

高血压对认知功能的影响

张旭明¹ 王曦^{1,2}

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

【摘要】 高血压和认知功能障碍已成为社会的严重负担, 大量研究显示高血压与认知功能密切相关, 阐明二者的关系意义重大, 现就高血压对认知功能的影响做一综述。

【关键词】 高血压; 认知功能; 认知功能障碍

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.003

The Relationship Between Hypertension and Cognitive Function

ZHANG Xuming¹, WANG Xi^{1,2}

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Hypertension and cognition impairment have been recognized as the heavy social burdens. Many studies show that hypertension is closely related to cognitive function. It's important to make it clear about the relationship between hypertension and cognitive function. The paper reviews the relationship between Hypertension and cognitive function.

【Key words】 Hypertension; Cognitive function; Cognition impairment

认知功能是指人脑加工、储存和提取信息的能力, 包括感知、记忆、执行力、想象、思维、语言等^[1]。认知功能障碍指各种原因导致的大脑存储、加工和提取信息的能力受损。根据其损害程度不同, 认知功能障碍包括从轻度认知功能损害到痴呆的各个阶段。其中, 痴呆是认知功能障碍最严重的形式, 严重影响患者的生活质量, 同时也是家庭及社会的负担。至 2050 年, 全球人口将达到 97.25 亿^[2], 预测痴呆患病率将达 1.35%^[3]。在老年人群中, 此患病率更高。研究显示, 高血压、受教育水平低下、糖尿病等是痴呆的重要危险因素^[4]。在中国中老年人中, 高血压的患病率为 44.7%^[5], 郭艺芳^[6]强调了积极防控高血压的重要性, 控制高血压可预防大约 2% 痴呆的发生^[4]。高血压是认知功能障碍可预防的危险因素之一, 但二者的关系尚不完全明确, 尤其是老年时期高血压与认知功能的关系尚存争议, 现从临床研究、高血压致认知功能障碍的机制、降压治疗对认知功能的影响三个方面进行阐述, 进一步探索高血压对认知功能的影响, 并从保护认知功能的角度出发, 为不同人群的降

压策略提供新思路。

1 高血压对认知功能影响的临床研究

高血压对认知功能的影响涉及到记忆、执行、定向、视空间等能力。此部分将列举分析部分具有代表性的大型临床研究(见表 1)。

1.1 高血压对执行功能的影响

执行功能对人类决策制定、自我监控及情绪控制方面起着至关重要的作用。Cardiovascular Risk in Young Finns 研究^[7]显示青年时期收缩压越高者, 中年时执行功能受损越严重。ARIC 早期研究^[8]对 13 475 例非裔美国人群及白种人随访 20 年发现: 中年高血压患者, 老年时期执行功能下降较非高血压人群明显。此外, 还有一些研究也得出类似结论^[9-10]。有部分研究显示, 血压对执行功能的影响呈现 J 型关系: 在巴尔地摩纵向研究^[11]中, 越高或越低的舒张压者执行功能的下降越为显著, 但以高舒张压者为甚, 这预示过高或过低的血压均可造成执行功能损害。但 Rotterdam 研究和 Leiden 85-plus 研究^[12]则得出相反的结论: 在年龄 >75 岁人群中, 高血压者执行功能的表现较非高血压者优异。

