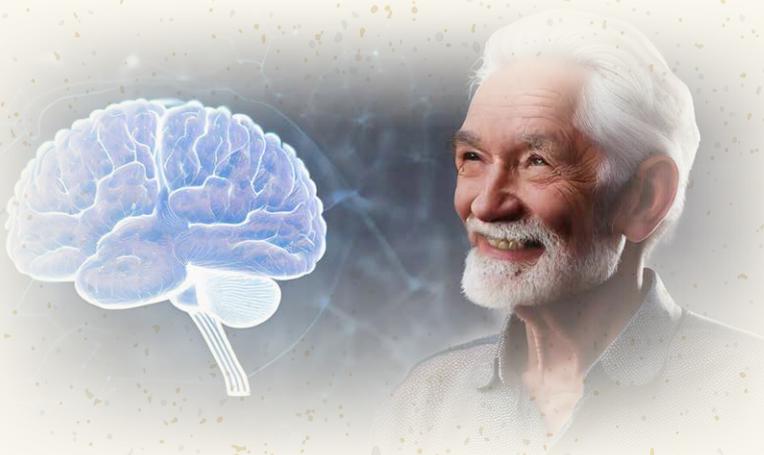


護腦健康、精彩人生憶樂多

蘭光坪*

一、前言 (Introduction)

「長壽是福、還是禍害！」，根據 2023 年聯合國發布的世界社會報告，全球 65 歲及以上人口預計將從 2021 年的 7.61 億增加至 2050 年的 16 億，其中 80 歲及以上人口的增長速度更為迅速 (1)。2019 年，全球失智症患者 (dementia) 人數估計為 5,740 萬，預計到 2030 年將增至 8,320 萬，並在 2050 年達到 1 億 5,280 萬 (2)。2019 年，全球失智症所帶來的經濟成本估計為 1.3 兆美元，預計到 2030 年將增至 2.8 兆美元 (3)。失智症所帶來的複雜影響對醫療保健系統構成了重大挑戰，超過三分之一的 65 歲以上個體會因患失智症的狀況下去世 (4)。然而，失智症並非老化的必然結果，且估計有 40% 的失智症是可以預防的 (5)。在世界西方地區，失智症的發病率正在下降，部分原因是對心血管危險因素的更好控制、教育水準的提高，以及對健康生活方式重要性的認識增加。依據統計，心血管危險因素的盛行率若能降低 10%，到 2050 年全球可預防超過九百萬例失智症病例 (6)。



* 本文作者係中山醫學大學生化暨生物科技研究所博士、佑康診所檢驗科主任、中華醫事科技大學醫學檢驗生物技術系兼任副教授、高雄市大高雄醫檢師公會理事長 (2020 年 1 月迄今)、臺灣醫學實驗室管理學會副理事長兼能力試驗委員會召集人 (2022 年 7 月迄今)、臺灣檢驗醫學發展協會理事 (2014 年 11 月迄今)、亞太萊因精準健康照護學會理事 (2022 年迄今)。

全球平均每 3 秒就有一人罹患失智症。在台灣，每 7 人中就有 1 人罹患失智症。根據衛生福利部 2018 年的資料，65 歲以上成人的失智症盛行率為 8%。目前各年齡層的失智症盛行率分別為：65 至 69 歲為 3.40%，70 至 74 歲為 3.46%，75 至 79 歲為 7.19%，80 至 84 歲為 13.03%，85 至 89 歲為 21.92%，90 歲以上則高達 36.88%(7)。

失智症是一種綜合病症，表現為認知能力的逐漸式衰退 (cognitive decline)，嚴重到足以影響日常生活品質活動。大多數情況下，失智症的神經病理變化在症狀出現前的數十年間逐漸發展。典型症狀包括記憶力下降，特別是短期記憶衰退、推理能力下降或行為改變。認知能力的衰退是漸進式發生的，沒有明顯的階段性轉變，臨床上通常將此綜合病症分為輕度、中度和重度失智症。早發性失智症（發病年齡小於 65 歲）占有失智症病例的不到 10%，其中包括罕見的孟德爾遺傳形式 (8)。阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 約占晚發性失智症 (>65 歲) 病例的三分之二，並且具有重要的遺傳成分，其中最重要的是 APOE (載脂蛋白 E 基因) 的變異 (9)。然而，導致失智症的生物學機制仍大部分未清楚。

俗話說：「肝若好，人生是彩色的；肝若不好，人生是黑白的！」、「心若不好、人生立刻當機！」，「腦若不好，人生是秀逗的！」。神經退行性疾病 (Neurodegenerative diseases)，包括阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和亨廷頓病 (Huntington's disease, HD)，其特徵是神經元的漸進式退化。儘管對神經退化性疾病的病因和發病機制已經進行了深入研究，但其致病機制仍處於早期階段。以流行病學觀察在未來幾十年內，失智症病例預計將陸續增加，主要原因是全球人口老齡化。目前醫療界面臨鉅大艱難的挑戰是尚無有效的藥物療法可用於治療與年齡相關的認知障礙 (mild cognitive impairment, MCI) 和失智症，這突顯了人

