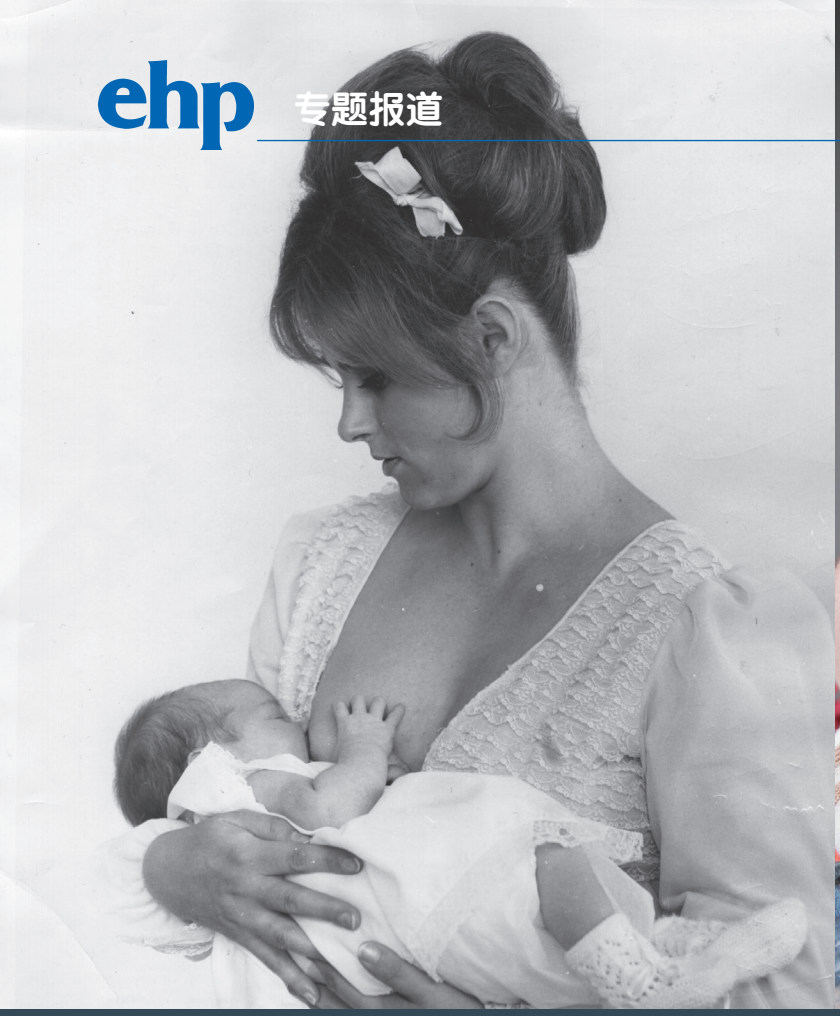
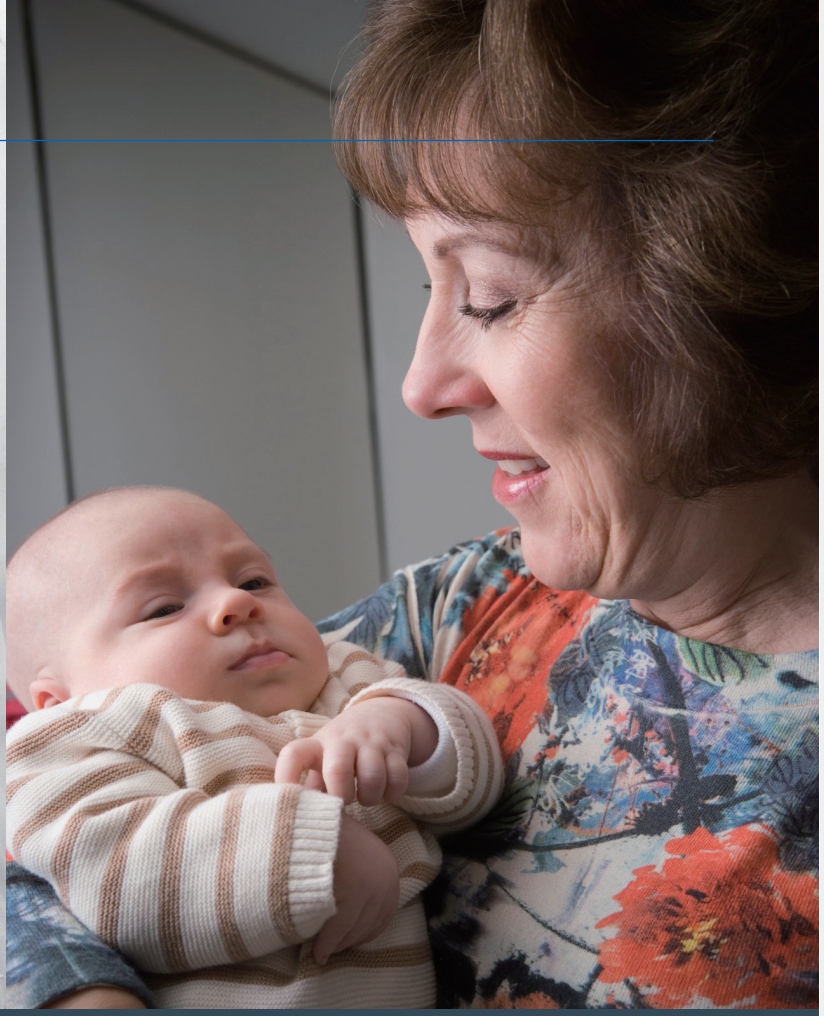


