

· 临床研究 ·

血管性认知功能障碍与饮茶——病例对照研究

王海燕¹, 张新卿^{1*}, 孟超², 孙厚亮², 孙亮¹, 王姮³, 汤哲⁴,
陈彪¹

(首都医科大学宣武医院: 神经内科¹, 社会医学部⁴, 北京 100053; ²首都医科大学附属同仁医院神经内科, 北京 100730; ³空军总医院神经内科, 北京 100036)

【摘要】目的 探讨血管性认知功能障碍与饮茶的关系。**方法** 采用分层、分段、随机、整群等距的抽样方法, 2004年对抽取的北京市60岁以上老年人1865人进行调查。将87例血管性认知功能障碍患者纳入病例组, 87名健康老年人纳入对照组, 以性别和年龄为匹配条件进行病例对照研究, 进行单因素分析及多因素Logistic分析(居住地区、文化程度、经济收入、高血压)。**结果** 交互分析发现饮茶且经济收入好的人群OR值(0.19)最小, 其次为饮茶且文化程度高的人群(OR=0.204)。单因素分析发现病例组(23例)几乎每天饮茶的比例明显低于对照组(41例)(OR=0.347, $P=0.002$); 随着饮茶频率的增加, OR值减小; 两组间饮茶种类无明显差异。同时发现患高血压和经济收入低者在病例组中的比例高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析发现饮茶与血管性认知障碍存在负相关关系, 与不饮茶者相比, 几乎每天饮茶者患血管性认知功能障碍的OR值为0.513($P=0.039$)。**结论** 饮茶可能是血管性认知功能障碍的保护因素。

【关键词】 血管性认知功能障碍; 饮茶; 病例对照研究

【中图分类号】 R749.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00065

Vascular cognitive impairment and tea-drinking: a case-control study

WANG Haiyan¹, ZHANG Xinqing^{1*}, MENG Chao², SUN Houliang², SUN Liang¹, WANG Heng³,
TANG Zhe⁴, CHEN Biao¹

(¹Department of Neurology, ⁴Geriatric Clinical and Research Center, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China; ²Department of Neurology, Tongren Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing, 100730, China; ³Department of Neurology, General Hospital of Chinese Air Forces, Beijing 100036)

【Abstract】 Objective To explore the correlation between vascular cognitive impairment and tea-drinking. **Methods** A total of 1865 elder individuals aged over 60 years were sampled in 2004 in Beijing. We conducted a population based case-control study on 87 patients with vascular cognitive impairment (case group) and 87 sex- and age-matched controls (control group). Univariate analysis was conducted firstly, and then multivariate analysis for financial situation, hypertension, tea drinking, education and living area was conducted using logistic model. **Results** In cross-link analysis, the ORs for tea drinkers who had better financial situation or a higher education level were the least (OR=0.190 and 0.204 respectively). In univariate analysis, tea drinkers in case group were less than those in controls ($\chi^2 = 10.508, P = 0.015$), and the ORs decreased as the decrease of frequency of tea-drinking. But there was no difference in the sorts of the tea. There were less individuals who had hypertension or worse financial situation in case group than in control group. In multivariate analysis, tea intake was associated with a lower prevalence of cognitive impairment. The OR was 0.513 for individuals who drink tea almost everyday, compared with non-tea-drinkers. **Conclusion** Tea-drinking may be the protective factor of vascular cognitive impairment.