們預防的重要性。失智症的已知風險因素包括高血壓 (hypertension)、高血糖 (hyperglycemia) 和肥胖 (obesity)、吸菸 (smoking)、憂鬱 (depression)、缺乏運動 (physical inactivity) 以及社交孤立 (social isolation)(10)。如前述，根據飲食、身體活動及其他生活方式因素與認知功能之間的關係已被廣泛研究，越來越多的證據支持這些因素在於認知衰退和失智症發展中的作用，而失智症是全球主要的致殘原因之一。對於失智症預防的各種策略，旨在提升生活品質如營養、促進身體活動、心理、靈性與社交健康，已越來越受到重視。事實上，隨著全球人口老化，未來在全球年長者族群中，失智症的預防與健康促進將變得愈加重要 (11)。因此，本文將綜述探討目前關於發病的複雜機制、失智症的診斷、失智症的可調控風險因素、及當今失智症預防試驗的整體趨勢與發展。期望人人將現有的失智症預防概念納入健康促進之中，天天力行知腦生理、護腦功能，提升高齡者的生活品質，並有助於潛在益處的預防或延緩每個人一生會擔憂煩惱的致病機制。

二、阿茲海默症的發病機制 (Pathogenesis of Alzheimer's disease)

阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 最早於 1907 年由阿洛伊斯·阿茲海默 (Alois Alzheimer) 報告。他報告描述了一位 51 歲的患者，該患者有明確的臨床失智症徵兆，並且死後屍檢 (post-mortem) 檢查發現的特徵性變化，這些變化至今仍被認為是阿茲海默症神經病理學的標誌 (12)。阿茲海默症的神經病理學標誌包括老年斑 (由粘性的 β -澱粉樣蛋白質 (beta-amyloid, $A\beta$) 組成)、神經纖維纏結 (neurofibrillary tangles, NFTs) (由過度磷酸化的 tau 蛋白組成)、神經元損傷 (neuronal damage) 和細胞死亡 (apoptosis)，最終導致受影響大腦區域的萎縮 (13)。然而，阿茲海默症 (AD) 的真正毒性成分目前仍存在爭議； β -類澱粉蛋白的累積和老年斑與認知衰退的相關性較低，研究顯示其在臨床症狀出現前幾十年就已開始累積，並且在

認知正常的老年人中也可發現 (14)。Tau 病變與認知衰退 (cognitive decline) 的相關性較高，而神經元喪失與阿茲海默症中的認知衰退相關性最強 (15)。最近的研究報告指出，大腦先天免疫系統的微膠質細胞 (microglia) 會因 β -類澱粉蛋白和 Tau 蛋白的累積而被活化，促進其吞噬這些有毒變性蛋白 (16)。當微膠質細胞無法清除過量的有毒蛋白時，慢性炎症會隨之發展使微膠質細胞轉變為促進發炎狀態，通過細胞激素釋放和吞噬神經元突觸來傳導神經毒性，從而導致阿茲海默症病理的發展 (17)。對於上述 β -類澱粉蛋白和 Tau 蛋白累積所引發失智症等神經退行性疾病，目前研究的共同分子機制如下：

1. 錯誤蛋白摺疊的聚集 (Aggregation of Misfolded Proteins)

錯誤蛋白摺疊 (misfolded proteins) 的聚集被認為是神經退行性疾病 (neurodegenerative diseases) 的共同病理特徵，例如阿茲海默症中的 β -類澱粉蛋白 ($A\beta$) 和過度磷酸化的 Tau (hyperphosphorylated Tau)，帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 中的 α -突觸核蛋白 (α -synuclein) 突變，亨廷頓病 (Huntington's disease, HD) 中的亨廷頓蛋白 (mHtt) 突變，以及肌萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 中的 SOD1 (superoxide Dismutase 1) 和 TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43) (18)。據我們所知，自噬 - 溶酶體途徑 (autophagy-lysosome pathway, ALP) 和泛素 - 蛋白酶體系統 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 是大腦中神經元和其他細胞清除這些神經毒性蛋白 (neurotoxic proteins) 的兩個主要細胞內清除路徑 (19)。在神經退化性疾病的早期，這些有毒的錯誤蛋白摺疊 (toxic misfolded proteins) 在正常生理條件下會通過自噬 - 溶酶體途徑 (ALP) 和泛素 - 蛋白酶體系統 (UPS) 被分解，或被微膠質細胞和星狀膠質細胞 (astrocytes) 有效的吞噬。然而，越來越多的研究顯示，隨著年齡增長，這些錯誤蛋白摺疊聚集物逐漸累積，並伴隨著 ALP 和 UPS 功

能失調或受損，這與各種神經退化性疾病的晚期階段密切相關 (20)。因此，發現能夠促進自噬 - 溶酶體途徑 (ALP) 或泛素 - 蛋白酶體系統 (UPS) 的加強劑，可以針對清除錯誤蛋白摺疊和受損細胞器 (damaged organelles) 的治療策略，被認為是治療神經退化性疾病 (失智症) 的有前景的策略。

2. 氧化壓力 (Oxidative Stress)

氧化壓力是由於氧化 (oxidation) 與抗氧化 (antioxidation) 之間的失去平衡所致，當超氧陰離子自由基 (superoxide anion radical) 和羥基自由基 (hydroxyl radical) 等自由基過度生成且無法及時有效清除時，就會導致氧化壓力 (oxidative stress)。其特徵為粒線體功能障礙 (mitochondrial dysfunction) 和過渡金屬的異常積累 (accumulation of transition metals)，導致粒線體 DNA (mtDNA) 突變、膜通透性改變 (membrane permeability)、鈣恆定失衡 (calcium dyshomeostasis)、脂質氧化 (lipid oxidation) 產生以及蛋白質羰基化 (protein carbonylation)(21)。最新研究證據顯示，由於大腦細胞的高氧消耗和較弱的抗氧化防禦能力，其更容易受到氧化損傷 (22)。機制研究顯示 (mechanistic studies)，氧化壓力是神經退行性疾病中誘導神經元死亡和神經發炎的關鍵因素之一 (23)。有研究報導指出，錯誤摺疊的蛋白質聚集物 (如 $A\beta$ 、Tau、 α -突觸核蛋白、突變亨廷頓蛋白等) 會損害粒線體的正常功能，進而誘導大量活性氧 (ROS) 的產生。目前，氧化壓力與多種疾病相關，包括神經退行性疾病、衰老、動脈粥樣硬化和癌症 (24)。上述綜合而言，研究發現能夠抑制氧化壓力、以減少神經元死亡和神經發炎的抗氧化劑，是治療神經退行性疾病 (失智症) 的一種有效策略。