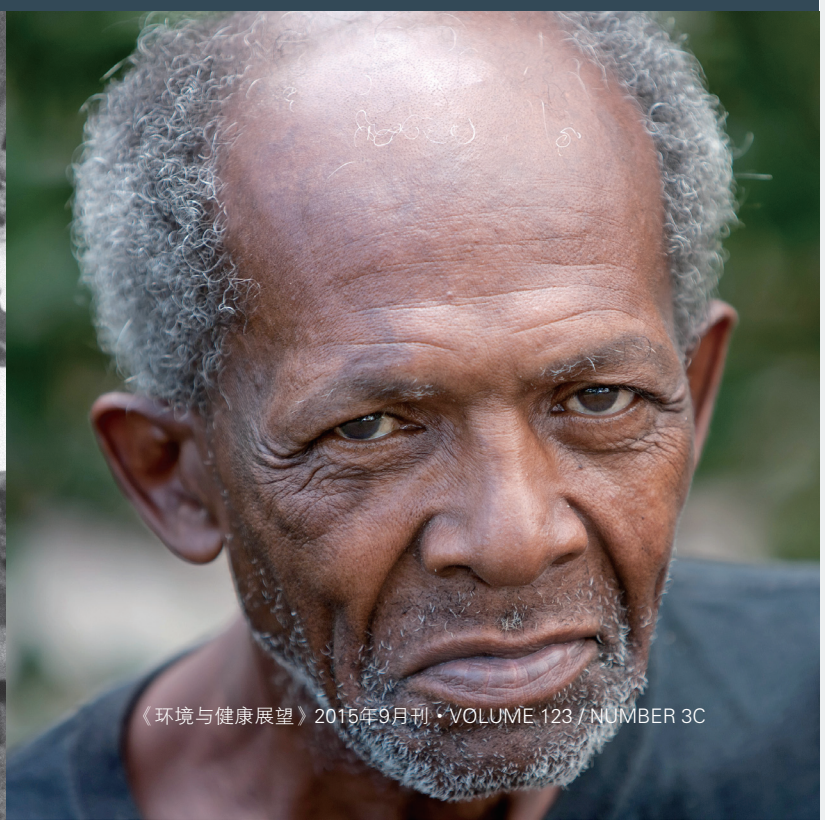


年复一年

环境对脑老化的影响

越来越多的证据表明，老年人神经功能可受多年前环境暴露的影响。在有些情况下，储存于体内的污染物会在某些特定时期，如在怀孕和衰老的过程中释放出来。在其他情况下，暴露造成的伤害直到老年才出现。

Clockwise from top left: © Getty; ©Corbis;© Brian Eichhorn /Shutterstock; © Getty;