【Key words】 vascular cognitive impairment; tea-drinking; case-control study

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30671797) and Foundation for Capital Medical Sciences Development (2005-SF-I-007)

收稿日期: 2012-01-12; 修回日期: 2012-04-09

基金项目: 国家自然科学基金(30671797); 首都医学发展基金(2005-SF-I-007)

通讯作者: 张新卿, Tel: 010-83198673, E-mail: xinqingzhang@263.net

血管性认知损害 (vascular cognitive impairment, VCI) 是由于血管因素引起的不同程度的认知功能障碍。VCI 在临床上分为三个亚型: 有认知功能损害但未达到痴呆程度的血管性认知损害 (vascular cognitive impairment with no dementia, VCIND)、血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 及伴有血管因素的阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)。VCI 大部分由脑血管病引起, 血管性危险因素如高血压、心脏病、嗜烟、糖尿病、高同型半胱氨酸等和个人特征包括老龄、低教育程度以及种族、遗传等都可能与 VCI 的发生有关^[1]。流行病学研究发现, 饮茶可降低脑卒中的发病风险^[2], 但关于饮茶与血管性认知功能障碍的研究少见。因此, 我们在对北京社区老年人的流行病学调查中, 通过病例对照研究的方法探讨 VCI 与饮茶的关系, 以期为 VCI 的预防提供流行病学证据。

1 对象与方法

1.1 对象

来源于“北京市老龄化多维纵向研究”所调查的人群, 于 1992 年以中国第四次人口普查北京市资料为依据, 采用分层、分段、随机、整群等距的抽样方法, 调查了城区的宣武区、近郊的大兴县和远郊的怀柔县 55 岁以上人群 3257 人, 为一个有代表性的群体。2004 年对该人群进行全面随访调查并增补了部分新对象, 共调查 60 岁以上的人群 1865 人。

1.2 调查流程

调查采用筛查和临床诊断两阶段法。第一阶段为筛查阶段, 由受过统一培训的调研员入户完成调查问卷和简易智力状况检查 (mini-mental state examination, MMSE), 所有受访者自诉或知情者描述有记忆或其它认知能力受损者均进入第二阶段。第二阶段为临床诊断阶段, 将初筛后进入该阶段的患者以及随机抽取的部分健康人进行神经系统体格检查, 做出相应的诊断。临床诊断是由神经科医生进行系统的病史收集、一般体检、神经系统检查和神经心理检查 (包括 PFEFFER 功能活动量表、物体记忆测验、画钟测验、总体衰退量表、华盛顿大学临床痴呆量表、Hachinski 缺血指数量表等)。根据收集的病史和体检

结果, 由 2 名神经科医生分别做出检查和诊断, 如果出现异义, 由 1 名主任医师进行再次判断确诊, 以保证评分及疾病诊断的准确性和一致性。第三阶段根据纳入与排除标准筛选出病例组与对照组各 87 人。调查过程中, 除了对受访者进行调查外, 还对受访者的陪护人或家属进行调查及信息核实, 以确保调查的准确性。

1.3 研究方法

以人群为基础, 匹配条件为同性别、同年龄段的流行病学病例对照研究。病例组均符合以下标准。

(1) VCIND 的诊断标准: 患者有认知功能损害但未达到痴呆诊断标准, 认知损害由血管因素引起^[3];

(2) VD 的诊断标准: 美国精神病学会《精神障碍诊断和统计手册》第 4 版 (DSM-IV); (3) 伴血管成分的 AD 诊断标准: 参考 DSM-IV 中 VD 的诊断标准及美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病协会 (NINCDS-ADRDA) 中很可能 AD 的诊断标准。病例组排除标准: (1) 脑血管病急性期, 卒中后持续意识障碍; (2) 伴随其他可影响认知功能的疾病; (3) 服用影响认知功能的药物; (4) 失明、失聪、失语等。

本研究中, 我们将饮茶的频率分为: 几乎每天喝、每周 1~4 次、偶尔喝、从来不喝共 4 个等级。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.5 软件包处理数据。先进行单因素分析, 再进行多因素 Logistic 回归分析。计数资料采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查人群的一般情况

根据纳入及排除标准, 87 例 VCI 患者进入病例组, 87 名健康老年人进入对照组。其中, VCIND 48 例 (55.2%), VD 34 例 (39.1%), 伴血管疾病成分的 AD 5 例 (5.7%)。病例组与对照组间年龄和性别之间差异均无统计学意义。地区分布和文化程度差异有统计学意义: 农村患者多于城市。进一步对文化程度各组间进行两两比较, 仅高中以上组和文盲间的差异有统计学意义 ($P=0.001$), 病例组文盲多于高中以上者 (表 1)。

