

高血压病对认知功能影响的研究进展

姚苗苗 秦虹云 胡承平

(上海市浦东新区精神卫生中心暨同济大学附属精神卫生中心, 上海 200124)

【摘要】 由于人口老龄化、人口结构变化和缺乏疾病矫正治疗等原因, 认知障碍的人数不断增加, 且高血压对认知功能的影响越来越受到重视。在老年人群中, 不同认知域评估和不同随访设计的临床研究结果显示高血压对认知功能影响并不一致, 其作用机制尚不明确。现从流行病学调查结果, 就高血压通过血管紧张素系统、动脉粥样硬化、炎症和氧化应激等方面对脑血管结构、功能改变和血脑屏障障碍方面进行讨论以阐述其对认知功能的可能影响。

【关键词】 高血压; 血管性因素; 认知功能

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.017

Effect of Hypertension on Cognition

YAO Miaomiao, QIN Hongyun, HU Chengping

(Department of Psychiatry, Shanghai Pudong New Area Mental Health Center, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200124, China)

【Abstract】 With the aging of population, the changes of population structure and the lack of effective intervention and treatment, the number of people with cognitive impairment is increasing, and there were increasing researches that hypertension plays a role in the pathogenesis of cognitive impairment. In the elderly, the clinical results of different cognitive domains and follow-up designs had showed that the effect of hypertension on cognition was inconsistent, and its mechanism was not very clear. The purpose of the current review is to discuss the changes of cerebrovascular structure and function and blood-brain barrier dysfunction in terms of epidemiological findings and hypertension through angiotensin system, atherosclerosis, inflammation and oxidative stress, in order to elucidate its possible impact on cognitive function.

【Key words】 Hypertension; Vascular factors; Cognition

痴呆是一种进行性发展和难以逆转的认知功能退化, 常发生于老年人群中。由于人口老龄化、人口结构变化和缺乏疾病矫正治疗, 老年痴呆症逐渐成为一个日益严重的社会问题。但痴呆迄今尚不能治愈, 只能延缓疾病进展, 而最佳干预的时间窗为轻度认知损害时期, 即痴呆前阶段。越来越多的研究发现, 血管性危险因素与认知功能损害有关。在中国, 存活的脑血管病人中约 2/3 的个体会出现不同程度的认知功能障碍^[1]。高血压作为最常见的血管性危险因素, 也是痴呆最重要的人群归因危险因素, 其中半数可达到血管性痴呆的程度^[2]。根据商清^[3]的对照研究发现, 高血压组的认知功能障碍发生率为 57.5%, 远高于对照组的 27.5%。近期的一项临床对照研究显示,

在住院的非痴呆的高血压患者中轻度认知功能障碍发病率为 42.1%^[4]。高血压是一种非常普遍的疾病, 是全球疾病负担和整体健康损失的主要原因^[5]。中国第 5 次全国性的营养调查显示成年人的高血压患病率为 22.8%, 儿童青少年的高血压患病率为 12.4%, 呈现低龄化趋势, 形势严峻^[6-7]。上述情形严重增加痴呆的危险因素, 故关于高血压对认知功能影响的研究已成为热点。然而高血压影响认知功能的作用机制尚不清楚, 现从高血压对脑血管结构、功能改变和血脑屏障障碍方面进行讨论以阐述其对认知功能的可能影响。

1 高血压与认知功能的关系

认知功能是人类大脑皮层高级功能中的重要内

容,一般包括记忆力、执行力、注意力、计算力、定向力、语言表达和应用等多方面内容,对每个人的生活、学习和工作都有重大影响。其中,高血压患者认知功能检查的研究主要集中在整体认知测验或几种认知领域测验的综合测量上,近来越来越多的文献提示高血压可能影响认知功能的特定领域,如执行功能障碍、思维处理速度减慢和记忆缺陷等,与其他类型认知功能障碍存在差异性。有证据显示,与高血压相关的认知功能变化最常见的是处理速度的下降和执行力受损^[8-9]。其中执行功能涉及多个大脑过程,因此是最难评估的认知领域,在跨研究的测量中具有最大的异质性。