据预测65岁以上的美国人口将在2010年到2050年间翻一番，预计到21世纪中叶80岁以上人口的比例将比2000年翻两番。因此，研究老年人群健康影响因素的重要性日益增加。通常与高龄有关的神经系统疾病与障碍，其中包括阿尔茨海默氏症和帕金森氏病，痴呆与认知功能下降尤为令人关注。科研人员不仅研究当前暴露与身心锻炼等环境影响造成的健康效应，而且也研究发生于生命更早期暴露的影响，该影响可能仅在年老时变得明显。

长期以来，人们认为“一旦大脑得到其配额的神经细胞，其定数即不可改变。此后，时光的流逝稳定且不可逆地侵蚀我们的神经细胞，”罗切斯特大学医学和牙科学院名誉教授Bernard Weiss于2007年如此写道。然而现在有越来越多的证据表明，即使高龄时大脑仍能够生成新的神经元和其他脑功能细胞。还有证据表明，老年人的大脑能够迅速和积极地对外部影响，如体育锻炼和智力刺激做出反应。这些都促使人们对制定保护和提高老年人神经功能的策略产生极大的兴趣。

大脑有两个最脆弱时期，Weiss说，即器官刚开始发育的早期，以及机体的防御和代偿机制开始衰退的晚年期。大量且日益增多的证据表明这两个生命脆弱期是有关联的，早期发育阶段遭受的伤害促进了疾病的发生，且在生命晚期才日益明显。

Weiss还指出，防御机制下降可能会放大当代环境暴露的易感性。他说，当老年人遇到认知问题时，在诊断时医生很少考虑到与环境化学物暴露有关的可能性，因为临床问诊时通常不会问及这些暴露问题。在过去的30年里，Weiss说，研究的重点主要集中在环境对早期发育阶段的影响。环境化学物暴露可影响老年大脑健康的问题研究得远不够广泛，但正在受到越来越多的关注。

神经毒性物质

在过去的10年里，有许多研究探索了慢性低水平铅暴露对成人认知能力的影响。这些研究的结果表明，蓄积在骨骼中的铅可随老年化的进程推移而活跃起来，造成对成人生命晚期认知能力的不良影响。

起肾脏疾病，而肾脏疾病与认知问题有关。镉与铅一样储存在体内，主要在肾脏和肝脏中，但也储存在关节与其他组织中，铅在这些组织中的生物半衰期有数十年之久。啮齿动物的研究表明镉也可与雌激素受体相互作用并干扰身体对钙和锌的利用，而钙与锌在神经系统功能中起着重要作用。

锰）、杀虫剂（如百草枯、代森锰）和溶剂（如甲苯、三氯乙烯）与帕金森氏症特有的神经症状有关。已有研究的暴露有许多是职业性的，部分为急性，而非低水平慢性暴露。有必要通过更为广泛的研究来确定这些物质的环境暴露在促进帕金森氏症中可能起的确切作用。

Left to right: © Nina Leen/Getty; © iStockphoto

长久以来我们一直认为人的大脑就是出生时的大脑减去迈向生命终结过程中消亡的脑细胞。新的研究证据发现，大脑有能力获取新的脑细胞，甚至在老年期。

弗吉尼亚州标准衰老研究中有一项评估466位老人非职业性铅的环境暴露的研究。研究表明，骨铅的水平高与这些人在数年随访中认知能力急剧下降有关，在对混杂因素进行调整后，结果仍然如此。在同一研究中还对811名老年男性研究对象的低水平铅暴露，结合自我报告的慢性压力的影响进行评估。同样也发现以上暴露与认知能力受损有关。

其他金属可通过对大脑的直接作用或者对维持神经功能健康的其他器官或激素的不良影响，对生命晚期的神经功能产生有害影响。例如，镉可引

铅与汞同样与肝病有关，肝病本身与不良神经健康影响有关，其中包括产生一种与阿尔茨海默氏病有关的神经斑块性疾病。对肝肾功能有不良影响的化学暴露也可能妨碍身体的解毒与排泄环境毒物的能力，从而使它们留在体内，其影响在身体防御机制下降的高龄时尤其成问题。