表 1 高血压与认知功能的关系的临床研究

年份	研究名称	研究类型	样本量(<i>n</i>)	纳入人群年龄(岁)	认知功能评估工具	主要结论
1995	Honolulu-Asia Aging	纵向研究	3 735	平均 52.7	CASI 评分	中年时期高血压与老年时期认知功能障碍相关
1998	ARIC	横断面研究	15 800	45 ~ 64	DWRT、WAIS-R、Word Fluency	高血压者较血压正常者认知功能表现更糟糕
2004	Chicago Health and Aging Project	纵向研究	4 284	平均 74	MMSE 等	高血压与认知功能无关
2004	Longitudinal Study on Aging	纵向研究	5 632	65 ~ 84	MMSE、BSRT 等	老年时期高血压与认知功能无明显相关
2005	Baltimore Longitudinal Study	纵向研究	847	平均 70	Boston Naming Test、Digits Backward、Letter Fluency 等	高血压与认知功能呈“J”型关系
2008	NHANES III	横断面研究	6 163	平均 70	sp-MMSE	老年时期高血压与认知功能障碍相关
2008	WHIMS	纵向研究	7 149	50 ~ 79	3MS	老年人群中,高血压与轻度认知功能损害或可能性痴呆的发生无关
2009	Rotterdam Study + Leiden 85-plus Study	纵向研究	7 074	55 ~ 85	MMSE、LDST、word fluency 等	75 岁以下人群中,高血压与高认知功能障碍风险相关,75 岁以上人群中,高血压者认知功能表现更优异
2011	centenarians in Australia	横断面研究	142	平均 101	MMSE	高龄老年人群中,高血压与更好的认知功能表现相关
2011	Framingham Off-spring Cohort	纵向研究	1 352	平均 54	TrB-A score、VR-d	中年时期高血压与老年认知功能障碍相关
2014	ARIC	纵向研究	13 476	45 ~ 64	DWRT、DSST、word fluency	中年时期高血压与老年时期认知功能障碍相关
2014	MAAS	纵向研究	1 823	平均 50	visual verbal learning test、CST	高血压与认知功能障碍相关
2015	Framingham Heart Study	纵向研究	5 209	平均 55	WRAT-III、TMB-TMA	中年时期高血压与老年认知功能障碍相关
2015	Newcastle 85 + Study	纵向研究	845	平均 85	MMSE、CDR 等	高龄老年人群高血压者认知功能表现更优异
2017	Young Finns Study	纵向研究	3 596	6 ~ 24	motor screening test、PAL 等	青年时期暴露于高血压者,中年时期发生认知功能障碍的风险增加
2018	COPERNICUS	横断面研究	407	平均 70	MMSE、MoCA	老年时期高血压发生认知功能障碍风险更高

1.2 高血压对记忆功能的影响

记忆是过去的经验在人脑中的反应,包括识记、保持和再认三个环节。关于高血压对记忆功能的影响,很多研究的结论均不一致。ARIC 系列的近期研究^[13]与 MAAS 研究^[9]中,高血压可同时引起执行功能及记忆功能的损害。而 Framingham Heart Study^[10]及 ARIC 的早期研究^[8]中,高血压与执行功能的损害有关,但对记忆的损害无明显相关。

1.3 高血压对整体认知功能的影响

临床中很多研究常评估涵盖了包括记忆、执行功能等在内的整体的认知功能。著名的 Honolulu-Asia

Aging 纵向研究^[14]对 3 735 例平均年龄为 52 岁的中年人群进行为期 25 年的随访评估,发现高收缩压者 [>160 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)] 血压每升高 10 mm Hg,发生严重认知功能障碍的风险增高 9%。其余几项针对中年时期高血压与认知功能关系的研究结果类似^[15-16]。COPERNICUS 研究^[17-18]针对老年人群的研究显示,老年时期高血压发生认知功能障碍的风险更高。而在高龄老人(年龄 >75 岁)中,大多数研究^[12,19-20]均提示高血压患者发生认知功能障碍的风险更低。另外一些研究^[21-22]则未发现老年人群高血压与整体认知功能有关。

综合分析以上研究结果发现:(1)高血压对执行功能的影响大于对记忆功能的影响。这可能是因为高血压更容易损伤纹状体、皮质与皮质间、皮质与皮质下通路等与执行功能相关的区域的大脑皮层血管^[23]。(2)大多数研究均提示青年或中年时期的高血压会导致中年及老年认知功能障碍,而关于老年时期高血压对认知功能影响的研究结果则好坏参半,提示认知功能障碍可能与高血压的发病年龄及病程相关,发病年龄越早,认知功能损害越严重。(3)老年时期高血压对认知功能的影响目前尚无定论,对比这些研究发现,诸如 Kungsholmen 等针对高龄老年人(年龄 > 75 岁)的研究,研究人群年龄更大,心血管危险因素更多,并未排除糖尿病、脑卒中等脑血管条件糟糕的人群,有的甚至可能已发生动脉粥样硬化、血管重塑、管腔狭窄,所以需要更高的血压维持适当的大脑灌注,故高血压反而对认知功能有益。而诸如 COPERNICUS 研究^[18]的人群年龄相对较小,合并较多心血管危险因素的人群比例较小,大部分人群脑血管病变尚不严重,故高血压可能导致过高的脑灌注,从而引起认知功能障碍。综上所述,“适当”的大脑灌注是关键。