3. 粒線體功能受損 (Mitochondrial Dysfunction)

粒線體是細胞的「能量工廠」(cellular powerhouse)，負責以三磷

酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的形式為細胞產生能量。經過研究顯示，粒線體參與細胞的生長 (growth)、分化 (differentiation)、增殖 (proliferation) 和代謝 (metabolism) (25)。證據說明在神經退化性疾病中，累積的有毒錯誤蛋白摺疊和許多神經毒素會損害神經元 (neurons) 和小膠質細胞 (microglia) 中的粒線體 (26)。機制性研究 (mechanistic studies) 顯示粒線體功能障礙會導致過量自由基的產生 (excessive generation of free radicals)、降低 ATP 的量和粒線體膜電位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 下降、鈣離子恆定失衡 (calcium dyshomeostasis)、粒線體通透性改變 (mitochondrial permeability transition)、粒線體 DNA 突變 (mtDNA mutations)，以及粒線體動態的紊亂 (perturbed mitochondrial dynamics)(27)。故愈來愈多的研究證據顯示，粒線體功能障礙與神經退行性疾病的發展密切相關 (28)。因此，維持粒線體的正常功能以及發現具針對性的藥物，可以有效減緩神經退行性疾病的進展。

4. 遺傳物質 DNA 損傷 (DNA Damage)

去氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA) 是細胞中極為重要的遺傳物質，具有高度準確性的傳遞遺傳信息的功能。當 DNA 受到損傷且無法有效修補時，細胞將會進入衰老並最終走向突變或死亡。因此，DNA 損傷與包括癌症、衰老和神經退行性等多種疾病相關 (29)。氧化性 DNA 損傷 (oxidative DNA)、DNA 鏈斷裂 (DNA strand breaks) 以及 DNA 損傷反應 (DNA damage response, DDR) 是神經退行性疾病中的主要損傷形式 (30)。其中，氧化壓力 (oxidative stress) 對 DNA 損傷尤其敏感，並且越來越受到關注。總結而言，抑制 DNA 損傷以及發現能夠修復 DNA 損傷的藥物，也是治療神經退行性疾病的重要策略。

4. 興奮性毒性 (Excitotoxicity)

興奮性毒性由麩氨酸 (glutamate) 等神經傳遞物質異常升高而導致的過程，這些神經傳遞物質會活化麩氨酸受體 (glutamate receptors)，如 α -氨基-3-羥基-5-甲基-4-異噁唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 或 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)。在興奮性毒性作用下，樹狀突細胞 (dendrites) 會退化，神經細胞會遭受損害甚至死亡 (31)。因此，興奮性毒性作為一種共同的致病機制，在多種神經退行性疾病的發展中扮演關鍵角色。麩氨酸 (Glutamate) 和天門冬氨酸 (Aspartate) 是兩種主要的神經傳導物質 (neurotransmitters)，廣泛分布於大腦皮層 (cerebral cortex) 和海馬迴 (hippocampus) 的神經元中，並對於記憶 (memory) 與學習 (learning) 功能的調節具有重要角色。新興證據顯示，由麩氨酸或 $A\beta$ 誘導的氧化壓力以及脂質過氧化的產生，與海馬神經元中 NMDAR 的活化密切相關 (32)。在新興的研究證據顯示，麩氨酸受體會被興奮性胺基酸 (excitatory amino acids) 過度活化，進而鈣離子緩衝能力 (calcium buffering) 的受損、自由基的產生 (generation of free radicals)、粒線體通透性轉變 (mitochondrial permeability transition, MPT) 的各種途徑來誘發次級興奮性毒性 (secondary excitotoxicity)，進而損傷神經元細胞 (33)。同時經由 in vivo 及 in vitro 研究指出，NMDA 型或 AMPA 型麩氨酸受體 (glutamate receptors) 的過度表現，會在體內與體外誘導神經元凋亡 (neuronal apoptosis)(34)。此外，NMDA 受體 (NMDA receptors, NMDARs) 的表現與粒線體的活性密切相關，而 NMDAR 作用劑 (agonists) 會加劇由粒線體毒素引起的紋狀體損傷 (striatal damage)(35)。因此，神經元興奮性在神經退行性疾病的過程中扮演重要角色，而抑制興奮性的藥物已成為治療神經退行性疾病的潛力候選者 (promising candidates)。

5. 生物金屬恆定的失衡 (Biometal Dyshomeostasis)