有证据显示某些金属（如铅、

更为大量的证据将各种溶剂暴露与其他神经系统疾病，包括认知障碍、神经病变以及所谓的“伪痴呆”——一种神经功能有短暂障碍时产生类似于痴呆的症状，联系起来。包括甲苯在内的有机溶剂，也发现对色觉有损害，而其他溶剂暴露与听力损失有关，尤其在同时有噪声暴露的情况下。在职业场所已经对这种暴露

进行过初步研究，但部分流行病学的研究表明周围环境暴露也可能产生不良影响。

当然，这些溶剂与农药的暴露可发生于任何年龄。但由于其对神经系统的影响表现为衰老时运动和感觉功能下降，它们可被误诊为年龄影响或老年性疾病，如帕金森氏病和阿尔茨海默氏病。同样，溶剂与农药的长期非急性暴露可影响言语记忆、注意力、空间技能，其影响可能直到晚年才明显，因此也可能与老龄化相关疾病相混淆或混在一起。

较轻微的环境暴露也被认为与老年时表现出的神经系统健康效应有关。其中包括可能破坏参与神经调节激素正常功能（主要是甲状腺激素）的化学品暴露。

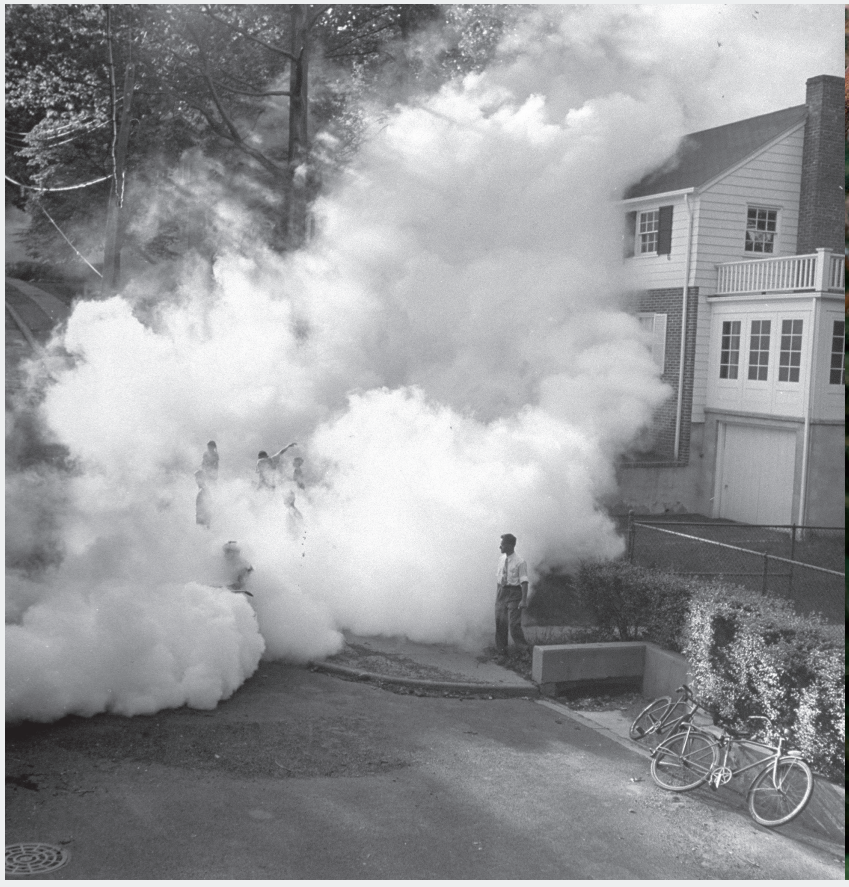
激素密切参与神经功能的调节；一个正常大脑的发育离不开健康的甲状腺激素功能，而胎儿大脑对甲状腺激素极为敏感。所以，一个人如果幼年有甲状腺功能低下，可能会影响其成年后的认知能力。马萨诸塞州大学阿姆赫斯特分校（University of Massachusetts–Amherst）生物学教授R. Thomas Zoeller如此说道。