2 高血压致认知功能障碍可能的机制

高血压导致认知功能障碍的机制目前尚无定论,普遍的观点是高血压导致脑血管结构改变、血管功能紊乱以及血脑屏障完整性的破坏,从而导致认知功能障碍。

2.1 高血压对脑血管结构的影响

高血压可引起全身大、中、小血管的结构改变,可导致脑动脉粥样硬化,加速脑血管重塑及硬化,甚至造成脑小血管疾病。脑部的小血管多分布于皮质下及基底节区,它们离脑基底部大血管距离较短,更易受到高血压所致的机械应力的伤害,从而引起血管内皮细胞损伤,促进和加速动脉粥样硬化的发生,导致管腔狭窄、管壁增厚,脑血流量减少。严重的小血管疾病可出现淀粉样物质沉积、管壁纤维素样坏死,从而引起血管破裂及出血^[24]。可能的机制:(1)血管紧张素 II:高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,血管紧张素 II 生成增多,增多的血管紧张素 II 可损害血脑屏障,进入血管周隙,与血管周巨噬细胞上的血管紧张素 II 1 型受体结合,使还原型辅酶 II 氧化酶 2(NADPH oxidase 2, NOX2)活化,进而催化产生活性氧自由基,致血管发生重塑^[25]。血管周巨噬细胞在其中的作用至关重要,有望成为治疗新靶点。(2) β -淀粉样蛋白($\text{amyloid-}\beta$ peptide, $\text{A}\beta$)沉积:高血

压可致动脉粥样硬化,一方面使脑动脉狭窄,导致脑血流灌注减少, $\text{A}\beta$ 清除减少。另一方面使 β -分泌酶及 γ -分泌酶活化,加速淀粉样前体蛋白裂解为 $\text{A}\beta$,使 $\text{A}\beta$ 生成增多。大量沉积的 $\text{A}\beta$ 通过介导炎症反应、内皮功能紊乱、氧化应激等过程加速动脉粥样硬化的发生^[26]。

2.2 高血压对血管功能的影响

2.2.1 高血压对大脑自主调节功能的影响

正常情况下,脑循环的灌注压为 80 ~ 100 mm Hg,当平均动脉压在 60 ~ 140 mm Hg 变动时,脑血管可通过自身调节机制使脑血流量保持相对稳定。而高血压时,血压-脑血流曲线向右移动,这可能与高血压所致脑血管肌源性收缩,以及高血压导致血管壁重塑和硬化使血管顺应性减退有关^[27]。血压-脑血流曲线右移是大脑的代偿保护机制,使颅内循环免受高血压的损害,但这将会导致相同血压水平状态下的大脑血流量减少,若高血压患者出现血压下降,将造成缺血性脑损伤。血压-脑血流曲线右移主要损伤脑白质,进而导致整体认知功能障碍^[28]。

2.2.2 高血压对内皮细胞依赖性血管调节功能的影响

内皮细胞主要通过释放舒血管物质(如一氧化氮、前列腺素)及缩血管物质(内皮素-1、内皮源性收缩因子)来维持血管功能。此外,内皮细胞参与了抗栓、延缓动脉粥样硬化进程及减少 $\text{A}\beta$ 沉积等过程^[29]。高血压通过血管紧张素 II-NOX2 机制使血管发生氧化应激,进而导致内皮细胞功能紊乱,从而减少大脑血流量,加速动脉粥样硬化及 $\text{A}\beta$ 沉积。

2.2.3 高血压对功能性充血的影响

功能性充血是指大脑某区域活动增加时对应区域的血流量也成比例增加,这保证了活动活跃区域足够的氧及葡萄糖等营养物质的供应以及有害代谢产物的清除,功能性充血的机制尚不明确,可能与神经元、神经胶质细胞与血管之间的神经血管偶联有关^[30]。一些动物模型研究^[31]显示,高血压可导致脑活动相关的功能性充血被抑制,最终导致脑血流量下降,这可能与高血压所致的血管氧化应激反应有关。

