A $\beta$  形成、DNA 和线粒体损伤及 tau 蛋白异常聚集导致的神经元凋亡。白藜芦醇是 Sirtuins 的天然激活剂<sup>[20]</sup>。Sirtuins 是一种抗衰老酶,对寿命延长、细胞凋亡起着调控作用。多酚类物质还可抑制 LDL 氧化、增加血管内皮细胞一氧化氮(nitrogen oxide, NO)合酶(eNOS) mRNA 的表达或活性,通过 NO 介导血管扩张、抗凝及抗血管平滑肌细胞增殖作用。

酒水含有大量热量,长期过多摄入会增加患肥胖症风险,使血压及血糖水平直线上升。故“适量”是产生有利效果的关键。2005 年美国膳食指南推荐“适量饮酒”的界定为:男性每日饮酒不超过 2 单位,女性不超过 1 单位(1 单位酒相当于 42.5 g 烈酒、142 g 葡萄酒、340 g 啤酒)。中国卫生部办公厅 2005 年印发了《中国脑血管病防治指南》,建议无高血压者每次饮用白酒不超过 50 mL(50 g 乙醇含量小于 30 g),啤酒不超过 640 mL(1 瓶),葡萄酒不超过 200 mL(200 g),每周饮酒 4 次对心脑血管可能有保护作用。但是,现在推荐饮酒预防认知减退或 AD 发生还为时过早,还需为更长期、更严格的临床和基础研究。

## 4 谷类、蔬菜、水果与 AD

**4.1 抗氧化机制** 脑内自由基/活性氧(reactive oxygen species, ROS)的缓慢聚集参与了 AD 的发生与进程<sup>[21]</sup>。ROS 可使钙稳态失调,大量内流的钙使钙离子依赖性蛋白激酶及钙调蛋白激酶过度活化,造成蛋白激酶与蛋白磷酸酶的比例失衡,促进 Tau 蛋白的异常磷酸化。细胞暴露于 A $\beta$  产生 ROS,引起膜上 UFA 过氧化,产生醛类物质、改变磷脂头部和脂肪酸酰基链上部的结构,从而破坏膜蛋白的功能,导致钙离子稳态失调及细胞膜流动性增加。A $\beta$  还能增加 NO 的释放,与超氧自由基反应生成活性极高的过氧亚硝基,从而降低皮质和海马神经元的细胞活力。

大量流行病学研究发现,长期食用富含自由基清除剂的食物如水果、蔬菜、谷类红酒等可有效延缓 AD 的发病。而发挥抗氧化效应作用的成分,主要是 Vit E 和 Vit C。水果富含的 Vit C 能降低 CRP 的水平<sup>[22]</sup>,蔬菜能减少组织型纤溶酶原激活因子,即内皮损伤的标志物<sup>[23]</sup>,从而减少血栓形成。绿叶蔬菜含有比水果更多的 Vit E,且进食蔬菜比水果需要更多的动、植物油(如沙拉酱或黄油等),动、植物油能溶解如类胡萝卜素和黄酮等抗氧化物质,促进 Vit E 吸收,因而更益于预防 AD 的发生、发展。苹果及柑橘类富含的黄酮醇,能通过血脑屏障<sup>[24]</sup>,对抗活性氧增多导致的 A $\beta$  诱导的钙内流和凋亡,从而降低 AD 的发病率。

由于氧化应激发生在 AD 早期,所以抗氧化干预宜尽早实施。进一步研究高效、低毒且易于通过 BBB 的新型抗氧化剂是防治 AD 的新方向。

**4.2 血管保护机制** 蔬菜、水果和全谷类食物是维生素、矿物质、膳食纤维的重要来源,有助于保持肠道功能,提高免疫力及降低罹患肥胖、糖尿病、心脑血管疾病、癌症等慢性病的风险。减少以上相关疾病,能明显减少脑卒中风险,从而减少痴呆的发生、发展。

高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症为心血管事件的独立危险因素。它可诱导细胞凋亡,激活血小板、凝血因子及抑制抗凝系统,影响脂质代谢及促进动脉粥样硬化,导致心血管事件发生。其自身代谢需要 B 族维生素作辅助因子,若 Vit B<sub>6</sub>、Vit B<sub>12</sub> 和叶酸摄入不足会使血浆 Hcy 水平升高。坚果、蔬菜和水果中富含 Vit B,绿色蔬菜中富含叶酸,因此进食新鲜蔬菜,尤其是深绿色蔬菜,可获取 Vit B<sub>6</sub>、Vit B<sub>12</sub> 及叶酸,