在衡量晚年神经功能时，甲状腺激素特别值得注意，Zoeller说，因为这些激素“在生命周期的不同时间起不同作用，”所有这一切都是维持健康的关键。甲状腺激素的功能波动可产生非常微妙的亚临床效应（个人意识不到他们自己体内的这些影响），然而却对其后晚年的其他健康有影响。

Weiss说性激素（即雄激素和雌激素）对中老年人神经系统功能的影响也值得更多的研究关注。这些激素决定性别分化，但它们也参与神经的形成，并已证明对成年雌雄动物的神经有保护作用。

当环境因素影响甲状腺素等激素时，其结果可以是神经功能的损伤。例如，有证据表明，包括二恶英和某些多氯联苯、卤代阻燃剂与杀虫剂在内的难降解有机污染物暴露可产生促进肥胖和糖尿病的激素介导作用，增加血管健康问题的风险。还有证据表明，以上化合物的暴露可以直接增加高血压与心血管疾病的风险。这些心血管疾病反过来又可导致不太明显的神经血管效应，有时会导致失忆，或所谓的“血管性痴呆，”此时大脑血流量减少使脑细胞缺少氧气，相当于发生小中风。

已有证据表明，虽非环境难降解性却因使用广泛而无处不在的化学物暴露有着同样影响。其中之一便是双



Left to right: © George Silk/Getty; © Rudi Gobbo/Getty

尽管过去和现在的暴露对神经功能会有影响，但是坚持运动和保持精神健康对保护甚至促进大脑功能起着重要的作用。

酚A（BPA）。马萨诸塞州大学阿姆赫斯特分校环境健康研究助理教授Laura Vandenberg解释说，大量的动物实验研究表明生命早期的双酚A暴露会产生代谢综合征特有的健康影响。代谢综合征患者的高血压风险增加，可带来不良神经影响的风险。对于超重或肥胖，心血管疾病或糖尿病的患者来说，还常常伴有运动困难。而晚年有氧运动似乎是维持（如果不是提高）老年人脑功能的重要因素。

保护因素

目前，有大量关于体育活动与锻炼如何影响大脑功能的研究。这可能是最容易对动物实验与人类研究进行直接比较的研究领域。正如伊利诺大学伊贝克曼尖端科学技术研究所（University of Illinois Beckman Institute for Advanced Science and Technology）总监Arthur Kramer及其同事们所描述的那样："丰富的数据表明，体育活动可减少各种疾病的风险，包括那些引起认知和脑功能受损，进而影响生活独立性与生活质量的疾病（例如心脏病、中风、肥胖）"。

Kramer研究的重点之一是了解体育锻炼如何保护与恢复大脑的机制。他与同事们一直在研究体育锻炼如何影响海马的结构和功能（海马在记忆及信息组织和存储方面起着重要作用），以及体育锻炼对个人的记忆容量的影响。"凡有氧运动似乎都能产生有益的影响，"Kramer说。

啮齿类动物的研究表明，体育锻炼（众所周知增加大脑的血流量）似乎也增加海马的新神经元生成。体育活动还似乎进一步提高突触的可塑性（被描述为灵活性和改变能力），血管生成（或血管重构）以及神经营养蛋白（即调节神经细胞生长与维持神经健康的蛋白质）的水平。

尤其令人感兴趣的是了解体育锻炼如何增加新神经元生成以及体育锻炼如何提高某些记忆功能。人们关注的功能包括所谓的"关系绑定"——例如，记住你最近见过面的某人的名字，以及在何处见过该人。体育锻炼似乎也提高了"视觉模式分离"，使你能够辨别和记忆不同模式，这是提高记忆准确性的过程。这两项功能均涉及海马特别易受年龄影响的齿状回区。

有研究报告指出，有运动的啮齿动物的齿状回区生成新神经元的能力提高了一倍甚至两倍。由于体育锻炼或有氧运动提高了与调节神经营养蛋白分泌有关的，特别是脑源性神经营养因子分泌有关的基因的表达，对学习与记忆有着重要作用的新的树突棘的生长似乎受到刺激，匹兹堡大学脑老化与认知健康实验室首席研究员Kirk Erickson说。对此的假设之一，他解释说，是由于运动刺激血流量，可能也提高了脑源性神经营养因子的利用水平。