2.3 高血压对血脑屏障的影响

在慢性高血压患者中,可观察到血脑屏障的完整性遭到破坏。可能的机制^[32]:高血压通过对脑血管结构及功能的影响导致脑血流量减少,使脑白质区域处于缺血、缺氧状态,进而激活金属蛋白酶,使血脑屏障遭到破坏,导致脑血管通透性增加,血液中的蛋白渗

入脑组织中,引发血管及管周炎症、微血管血栓,继而导致脑白质受损,出现认知功能障碍。

3 降压治疗对认知功能的影响

降压治疗能否改善认知功能目前仍有争议。SPRINT-MIND 研究^[33]对 9 361 例 50 岁以上排除了卒中及糖尿病的高血压患者平均随访 3.26 年,强化降压组(收缩压 < 120 mm Hg)较常规降压组(收缩压 < 140 mm Hg)新发轻度认知功能损害的发生率降低 19%,轻度认知功能损害和可能性痴呆的合并终点事件减少 15%,这项研究结果的发布为降压治疗可改善认知功能障碍的观点提供了强有力的证据支持,而另一研究则并未发现降压治疗对认知功能带来明显获益^[34]。

降压治疗对认知功能的影响不仅与降压本身相关,各类降压药物对认知功能的影响也不一样:(1)血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB):一篇囊括了 30 个研究的 meta 分析显示:ARB 较 ACEI 及其他种类降压药物更能延缓认知功能下降^[35]。可能的机制:血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)对 A β 清除有促进作用,但 ACEI 抑制了 ACE 的活性,影响了 ACE 对 A β 的清除效应,从而减弱了 ACEI 的保护作用,而 ARB 则无此不良影响^[36]。另外,ARB 除了选择性阻断血管紧张素 II 1 型受体,还可激活血管紧张素 II 2 型受体,后者具有神经保护和血管舒张等作用。故与 ACEI 相比,ARB 有更好的脑保护作用。(2)钙通道拮抗剂(calcium channel block, CCB):一项大型的 meta 分析^[37]显示,CCB 与肾素-血管紧张素系统阻断剂能减少认知功能障碍及痴呆的发生。其可能机制:(1)CCB 抑制血管平滑肌 Ca²⁺ 内流,舒张脑血管,提高大脑灌注。(2)阻断随年龄增加而活性不断增加的 L-型电压门控 Ca²⁺ 通道,减少神经细胞 Ca²⁺ 超载,从而减少脑细胞凋亡,神经退行性变,减少 A β 沉积、Tau 蛋白磷酸化和神经纤维缠结。(3) β 受体阻滞剂:Honolulu-Asia Aging 研究^[38]对 2 197 例平均年龄 77 岁的高血压患者进行为期 5~8 年的随访发现,服用 β 受体阻滞剂的患者认知功能障碍的发生风险明显降低,其中的机制尚不清楚。在阿尔兹海默病小鼠模型中,卡维地洛可能与重建神经元突触传输、增加神经元可塑性、抑制神经元高兴奋性以及减少大脑 A β 沉积有关。(4)利尿剂:EWPH 和 SHEP 等研究均显示利尿剂对认知功能无改善或恶化作用。综

上所述,从对认知功能保护的角度出发,肾素-血管紧张素系统阻断剂、CCB、 β 受体阻滞剂均可选择,而 ARB 则作为最优选。

4 总结

本文从临床研究、机制及降压治疗三个方面阐述了高血压对认知功能的影响。大多数研究均提示高血压可造成认知功能损害,其中,高血压对执行功能的损害较记忆功能显著,青年及中年期高血压对中年期及老年期认知功能均有损伤,但对于老年期高血压对认知功能的影响则不一致。对比这些研究发现,研究结果的差异可能与纳入人群脑血管病变程度不同有关,而“适当”的大脑灌注是关键。综上所述,对于发病年龄早、无严重血压相关性靶器官损害和严重合并症的中青年高血压患者,应尽早管控好血压和其他心血管危险因素,对于这些患者可设置相对较低的血压目标值,以减少认知功能障碍的发生。最新的美国高血压指南(2018 年)从心血管保护的角度出发,以 SPRINT 研究的结论“强化降压带来进一步的心血管获益”为依据,将高血压的诊断阈值及降压目标值进一步下调,但纵观国内外的高血压指南,均未兼顾对认知功能的评估,根据对以上研究结果的分析发现,对于老年高血压患者,不仅要评估心血管风险以及是否合并动脉粥样硬化性心血管疾病,还应关注脑血管的结构及功能等的变化,评估发生认知功能障碍的风险及认知功能障碍的严重程度,制定个体化的降压目标,以减少和改善认知功能障碍,而不能一味遵从指南,对这部分患者“强化”降压。