根據人體的需求金屬可分為必需金屬 (essential) 和非必需金屬 (non-essential metals)。必需金屬包括鉻 (Cr)、鐵 (Fe)、銅 (Cu)、錳 (Mn)、鈣 (Ca) 和鋅 (Zn)，對人體的生理功能至關重要，通常以微量存在作為酶的輔因子 (cofactors)，調節細胞的生物活性。故研究顯示，必需金屬在大腦的不同區域發揮重要的生理功能，而大腦中必需金屬的缺乏通常會導致神經退化性疾病的發展 (36)。另外，金屬在大腦中的過度累積也會引發各種傷害事件，例如氧化損傷 (oxidative damage)、粒線體功能損害 (mitochondrial dysfunction)、蛋白質折疊錯誤 (protein misfolding)、自噬功能不良 (autophagy dysfunction)、神經元死亡 (neuronal death) 和神經細胞發炎 (neuroinflammation)。因此，細胞內金屬恆定的失衡 (intracellular metal dyshomeostasis) 與各種神經退化性疾病有關 (37)。在阿茲海默症中，內質網 (endoplasmic reticulum, ER) 釋放異常或過量的鈣 (Ca^{++})，導致細胞內鈣離子 (intracellular Ca^{++} dyshomeostasis) 失衡，最終引發記憶喪失 (memory loss) 和認知功能障礙 (cognitive dysfunction)(38)。此外，有報導指出包括鋅 (Zn)、銅 (Cu) 和鐵 (Fe) 在內的金屬會促進 β 類澱粉蛋白質 ($\text{A}\beta$) 的聚集並誘發氧化壓力 (oxidative stress)。與此同時，累積於神經纖維纏結 (neurofibrillary tangles) 中的銅會與 Tau 蛋白 (Tau protein) 結合，並在體外加速 Tau 的聚集 (39)。基於此，生物金屬的恆定 (biometal homeostasis) 對中樞神經系統 (CNS) 具有重要作用，而生物金屬的失衡會促進神經退行性疾病 (neurodegenerative diseases) 的發展。

6. 神經滋養因子受損 (Neurotrophic Impairment)

神經滋養因子參與神經元細胞的存活 (survival)、發育 (development)、功能 (function) 和可塑性 (plasticity of neurons) 的重要調節因子 (40)。一般而言，神經滋養因子可分為三大類，包括神經滋

養素 (neurotrophins) 、膠質細胞系來源神經滋養因子 (glia cell-line-derived neurotrophic factor, GDNF) 和神經激肽 (neurokinins) 。其中，神經滋養素進一步細分為神經生長因子 (nerve growth factor, NGF) 、腦源性神經滋養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 、GDNF、神經滋養素 -3 (neurotrophin-3, NT-3) 和神經滋養素 -4 (neurotrophin-4) 。許多的研究證據顯示，這些神經滋養因子能夠抑制細胞死亡，促進神經元增殖和成熟，同時增強膽鹼能 (cholinergic) 和多巴胺能神經元 (dopaminergic neurons) 的生長和功能 (41) 。而神經滋養因子的受損則會促成神經退化性疾病的發病機制 (42) 。在阿茲海默症 (AD) 中，包括 BDNF、NGF 和 GDNF 在內的神經滋養因子量的變化與疾病的發展密切相關 (43) 。其中 NGF 被公認為膽鹼能系統 (cholinergic) 發展的重要神經滋養因子，因此在許多帕金森氏症 (PD) 的臨床前 (preclinical) 與臨床案例 (clinical cases) 中也觀察到神經滋養因子的變化 (44) 。例如，多巴胺能區域 (dopaminergic area) 中 BDNF 量的下降已被證實與帕金森氏症的進展有關 (45) 。此外，另一種重要的神經滋養因子 GDNF，被報導在運動 (motor) 和多巴胺能神經元 (dopaminergic neurons) 的存活、分化及維持方面，扮演著關鍵的調控角色 (46) 。綜合上述而言，神經滋養因子的受損是神經退化性疾病中的關鍵機制，而維持神經元中神經滋養因子的正常量，是治療神經退化性疾病的一項具前景的策略。

7. 神經發炎反應 (Neuroinflammatory Responses)

微膠質細胞 (microglia) 是大腦中的常駐免疫細胞 (resident immune cells)，在維持大腦恆定方面扮演關鍵作用，並構成對抗大腦入侵和損傷的第一道防線。在損傷相關分子模式 (DAMPs) 或病原體相關分子模式 (PAMPs) 的刺激下，微膠質細胞的慢性活化會誘導促進發炎反應，並釋放多種促發炎媒介物質，包括細胞激素 (cytokines)、前列

腺素 (prostaglandins) 和趨化因子 (chemokines)。這些促發炎媒介物質在腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 和死後腦組織 (postmortem brain tissue) 中均被發現顯著升高 (47)。最近發炎小體媒介的神經發炎 (inflammasome-mediated neuroinflammation) 已被證實與多種神經退化性疾病相關 (48)。這在 β -類澱粉蛋白 ($A\beta$) 誘導的 BV-2 細胞及 APP/PS1 小鼠中發現，NLRP3 發炎小體被活化，隨後分泌大量促發炎細胞激素 (proinflammatory cytokines)，包括 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α ，這些反應發現伴隨著 APP/PS1 小鼠的認知能力下降 (cognitive decline) 與記憶喪失 (memory loss) (49)。另外在 MPTP 誘發的帕金森氏症 (PD) 小鼠中，發現小膠質細胞 (microglia) 也過度活化，並引發促發炎反應 (50)。因此，神經發炎 (neuroinflammation) 已成為病理發展的重要指標，並與多種神經退化性疾病有關，故對抑制神經發炎的藥物開發，對於治療神經退化性疾病具有重要意義。

三、失智症的診斷 (Diagnosis of dementia)

隨著失智症與阿茲海默症 (AD) 在全球的盛行率不斷上升，回顧主要的失智症預防臨床試驗及其所面臨的挑戰變得尤為重要。因此診斷應基於病史 (patient's medical history)、體格檢查 (physical examination) 和神經學檢查 (neurological examination)、認知功能評估 (cognitive assessment)、心理評估 (psychological assessment)、日常生活能力評估 (assessment of activities of daily living, ADLs)、血液檢體檢查 (blood sample analysis)、大腦結構性掃描 (structural brain imaging) 以及鑑別診斷的評估 (evaluation for differential diagnosis) (51) 等。超前部屬的應用以上生物資訊做有效失智預防策略之研究：1. 針對有認知障礙風險，但無病理或顯著認知障礙症狀的人群診斷 (如顯性遺傳的 PSEN1、PSEN2 和 APP 基因突變攜帶者；與高風險基因 APOE4、TOMM40 等位基因；家族史；高齡；可變動