表 1 病例组与对照组的人口学特征
Table 1 Demographic data of the subjects

[n=87, n(%)]

组别	地区		文化程度			
	农村	城市	高中及以上	初中	小学	文盲
病例组	62(71.3)	25(28.7) [*]	3(3.4) [#]	6(6.9)	27(31.0)	51(58.6) [#]
对照组	42(48.3)	45(51.7) [*]	15(17.2)	9(10.3)	31(35.6)	32(36.8)

注: 与农村比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, [#] $P < 0.05$

2.2 VCI与饮茶及其他因素的单因素分析

调查饮茶者所饮茶的种类,显示两组饮绿茶与花茶者均较多,饮红茶者较少;病例组与对照组间饮茶种类无明显差异($P=0.740$)。

对饮茶与经济情况进行交互分析,发现饮茶且经济收入好的(月收入 ≥ 500 元)人群OR值(0.19)小于饮茶但经济收入差(月收入 <500 元;OR=0.54)或不饮茶但经济收入好(OR=0.55)的人群(表2)。

对饮茶与文化程度进行交互分析,发现既饮茶文化程度又高(非文盲)的人群OR值(0.204)小于饮茶但文化程度低(文盲)(OR=0.643)、或不饮茶但文化程度高(OR=0.695)的人群(见表3)。

如表4所示,病例组中几乎每天饮茶者的人数明显少于对照组(OR = 0.347, 95% CI 0.178 ~ 0.675),两组间差异有统计学意义($P = 0.002$);随着饮茶频率的减小,OR值增大。

表2 饮茶与经济情况的交互分析
Table 2 Cross-link analysis of tea-drinking and financial situation (n)

饮茶与经济情况	VCI	正常	OR	P
不饮茶、经济收入差	41	21	1.00	
不饮茶、经济收入好	14	13	0.55	0.203
饮茶、经济收入差	19	18	0.54	0.145
饮茶、经济收入好	13	35	0.19	0.000*

注: VCI: 血管性认知损害

表3 饮茶与文化水平的交互分析
Table 3 Cross-link analysis of tea-drinking and education level (n)

饮茶与文化程度	VCI	正常	OR	P
不饮茶、文化程度低	34	18	1.000	
不饮茶、文化程度高	21	16	0.695	0.409
饮茶、文化程度低	17	14	0.643	0.340
饮茶、文化程度高	15	39	0.204	0.001

注: VCI: 血管性认知损害

表4 单因素分析
Table 4 Univariate analysis [n(%)]

分析因素	病例组	对照组	χ^2	P	OR	95%CI	
						L	U
经济收入 (元/月)							
0	17(19.5)	2(2.3)			1.000		
1~99	12(13.8)	16(18.4)	10.409	0.001*	0.088	0.017	0.457
100~499	31(35.6)	21(24.1)	5.665	0.017*	0.174	0.036	0.832
500~999	9(10.3)	17(19.5)	13.542	0.000*	0.062	0.012	0.332
1000~1999	13(14.9)	21(24.1)	13.027	0.000*	0.073	0.014	0.368
≥ 2000	5(5.7)	10(11.5)	11.568	0.001*	0.059	0.010	0.362
高血压							
有	47(54.0)	31(35.6)	5.949	0.015*	2.123	1.155	3.901
无	40(46.0)	56(64.4)					
糖尿病							
有	9(10.3)	6(6.9)	0.657	0.418			
无	78(89.7)	81(93.1)					
饮茶							
几乎每天喝	23(26.4)	41(47.1)	9.963	0.002*	0.347	0.178	0.675
每周1~4次	4(4.6)	6(6.9)	1.774	0.321	0.412	0.108	1.567
偶尔喝	5(5.7)	6(6.9)	1.090	0.473	0.515	0.146	1.819
根本不喝	55(63.2)	34(39.1)			1.000		
吸烟							
无	48(55.2)	57(65.5)	2.58	0.275			
过去吸	22(25.3)	14(16.1)					
一直吸	17(19.5)	16(18.4)					
饮酒							
有	10(11.5)	16(18.4)	4.459	0.108			
过去喝现已戒	18(20.7)	9(10.3)					
偶尔或从来不喝	59(67.8)	62(71.3)					