在用小鼠进行的实验中，有氧运动与空间记忆的改善有关。这种运动也与海马的大小增加有关，Erickson在2014年美国科学促进协会（American Association for the Advancement of Science）的年会上解释说，"没有任何药物治疗能够复制这一效应。"据Kramer与Erickson说，研究健步走等有氧运动效果的人类研究结果，与动物研究的结果是一致的。

体育锻炼还有助于血管生成增加，而海马血流量的增加反过来又与认知功能的改善有关。一项使用核磁共振成像检查脑血管的研究发现，高度活跃的中老年人（即在过去连续10年内每周从事有氧运动至少180分钟者）的脑血管结构与年轻人的脑血管结构相类似。作者指出，该研究尚无法说明是否是有氧活动可引起的解剖学差异，抑或拥有"较年轻"大脑的人体育运动更活跃。

"总而言之，"Kramer及其同事在2013年关于锻炼与大脑可塑性证据的综述中写道，"汇集的证据表明运动对脑功能与认知功能的好处贯穿哺乳类动物的一生，对人类来说使阿尔茨海默氏症的疾病风险降低。"他们所进行的一项帕金森氏病I期/II期患者临床试验表明，即使有氧锻炼45分钟，每周3次，也可显著改善脑功能。

在进入老年时保持理想脑功能的另一个重要因素被认为是认知储备，即大脑的优化性能与补偿脑损伤的能力。哥伦比亚大学内外科医学院的认知神经科学分部主任Yaakov Stern的研究认为"锻炼改变大脑本身，"Stern说，可能是负责突触可塑性和提高神经血管功能的重要脑区域的大小增加。该项研究还表明，除体育锻炼外，智力和社会刺激也可能会增加脑储备，或者增大该器官的物理结构。然而，对发生这种情况的机制尚不够了解，因而无法设计干预措施，在某种程度上这是因为难以将该领域的动物研究结果推断到人类体验。

在以成人为对象的研究中，Stern及其同事正在对所谓的效率与能力，或者说对个体如何努力地工作才能完成特定认知任务进行衡量。他们利用磁共振成像技术来确定当个人思考他们完成该任务方式时大脑发生的生理变化。这些研究人员还在研究当激活代偿神经网络，以弥补其他方面功能缺乏时大脑所发生的变化。该研究试图理解为什么有些人有较好的效率和能力，以及更有效的补偿网络，而且为什么有些人在步入晚年后还具有较强大的认知储备。

人们正在探讨的一个问题是，正规教育的刺激是否增强认知灵活性（分析性思维的关键，即以不同方式构建信息的能力）和大脑可塑性。另一个问题是，认知刺激或其他因素在终生或特定生命阶段如何影响晚年的大脑灵活性。在一项新研究中，Stern及其同事打算研究体育锻炼与认知刺激的联合作用，看看它们是否有相加或协同效应。很显然，老年人的大脑对认知或智力刺激会有积极的响应，但目前尚不清楚，Stern解释道，特殊游戏、拼图或其他记忆任务是否或如何建立认知储备。然而有证据表明社交与智力积极

的老年人有着更好的认知功能。

在这一点上，要研究的问题可能多于答案，但迄今的证据强烈表明在影响老年人神经功能方面，环境因素可发挥积极作用。化学物暴露产生的健康影响可促进神经系统疾病与失调，而体力与智力锻炼则增强大脑的灵活性和健康的认知储备。尽管研究者尚未设计出能达到最大效益的具体干预措施，但Kramer相信体育锻炼与有氧运动对神经系统健康有着积极作用，他认为运动可以逆转，至少暂时性逆转老龄对认知和大脑健康的一些负面影响。

Elizabeth Grossman，俄勒冈州波特兰市的环境与科学作家，为环境健康新闻、耶鲁环境360、科学美国人、华盛顿邮报及其他出版物撰文。其著作包括“追逐分子”与“高科技垃圾”。

译自*EHP* 122(9):A238–A243 (2014)翻译：王仁礼 审校：李卫华

***本文参考文献请浏览英文原文**

原文链接

http://dx.doi.org/10.1289/ehp.122-A238