風險因素，如聽力損失、高血壓、糖尿病、低教育程度等族群的初級預防 (primary prevention)。2. 針對無症狀或輕度症狀，伴隨或不伴隨病理證據為前期阿茲海默症陽性的 β -澱粉樣蛋白質 (β -amyloid) 和 / 或 tau 生物標誌物的次級預防 (secondary prevention)。3. 對於徵兆與症狀通常達到失智症的程度 (具有陽性 β -澱粉樣蛋白質和 / 或 tau 生物標誌物)，並伴隨可觀察的腦部病理輕度認知障礙 (前驅期失智症) 和輕度失智症 (即「早期失智症」) 的三級預防 (tertiary prevention)。以期透過改變潛在的病理生理機轉，藉以減緩病程進展或改善症狀 (51)。

四、失智症的可調控風險因素 (Modifiable risk factors in dementia)

年齡增長目前是最強失智症的風險因素 (52)，而阿茲海默症 (AD) 的家族遺傳病史也是另一個主要風險因素 (53)。根據柳葉刀 (The Lancet Commission 2020 年) 關於失智的委員會報告列出了 12 個與失智有關的可調控風險因素，樂觀估計通過針對 12 種可調控的失智風險因素進行干預，可以將所有類型的失智發病率降低 40% 至 60%。這些風險因素包括童年時期受教育程度較低、聽力損失、抑鬱、社交孤立、高血壓、肥胖、糖尿病、身體活動不足、大量飲酒、吸菸、空氣污染和創傷性腦損傷 (traumatic brain injury, TBI) (30)。另外有進一步的證據顯示，壓力性生活事件、麻醉劑暴露以及睡眠障礙可能是失智風險的潛在促成因素 (54)。因此在過去幾十年中，已經明確可修正調控的生活方式也會影響失智症風險，但目前尚不清楚這些風險因素是否會影響所有類型的失智。

五、當今失智症預防試驗的整體趨勢與發展 (The Current Landscape of Prevention Trials in Dementia)

目前被認為導致認知退化的因素極為複雜又多種不同的致病機制。其中，年齡增長是造成認知障礙和失智症的主要獨立風險因素，其次還

有其他決定因素，例如基因、社會經濟地位與環境因素，包括營養與身體活動等。由於全球人口老化，預計未來數十年失智症病例將會大幅上升。目前尚無有效的藥物療法能夠治療與年齡相關的認知障礙與失智症，這凸顯了預防工作的重要性。

飲食、身體活動 (physical activity) 與其他生活方式因素與認知功能之間的關係已被廣泛研究，越來越多的證據顯示這些因素在認知退化與失智症發展中扮演關鍵角色，而失智症是全球主要的失能原因之一。事實上，不健康的飲食似乎是一個關鍵風險因素。例如，日本從傳統日式飲食過渡到西方飲食的過程中，阿茲海默症 (AD) 的發生率從 1985 年的 1% 上升至 2008 年的 7% (55)。因此近幾十年來，對飲食 (dietary) 與營養成分 (nutritional components) 作為可調整因素 (modifiable factors)，以延緩與年齡相關的認知功能衰退 (age-related cognitive function deterioration) 的發生與嚴重程度的關注日益增加 (56)。一些關於單一或多重營養補充劑的研究提供了這些對認知功能具有生物學可行性的證據，包括各種礦物質 (minerals)、微量營養素 (micronutrients) 與維生素 (vitamins) 對認知功能的抗氧化 (antioxidant) 與抗發炎作用 (anti-inflammatory) 已均被廣泛研究 (57)，另外膳食必需脂肪酸 (dietary essential fatty acids) 對神經元細胞膜的組成成分，也同樣受到關注 (58)。相反地，由研究飲食模式所得的結果顯示，食物與營養素的組合，如地中海飲食 (Mediterranean Diet, MedDiet)、得舒飲食 (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH)、以及延緩神經退化的地中海飲食 - 得舒飲食介入法 (MedDiet-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay, MIND) 飲食等，這些飲食模式主要由植物性未加工 (plant-based unprocessed) 或極少加工的食物 (minimally processed foods) 組成，包含被視為具有神經保護 (neuroprotective) 作用的成分，如蔬菜 (vegetables)、特級初榨橄欖油 (EVOO)、莓果 (berries)、水果 (fruits) 與堅果 (nuts) 等，被認為是對抗認知功能