考虑到 VCI 的影响因素较多, Logistic 回归分析分成两步做, 首先用单因素分析对影响因素进行筛选, 然后再将经单因素分析有显著意义的影响因素行多因素分析。对其他因素经济收入、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒进行单因素分析, 发现患高血压 ($P = 0.015$) 和经济收入低者 ($P = 0.000 \sim 0.017$) 方面在病例组中的比例高于对照组, 差异有统计学意义。

2.3 多因素分析

将地区、文化程度、经济收入、高血压、饮茶进行多因素分析 (表 5), 结果显示: 几乎每天饮茶者在对照组中所占比例明显高于病例组 ($OR=0.513, P=0.039$)。饮茶与 VCI 存在负相关关系, 与不饮茶者相比, 几乎每天饮茶者 VCI 的 OR 值为 0.513 ($P=0.039$)。

表 5 多因素分析
Table 5 Multivariate analysis

分析因素	偏回归系数	标准误	Wald	P	OR	95% CI	
						L	U
经济收入	-0.125	0.163	0.587	0.443	0.882	0.641	1.215
高血压	0.875	0.340	6.629	0.010*	2.398	1.232	4.668
饮茶							
几乎每天喝	-0.667	0.323	4.264	0.039*	0.513	0.272	0.967
每周 1-4 次	-0.317	0.512	0.384	0.536	0.728	0.267	1.985
偶尔喝	0.145	0.645	0.050	0.822	1.156	0.327	4.089
根本不喝					1.000		
文化程度	-0.315	0.231	1.867	0.172	0.729	0.464	1.147
地区	0.373	0.463	0.649	0.420	1.452	0.586	3.594

3 讨论

本研究的单因素分析提示, 饮茶可能是 VCI 的保护因素。与不饮茶的人相比, 几乎每天饮茶的人 OR 为 0.347, 95% 可信区间为 0.178~0.675, 说明几乎每天饮茶对 VCI 起中高度保护作用。OR 值随着饮茶量的减少而增加, 但每周 1~4 次饮茶与偶尔饮茶的 95% 可信区间均包含 1, 且 $P > 0.05$, 故饮茶与 VCI 不存在明显的剂量-反应关系, 目前尚不能说明饮茶量越多, 罹患 VCI 的风险越小。推测出现该结果的原因可能与每周 1~4 次饮茶或偶尔饮茶的受试者人数偏少有关, 也有可能与此部分人群平时没有饮茶的习惯, 只是偶尔饮茶, 不足以发挥其生物效应有关。这也是本研究的不足之处, 应在以后更大规模的研究时将饮茶频率和剂量进行更加完善的分类以验证剂量-反应关系的存在。同样, 由于我国饮茶习惯的因素, 饮用红茶的人数较少, 故饮茶种类与 VCI 之间是否存在相关关系尚需进一步验证。单因素分析中还发现经济收入低和文化程度低可能是 VCI 的危险因素, 考虑到经济收入高或文化程度高的人群可能饮茶者相对多, 将两者分别与饮茶进行交互分析, 发现饮茶又经济条件好人群 OR 值小于饮茶经济条件差或不饮茶经济条件好的人群, 说明去除经济条件与是否饮茶可能存在内在联系的影响, 饮茶与经济条件好可能对 VCI 起协同保护作用。同样的结果见于文化程度与饮茶的交互分析。用多因素分析的方法, 在控制了地区、文化程度、经济收入、高血压这些混杂因素后, 几乎每天