从而促进 Hcy 代谢,防止心血管事件的发生。且可溶性膳食纤维还能显著降低血浆总胆固醇及 LDL 含量<sup>[25]</sup>,进一步减少上述慢性疾病的发生率,从而在血管机制上预防痴呆的发生。

综上所述,组成地中海饮食的各成分间相互协同、相互作用,从多方面预防痴呆的发生和发展。目前的证据尚不充分,暂无可推荐的合理膳食标准,因此,需要更多的随机临床试验和为期更长的跟踪随访试验。

#### 参考文献:

- [1] Shai I, Spence JD. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2010, 121 (10): 1200-1208.
- [2] Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Nutraceutical properties of Mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22 (3): 715-740.
- [3] Bos MB, de Vries JH. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20 (8): 591-598.
- [4] Solfrizzi V, Panza F. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11 (5): 677-708.
- [5] Fan J, Zhou XB, Jennifer GD, et al. An automated pipeline for dendrite spine detection and tracking of 3D optical microscopy neuron images of in vivo mouse models [J]. *Neuroinformatics*, 2009, 7(2): 113-130.
- [6] Lam D, Golstein P. Autophagic or necrotic cell death in the absence of caspase and Bcl-2 family members [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 363(3): 536-541.
- [7] Solfrizzi V, Colacicco AM. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia [J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40(4): 257-270.
- [8] Serneels L, Van Biervliet J, Craessaerts K, et al. {gamma}-secretase heterogeneity in the aph1 subunit: relevance for alzheimer's disease [J]. *Science*, 2009, 324 (5927): 639-642.
- [9] Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C, et al. Dietary fatty acids in dementia and predementia syndromes: epidemiological evidence and possible underlying mechanisms [J]. *Ageing Res Rev*, 2010, 9(2): 184-199.
- [10] Gao L, Wang J, Sekhar KR, et al. Novel n-3 fatty acid oxidation products activate Nrf2 by destabilizing the association between Keap1 and Cullin3 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(4): 2529-2537.
- [11] Craft S. The role of metabolic disorders in alzheimer disease and vascular dementia [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(3): 300-305.
- [12] Koves TR, Ussher JR, Noland RC, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance [J]. *Cell Metabolism*, 2008, 7(1): 435-456.
- [13] Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martine-Coria H, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease [J]. *PNAS*, 2009, 106 (32): 13594-13599.
- [14] Annweiler C, Schott AM, Allali G, et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women cross-sectional study [J]. *Neurology*, 2010, 74(1): 27-32.
- [15] Alonso A, Nettleton JA, Ix JH, et al. Dietary phosphorus, blood pressure, and incidence of hypertension in the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2010, 55 (3): 776-784.
- [16] Festa A, Williams K, Karter AJ, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25 (10): 1407-1415.
- [17] Rahman A, Sawyer Baker P, Allman RM, et al. Dietary factors and cognitive impairment in community-dwelling elderly [J]. *J Nutr Health Aging*, 2007, 11(1): 49-54.
- [18] Almeida OP, Norman P, Hankey G, et al. Successful mental health aging: results from a longitudinal study of older Australian men [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14 (1): 27-35.
- [19] Mukamal KJ, Longstreth WT, Mittleman MA, et al. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study [J]. *Stroke*, 2001, 32(9): 1939-1946.
- [20] Cottart CH, Laguillier-Morizot C, Nivet-Antoine V, et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans [J]. *Mol Nutr Res*, 2010, 54(1): 7-16.
- [21] Maynard CJ, Cappai R, Volitakis I, et al. Chronic exposure to high levels of zinc or copper has little effect on brain metal homeostasis or Abeta accumulation in transgenic APP-C100 mice [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29 (5): 757-767.
- [22] Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, et al. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7: 42.
- [23] Benarroch E. Tissue plasminogen activator beyond thrombolysis [J]. *Neurology*, 2007, 69(8): 799-802.
- [24] Wagner C, Vargas AP, Roos DH, et al. Comparative study of quercetin and its two glycoside derivatives quercitrin and rutin against methylmercury (MeHg)-induced ROS production in rat brain slices [J]. *Arch Toxicol*, 2010, 84 (2): 89-97.
- [25] Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease [J]. *Physiol Behav*, 2008, 94 (2): 285-292.