参考文献

- [1] 姚树桥,杨艳春,杨艳杰,等. 医学心理学[Z]. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [2] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division(2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables[R]. Working Paper No. ESA/P/WP/248, 2017.
- [3] Prince PM, Wimo PA, Guerchet DM, et al. World Alzheimer Report 2015 [R]. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
- [4] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care [J]. Lancet, 2017, 390(10113): 2673-2734.
- [5] Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study(China PEACE Million Persons Project) [J]. Lancet, 2017, 390(10112): 2549-2558.
- [6] 郭艺芳. 规范应用降压药,积极防控高血压[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(6): 661-662.
- [7] Rovio SP, Pakkala K, Nevalainen J, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: The Young Finns Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(18): 2279-2289.
- [8] Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-

- year cognitive change; the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(10):1218.
- [9] Kohler S, Baars MA, Spauwen P, et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span [J]. *Hypertension*, 2014, 63(2):245-251.
- [10] Nishtala A, Himali JJ, Beiser A, et al. Midlife hypertension risk and cognition in the non-demented oldest old: Framingham Heart Study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(1):197-204.
- [11] Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, et al. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging [J]. *Hypertension*, 2005, 45(3):374-379.
- [12] Euser SM, van Bommel T, Schram MT, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(7):1232-1237.
- [13] González HM, Tarraf W, Harrison K, et al. Midlife cardiovascular health and 20-year cognitive decline: Atherosclerosis Risk in Communities Study results [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(5):579-589.
- [14] Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study [J]. *JAMA*, 1995, 274(23):1846-1851.
- [15] Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: The Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(3):501-509.
- [16] Debette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline [J]. *Neurology*, 2011, 77(5):461-468.
- [17] Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study [J]. *Age Ageing*, 2013, 42(3):338-345.
- [18] Kujawski S, Kujawska A, Gajos M, et al. Cognitive functioning in older people. Results of the first wave of cognition of older people, education, recreational activities, nutrition, comorbidities, functional capacity studies (COPERNICUS) [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:421.
- [19] Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(11):2014-2019.
- [20] Harrison SL, Stephan BC, Siervo M, et al. Is there an association between metabolic syndrome and cognitive function in very old adults? The Newcastle 85 + Study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(4):667-675.
- [21] Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study [J]. *Neurology*, 2004, 62(11):2021-2024.
- [22] Johnson KC, Margolis KL, Espeland MA, et al. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(8):1449-1458.
- [23] Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults [J]. *Neurology*, 2001, 56(1):42-48.
- [24] Mitchell GF. Cerebral small vessel disease: role of aortic stiffness and pulsatile hemodynamics [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(10):2025-2028.
- [25] Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(12):4674-4689.
- [26] Gupta A, Iadecola C. Impaired A β clearance: a potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:115.
- [27] Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia [J]. *Hypertension*, 2013, 62(5):810-817.
- [28] Kao Y, Chou M, Chen C, et al. White matter changes in patients with Alzheimer's disease and associated factors [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2):167.
- [29] Katusic ZS, Austin SA. Endothelial nitric oxide: protector of a healthy mind [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(14):888-894.
- [30] Nippert AR, Biesecker KR, Newman EA. Mechanisms mediating functional hyperemia in the brain [J]. *Neuroscientist*, 2018, 24(1):73-83.
- [31] Calcinaghi N, Wyss MT, Jolivet R, et al. Multimodal imaging in rats reveals impaired neurovascular coupling in sustained hypertension [J]. *Stroke*, 2013, 44(7):1957-1964.
- [32] Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 36(1):6-25.
- [33] Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia [J]. *JAMA*, 2019, 321(6):553.
- [34] Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition [J]. *Neurology*, 2019, 10:1212.
- [35] Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(6):1073-1082.
- [36] Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, et al. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (A β (1-42)) to A β (1-40), and its inhibition enhances brain A β deposition [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(32):8628-8635.
- [37] Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(2):113-130.
- [38] Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study [J]. *Neurology*, 2013, 81(10):888-895.

收稿日期:2019-02-18