饮茶的人 OR 为 0.513, 95% CI 0.272~0.967, 说明几乎每天饮茶可能是 VCI 的独立的保护因素。

由于欧美国家人群饮茶的习惯不如亚洲人群普遍, 饮茶的种类也较为单一 (红茶为主), 所以类似的研究较少。为数不多的文献报道主要是探讨饮茶与脑血管病的关系或饮茶与认知功能损害的关系, 这些研究报道主要来自于中国、日本及东南亚地区。我们的结果与国内外相关的流行病学研究结果基本一致。陈祚等^[2]曾对中国 12 个省、市、自治区的 15 组人群进行了饮茶与脑血管病的横断面调查, 发现饮茶与卒中存在独立的负相关关系 ($OR=0.6$), 并且饮茶量与卒中危险呈一定的剂量反应关系。Sato 等^[4]对日本 5910 名不吸烟饮酒的妇女进行调查, 发现在日常生活中喝茶多的人卒中史较少。将年龄、居住地、高盐饮食排除后, 这种卒中的不均匀分布仍然存在。4 年后随访该人群, 饮茶每日少于 5 杯的人比饮茶大于等于每日 5 杯的人卒中发生率要高两倍多。王清华等^[5]对 AD 患者和健康老年人的病例对照研究发现, AD 组饮茶量比健康组少, 并且饮茶对 AD 的保护作用存在剂量效应关系。Tsurugaya^[6]计划的一项横断面研究显示多喝绿茶和认知损害的低流行存在相关。饮绿茶 4~6 杯/周或 1 杯/天和饮绿茶 ≥ 2 杯/天相对于 ≤ 3 杯/周的 OR 值比分别为 0.62 和 0.46。新加坡老龄化纵向研究人群中, 对年龄 ≥ 55 岁的中国人群测量茶的摄入量并且进行 MMSE 测试, 发现总体茶的摄入量与认知功能障碍的低患病率存在显著关联。与极少饮茶或从不

饮茶的相比,茶摄入量为低水平、中等水平以及高水平人群的OR比分别为0.56, 0.45和0.37^[7]。

我们的研究结果提示,饮茶可能是血管性认知功能障碍的保护因素,推测这种保护作用可能是通过以下机制发挥作用。首先,饮茶可能通过血管机制起保护作用。茶含有茶多酚、茶氨酸、茶多糖等多种有效成分。研究发现,茶多酚可以通过降血脂、降低黏附分子表达、抑制基质金属蛋白酶、抑制平滑肌细胞增殖与迁移、调节一氧化氮合酶起到抗动脉粥样硬化作用^[8-12]。而茶多酚和茶氨酸还可以降低自发性高血压大鼠的血压,而不影响正常鼠的血压^[13, 14]。其次,饮茶可能通过神经保护机制发挥作用。茶多酚可以通过抗氧化作用、调节细胞信号传导通路、铁螯和作用、抑制胆碱酯酶活性来发挥神经保护作用^[15-18]。此外,茶氨酸是谷氨酸受体的竞争性拮抗剂,能够通过血脑屏障,可以减少脑缺血带来的脑损伤^[19]。

本研究系以人群为基础的病例对照研究,避免了以医院为基础的病例对照研究的选择偏倚。调查采用筛查和临床诊断两阶段法。临床诊断是由2名神经内科医生同时做出检查和诊断,如果出现异义,由1名主任医师进行再次判断确诊,从而保证了诊断的准确性。调查员均进行了统一培训,以减少信息偏倚。调查对象不仅为本人,还有家属及其他知情者,从而保证调查的真实性,减少回忆偏倚。本研究对性别和年龄进行匹配,并且采用多因素分析控制混杂因素。我们的研究表明,饮茶可能是VCI的保护因素,为VCI的预防提供了一条更为经济、方便、普及性强的途径。