(cognitive functions) 退化最理想的方式。

目前尚無明確可改變病程的失智症治療方式，因此流行病學研究 (epidemiological research) 可能有助於找出可調整的預防目標 (59)。在上面敘述有關飲食模式 (dietary patterns)、飲食成分 (dietary components) 與營養補充劑 (supplements) 對認知功能退化 (cognitive function decline) 與失智症影響的最新證據外。本文也分享了一些非飲食的生活方式因素 (non-dietary lifestyle factors)，如身體活動／運動 (physical activity/exercise)、睡眠品質 (sleep quality) 與社交互動 (socialization)，這些因素可能與飲食因素共同作用，對認知健康產生影響。身體活動 (physical activity) 就是其中一個具有潛力的目標 (60)。研究估計，大約有 3% 的失智症病例可以透過提升自由活動的身體活動量 (free-living physical activity) 來預防 (61)。越來越多的文獻指出，身體活動是由骨骼肌產生、導致能量消耗的任何身體動作以及運動即身體活動中的一種，具有計畫性、結構性與重複性的特徵，在預防和延緩失智症相關病理變化和問題上扮演著重要角色 (62)。對於已經罹患失智症的人來說，身體活動的重要性也同樣受到重視。事實上，運動有助於改善認知功能 (63)。此外，整體的身體活動，尤其是運動介入，可能有助於減輕失智症相關的行為與心理症狀 (Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia, BPSD) (64)。事實上，睡眠品質與持續時間對認知處理至關重要的觀念，已受到越來越多的關注。睡眠模式 (sleep pattern) 與失智症之間似乎存在雙向關係，睡眠障礙 (disturbed sleeping) 既是神經認知症候群的危險因子，也是其症狀之一 (65)。目前普遍認為，睡眠對於記憶的鞏固 (consolidate memory)，以及清除阿茲海默症患者腦中累積的過量 β -類澱粉蛋白與過度磷酸化的 tau 蛋白 (hyperphosphorylated tau) 具有關鍵作用 (66)。有研究提出，睡眠變化（如特定的腦波震盪模式，specific oscillatory patterns）可能可作為預測罹患阿茲海默症風險的生物標記 (67)。同

樣地，晚年涉及身體 (physical)、心理 (mental)，與社交層面 (social domains) 的休閒活動，也被認為是促進大腦健康的重要因素 (67)。大約二十年前，社會參與被認為可能是預防認知退化與失智症的保護因子之一 (68)。隨後出現的其他研究也進一步證實了這些發現 (69)。一項涵蓋截至 2012 年 7 月共十九項縱向研究 (longitudinal studies) 的統合分析 (meta-analysis) 發現，較低的社會參與度 (low social participation)、更高程度的孤獨感 (greater loneliness)，以及較少的社交互動頻率 (less frequent social contact)，皆與失智症風險增加有關 (70)。當然，除了飲食之外，一項近期的系統性綜述 (systematic review) 與貝葉斯網絡統合分析 (Bayesian network meta-analysis)，針對中老年人群中可調整風險因子 (modifiable risk factors) 對失智症預防的貢獻進行了評估，分析了 43 項世代研究的數據，找出了與較低全因失智症 (all-cause dementia) 風險相關的因素，包括：沒有睡眠障礙、高教育程度、無糖尿病病史、非肥胖、無吸菸史、與家人同住、參與身體運動、戒酒，以及無高血壓病史。這些研究結果為「可調整的身體與生活方式因素是全因型失智症的重要預測因子」這一推測提供了可靠的支持。

六、結語 (Conclusions)

全球人口老化是無可否認的現實，失智症是 21 世紀在醫療與社會照護領域中最重大的全球性挑戰之一。在過去幾十年中，針對藥物治療所累積的大量負面結果，顯示這條尋求藥物療法的道路可能是錯誤的方向。它不僅影響患者本身，還波及其家庭、照顧者以及整個社會，帶來身體、心理與社會經濟層面的影響。為了預防失智症的發生與惡化，正確認識其風險並採取健康的生活方式至關重要。從早期開始過著積極的生活，也有助於延緩或預防失智症的發作。Livingston 指出有 12 項可能導致失智症的風險因素，包括：身體活動不足、吸菸、過量飲酒、空氣污染、頭部外傷、社交孤立、教育程度低、肥胖、高血壓、糖尿病、憂鬱症，

以及聽力喪失。改變生活方式並過著積極的生活，對於降低這些風險至關重要。地中海飲食 (mediterranean diet) 因其多樣性、富含 Omega-3 脂肪酸與維生素 (vitamins)，正受到越來越多關注，被視為預防失智症的良好做法。研究顯示，運動 (exercise) 在生物學 (biological)、行為以及社會心理層面上 (behavioral, and socio-psychological levels)，皆有助於預防失智症。最後，因失智症的致病過程非常複雜及許多早期預防的未確定性，本文又限於篇幅有限無法一一探討更多的資訊內容，敬請各位賢達菁英不吝指教，並祝大家「健在活到老、品質就九九」。