本研究也存在一些不足之处:由于在现实生活中,人们在饮茶时一般不计量茶叶的重量,故未能获得饮茶者每次饮茶的数量,代之以每周饮茶的次数来代表饮茶的多少,这给饮茶的定量分析带来一定的困难,特别是不能对饮茶量与血管性认知功能障碍严重程度的关系做更精确的分析。在今后的研究中,需要对饮茶的数量和饮茶习惯的持续时间加以精确细化,使结果更具有说服力。

【参考文献】

[1] 孙厚亮,张新卿. 血管性认知损害[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2004, 30(5): 405-407.
[2] 陈祚,李莹,赵连成,等. 饮茶与脑卒中关系的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(8): 27-31.
[3] Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, *et al.* Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia[J]. Stroke, 2002, 33(8): 1999.
[4] Sato Y, Nakatsuka H, Watanabe T, *et al.* Possible contribution of green tea drinking habits to the prevention of stroke[J]. Tohoku J Exp Med, 1989, 157(4): 337.

[5] 王清华,张振馨,唐牟尼,等. 吸烟、饮茶、饮酒与阿尔茨海默病的关系[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(3): 234-238.
[6] Kuriyama S, Hozawa A, Ohmor K, *et al.* Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(2): 355-361.
[7] Ng TP, Feng L, Niti M, *et al.* Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(1): 224-231.
[8] 刘波静. 茶多酚对动物血清血脂和载脂蛋白水平的影响和抗氧化作用[J]. 茶叶科学, 2000, 20(1): 67.
[9] Ludwig A, Lorenz M, Grimbo N, *et al.* The tea flavonoid epigallocatechin-3-gallate reduces cytokine-induced VCAM-1 expression and monocyte adhesion to endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 316(3): 659-665.
[10] El Bedoui J, Oak MH, Anglard P, *et al.* Catechins prevent vascular smooth muscle cell invasion by inhibiting MT1-MMP activity and MMP-2 expression[J]. Cardiovasc Res, 2005, 67(2): 317-325.
[11] Ouyang P, Peng WL, Lai WY, *et al.* Green tea polyphenols inhibit low-density lipoprotein-induced proliferation of rat vascular smooth muscle cells[J]. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2004, 24(9): 975-979.
[12] McCarty MF. Up-regulation of endothelial nitric oxide activity as a central strategy for prevention of ischemic stroke—just say NO to stroke [J]! Med Hypotheses, 2000, 55(5): 386-403.
[13] Yokogoshi H, Kato Y, Sagesaka YM, *et al.* Reduction effect of theanine on blood pressure and brain 5-hydroxyindoles in spontaneously hypertensive rats[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1995, 59(4): 615-618.
[14] Negishi H, Xu JW, Ikeda K, *et al.* Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. J Nutr, 2004, 134(1): 38.
[15] Hong JT, Ryu SR, Kim HJ, *et al.* Protective effect of green tea extract on ischemia/reperfusion-induced brain injury in Mongolian gerbils[J]. Brain Res, 2001, 888(1): 11-18.
[16] Levites Y, Amit T, Youdim MBH, *et al.* Neuroprotection and neurorescue against amyloid beta toxicity and PKC-dependent release of non-amyloidogenic soluble precursor protein by green tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate[J]. FASEB J, 2003, 17(8): 952-954.
[17] Rogers JT, Randall JD, Cahill CM, *et al.* An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript[J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 45518-45528.
[18] Kim HK, Kim M, Kim S, *et al.* Effects Of green tea polyphenol on cognitive and acetylcholinesterase activities[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2004, 68(9): 1977-1979.
[19] Egashira N, Hayakawa K, Mishima K, *et al.* Neuroprotective effect of g-glutamylethylamide (theanine) on cerebral infarction in mice[J]. Neurosci Lett, 2004, 363(1): 58-61.

(编辑:王雪萍)