參考文獻

- (1). World Soci0al Report 2023: Leaving No One Behind In An Ageing World. UN DESA Publications. Published January 12, 2023. Accessed 29 Aug 2023.
- (2). Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105–25. 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
- (3). World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. Published 2021. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240033245>
- (4). Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673–2734. 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
- (5). Alzheimer's Disease International . World Alzheimer Report 2019: attitudes to dementia. *London Alzheimers Dis Int* 2019.
- (6). Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neuro* 2014;13:788–794.
- (7). National Health Service, Ministry of Health and Welfare. Dementia prevention. 2020. Available at: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=1253&pid=7163>
- (8). Alzheimer's Disease International . World Alzheimer Report 2021: journey through the diagnosis of dementia. *London Alzheimers Dis Int* 2021.
- (9). Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small W, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921–923.
- (10). Alty J, Farrow M, Lawler K. Exercise and dementia prevention. *Pract Neurol*. 2020;20:234–40
- (11). Tipton PW, Graff-Radford NR. Prevention of late-life dementia: what works and what does not. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128:310–6.
- (12). Stelzmann RA, Norman Schnitzlein H, Reed Murtagh F. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkrankung der hirnrinde". *Clin Anat* 1995;8:429–431. 10.1002/ca.980080612 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- (13). Ligia J. Dominguez, Nicola Veronese, Laura Vernuccio, Giuseppina Catanese, Flora Inzerillo, Giuseppe Salemi, Mario Barbagallo. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients*. 2021 Nov; 13(11): 4080.
- (14). Karch CM, Jeng AT, Nowotny P, Cady J, Cruchaga C, Goate AM. Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains. *PLoS One* 2012;7:e50976.
- (15). Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci* 1968;7:331–356.
- (16). Andrade-Moraes CH, Oliveira-Pinto AV, Castro-Fonseca E, da Silva CG, Guimarães DM, Szczupak D, et al. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. *Brain* 2013;136:3738–3752.
- (17). Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain Res* 2015;1617:18–27.
- (18). Sun Y., Jiang X., Pan R., et al. Escins isolated from *Aesculus chinensis* Bge. promote the autophagic degradation of mutant huntingtin and inhibit its induced apoptosis in HT22 cells. *Frontiers in Pharmacology* . 2020;11 doi: 10.3389/fphar.2020.00116.
- (19). Wu A. G., Pan R., Law B. Y., et al. Targeting autophagy as a therapeutic strategy for identification of ligands from *Peristrophe japonica* in Parkinson's disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* . 2021;6(1) doi: 10.1038/s41392-020-00442-x.
- (20). Lilienbaum A. Relationship between the proteasomal system and autophagy. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology* . 2013;4(1):1–26.
- (21). Singh A., Kukreti R., Saso L., Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules* . 2019;24(8):p. 1583. doi: 10.3390/molecules24081583.
- (22). Nunomura A., Honda K., Takeda A., et al. Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* . 2006;2006:6. doi: 10.1155/JBB/2006/82323.82323
- (23). Battagliani M., Marino A., Carmignani A., et al. Polydopamine nanoparticles as an organic and biodegradable multitasking tool for neuroprotection and remote neuronal stimulation. *ACS Applied Materials & Interfaces* . 2020;12(32):35782–35798.
- (24). Angelova P. R., Abramov A. Y. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters* . 2018;592(5):692–702.
- (25). Reja R., Venkatakrishnan A. J., Lee J., et al. MitoInteractome: mitochondrial protein interactome database, and its application in 'aging network' analysis. *BMC Genomics* . 2009;10(Supplement 3) doi: 10.1186/1471-2164-10-S3-S20.
- (26). Du H., Yan S. S. Mitochondrial medicine for neurodegenerative diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* . 2010;42(5):560–572.
- (27). Du H., Yan S. S. Mitochondrial medicine for neurodegenerative diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* . 2010;42(5):560–572. doi: 10.1016/j.biocel.2010.01.004.
- (28). Swerdlow R. H. The neurodegenerative mitochondriopathies. *Journal of Alzheimer's Disease* . 2009;17(4):737–751. doi: 10.3233/JAD-2009-1095.
- (29). Hoeijmakers J. H. DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine* . 2009;361(15):1475–1485. doi: 10.1056/NEJMr0804615.
- (30). Katyal S., McKinnon P. J. DNA strand breaks, neurodegeneration and aging in the brain. *Mechanisms of Ageing and Development* . 2008;129(7-8):483–491. doi: 10.1016/j.mad.2008.03.008.
- (31). Javitt D. C., Zukin S. R. The role of excitatory amino acids in neuropsychiatric illness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical*

- Neurosciences . 1990;2(1):44–52. doi: 10.1176/jnp.2.1.44.
- (32) De Felice F. G., Velasco P. T., Lambert M. P., et al. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *Journal of Biological Chemistry* . 2007;282(15):11590–11601. doi: 10.1074/jbc.M607483200.
- (33) Javitt D. C., Zukin S. R. The role of excitatory amino acids in neuropsychiatric illness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* . 1990;2(1):44–52. doi: 10.1176/jnp.2.1.44.
- (34) Shah S. A., Lee H. Y., Bressan R. A., Yun D. J., Kim M. O. Novel osmotin attenuates glutamate-induced synaptic dysfunction and neurodegeneration via the JNK/PI3K/Akt pathway in postnatal rat brain. *Cell Death & Disease* . 2014;5(1, article e1026) doi: 10.1038/cddis.2013.538.
- (35) Fan M. M., Raymond L. A. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function and excitotoxicity in Huntington's disease. *Progress in Neurobiology* . 2007;81(5-6):272–293. doi: 10.1016/j.pneurobio.2006.11.003.
- (36) Li K., Reichmann H. Role of iron in neurodegenerative diseases. *Journal of Neural Transmission* . 2016;123(4):389–399. doi: 10.1007/s00702-016-1508-7.
- (37) Chen P., Miah M. R., Aschner M. Metals and neurodegeneration. *Fl000Research* . 2016;5:p. 366. doi: 10.12688/fl000research.7431.1.
- (38) Wang Y., Shi Y., Wei H. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: a target for new drug development. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism* . 2017;7(5) doi: 10.4172/2161-0460.1000374.
- (39) Ma Q., Li Y., Du J., et al. Copper binding properties of a tau peptide associated with Alzheimer's disease studied by CD, NMR, and MALDI-TOF MS. *Peptides* . 2006;27(4):841–849. doi: 10.1016/j.peptides.2005.09.002.
- (40) Sofroniew M. V., Howe C. L., Mobley W. C. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annual Review of Neuroscience* . 2001;24(1):1217–1281. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1217.
- (41) Connor B., Draganow M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Research Reviews* . 1998;27(1):1–39. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00004-6.
- (42) Bossers K., Meerhoff G., Balesar R., et al. Analysis of gene expression in Parkinson's disease: possible involvement of neurotrophic support and axon guidance in dopaminergic cell death. *Brain Pathology* . 2009;19(1):91–107. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00171.x.
- (43) Budni J., Belletini-Santos T., Mina F., Garcez M. L., Zugno A. I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging and Disease* . 2015;6(5):331–341. doi: 10.14336/AD.2015.0825.
- (44) Nagatsu T., Sawada M. Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects. *Neuropsychiatric Disorders An Integrative Approach* . 2007 doi: 10.1007/978-3-211-73574-9_14.
- (45) Ziebell M., Khalid U., Klein A. B., et al. Striatal dopamine transporter binding correlates with serum BDNF levels in patients with striatal dopaminergic neurodegeneration. *Neurobiology of Aging* . 2012;33(2):428.e1–428.e5. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.010.
- (46) Chermenina M., Schouten P., Nevalainen N., Johansson F., Orådd G., Strömberg I. GDNF is important for striatal organization and maintenance of dopamine neurons grown in the presence of the striatum. *Neuroscience* . 2014;270:1–11. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.008.
- (47) Garwood C. J., Cooper J. D., Hanger D. P., Noble W. Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy. *Frontiers in Psychiatry* . 2010;1 doi: 10.3389/fpsy.2010.00136.
- (48) Liu P., Li H., Wang Y., et al. Harmine ameliorates cognitive impairment by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and enhancing the BDNF/TrkB signaling pathway in STZ-induced diabetic rats. *Frontiers in Pharmacology* . 2020;11 doi: 10.3389/fphar.2020.00535.
- (49) Qiu W. Q., Ai W., Zhu F. D., et al. Polygala saponins inhibit NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation via SHP-2-Mediated mitophagy. *Free Radical Biology & Medicine* . 2022;179:76–94.
- (50) Bournival J., Plouffe M., Renaud J., Provencher C., Martinoli M. G. Quercetin and sesamin protect dopaminergic cells from MPP+ induced neuroinflammation in a microglial (N9)-neuronal (PC12) coculture system. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* . 2012;2012:11. doi: 10.1155/2012/921941.921941
- (51) Ida Juul Rasmussen, Ruth Frikke-Schmidt. Modifiable cardiovascular risk factors and genetics for targeted prevention of dementia. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21; 44(28): 2526–2543. Published online 2023 May 24.
- (52) Tom SE, Hubbard RA, Crane PK, Haneuse SJ, Bowen J, McCormick WC, et al. Characterization of dementia and Alzheimer's disease in an older population: updated incidence and life expectancy with and without dementia. *Am J Public Health* 2015;105:408–413.
- (53) Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBI. Genetics of dementia. *Lancet* 2014;383:828–840.
- (54) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413–446.
- (55) Grant W.B. Using Multicountry Ecological and Observational Studies to Determine Dietary Risk Factors for Alzheimer's Disease. *J. Am. Coll. Nutr.* 2016;35:476–489. doi: 10.1080/07315724.2016.1161566.
- (56) Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., Yaffe K., Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13:788–794. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- (57) Meydani M. Antioxidants and cognitive function. *Nutr. Rev.* 2001;59:S75–S82. doi: 10.1111/j.1753-4887.2001.tb05505.x
- (58) Lukiw W.J., Bazan N.G. Docosahexaenoic Acid and the Aging Brain. *J. Nutr.* 2008;138:2510–2514. doi: 10.3945/jn.108.096016.
- (59) Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396:413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- (60) Szychowska A, Drygas W. Physical activity as a determinant of successful aging: a narrative review article. *Aging Clin Exp Res*. 2022;34:1209–1214. doi: 10.1007/s40520-021-02037-0.
- (61) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017;390:2673–2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- (62) Vancampfort D, Solmi M, Firth J, Vandenbulcke M, Stubbs B. The impact of pharmacologic and nonpharmacologic interventions to improve physical health outcomes in people with dementia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:1410–1414. doi: 10.1016/j.jamda.2020.01.010.
- (63) Panza GA, Taylor BA, MacDonald HV, Johnson BT, Zaleski AL, Livingston J, Thompson PD, Pescatello LS. Can exercise improve cognitive symptoms of Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:487–495. doi: 10.1111/jgs.15241.
- (64) Veronese N, Solmi M, Basso C, Smith L, Soysal P. Role of physical activity in ameliorating neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease: a narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;34:1316–1325. doi: 10.1002/gps.4962.
- (65) Lloret M.-A., Cervera-Ferri A., Nepomuceno M., Monllor P., Esteve D., Lloret A. Is Sleep Disruption a Cause or Consequence of Alzheimer's Disease? Reviewing Its Possible Role as a Biomarker. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1168. doi: 10.3390/ijms21031168.
- (66) Cellini N. Memory consolidation in sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* 2017;35:101–112. doi: 10.1016/j.smrv.2016.09.003.
- (67) Grande G., Vanacore N., Maggioro L., Cucumo V., Ghirelli R., Galimberti D., Scarpini E., Mariani C., Clerici F. Physical Activity Reduces the Risk of Dementia in Mild Cognitive Impairment Subjects: A Cohort Study. *J. Alzheimer's Dis.* 2014;39:833–839. doi: 10.3233/JAD-131808.
- (68) Fratiglioni L., Paillard-Borg S., Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004;3:343–353. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00767-7.
- (69) Bennett D.A., Schneider J.A., Tang Y., Arnold S.E., Wilson R.S. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: A longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2006;5:406–412. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70417-3.
- (70) Kuiper J.S., Zuidersma M., Voshaar R.C.O., Zuidema S.U., Heuvel E.R.V.D., Stolk R.P., Smidt N. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res. Rev.* 2015;22:39–57. doi: 10.1016/j.arr.2015.04.006.