对于高血压对认知功能关系的研究进行整理后发现,青少年中高血压与认知功能之间未发现有关联性^[10]。说明高血压和认知潜在的生理机制在年轻的时候可能未发挥作用。还有一种可能是,认知功能的变化与年轻时的高血压有关,而使用的测试未捕捉到认知的变化。较一致的研究显示,中年时期的血压与中、老年时期认知功能的改变有关^[11-14],老年时期血压和老年时期认知的关系尚不清楚。有证据表明高血压水平对认知存在有害影响^[15],或有益影响,或呈 u 型曲线关系^[16],甚至无关联^[17-18]。其中有关联性的大多与整体认知或执行功能的测试有关,可能因为血管危险因素对执行功能的影响更大。而研究结果的不一致性,尤其是在老年人群中的差异,可能系不同认知域评估和研究设计不同造成。如随访的时长和认知变化的速度是如何建模,研究人群的差异特征和不同年龄范围,并对可能混淆高血压-认知关联的共同决定因素调整等。

2 高血压损伤认知功能的机理

高血压可破坏脑血管结构,促进动脉粥样硬化,损害重要的脑血管调节机制等,这些血管变化继而影响脑血管功能,扰乱脑循环的自我调节,增加脑缺血损伤的易感性,尤其是在对缺血缺氧极为敏感的白质区域,破坏皮质和皮质下结构,使大脑各功能区的联系中断以致影响信息传递功能,最终导致认知功能下降。

2.1 高血压对脑血管结构的影响

高血压对机体有害影响的主要靶点之一就是大脑,可造成脑血管结构的改变^[19]。与动物模型一样,高血压导致脑部大、中、小血管的血管壁结构改变^[20],其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统和血管紧张素 II 是血管结构改变的关键决定因素。高血压可促进大脑的颅外动脉和颅内动脉粥样硬化,并加速其进展^[21]。发生动脉粥样硬化后导致管腔狭窄,脑血流量减少,

使脑组织缺血缺氧,引起认知功能的损害。研究^[22]报道显示脉压和脉搏波传导速度增高与语言学习、非语言性记忆、工作记忆和认知测评得分降低有关,而脉压和脉搏波传导速度是动脉粥样硬化的重要指标,因此脑动脉粥样硬化与高血压患者认知功能下降密切相关。而颅内动脉粥样硬化与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 在病理上也有相互作用的关系,研究^[23]显示,动脉狭窄引起的低灌注可减少 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 清除,激活 β 内切蛋白酶参与 β 淀粉样前体蛋白的分解以增加 A β 的产生。反过来, A β 可通过诱导炎症,促进动脉粥样硬化内皮功能障碍和氧化应激反应。高血压还能引起皮质下和基底神经节白质供应的微动脉和小动脉的典型改变,导致脑小血管疾病,后者是腔隙性卒中和脑半球白质损伤的主要原因。

2.2 高血压对脑血管功能的影响

长期高血压对脑血管功能影响深远,并扰乱脑循环的调节,进而影响认知功能。这些假说包括内皮细胞依赖性机制、氧化应激机制和神经血管耦合-自动调节机制。内皮细胞是血管张力的主要决定因素,血管内皮细胞能帮助对抗血栓形成、动脉粥样硬化形成和 A β 累积。高血压破坏内皮细胞的功能,导致内皮细胞调节微血管流动,减少静息下脑血流量导致其抗血栓和动脉粥样硬化作用的能力下降。高血压引起的血管氧化应激状态与内皮细胞依赖性反应和功能性充血的改变有关。高血压通过氧化应激机制,激活大脑毛细血管内皮细胞上糖基化终末产物受体通路,进而导致大脑皮质和海马淀粉样蛋白沉积,引起认知功能下降。在血管紧张素 II 依赖性高血压模型中,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是氧化应激的主要来源^[24]。正常情况下,脑血流量在平均动脉压力范围内保持相对恒定,此脑循环的特性称为自动调整,其依赖于血管的肌源性机制^[25]。高血压使血压与脑血流量的关系,自动调节曲线发生右移,使相同水平的脑灌注在较高水平的血压下才能发生^[26]。这种转变保护大脑循环免受高血压的损害,但如果血压突然或大幅下降,可导致缺血性脑损伤,对脑室周围白质的损害尤其严重。由于这些白质由来自不同动脉区域的终末分支提供,因此最容易发生灌注不足^[27-28]。

2.3 高血压对血脑屏障的影响

血脑屏障,顾名思义是血液与脑之间的保护性结构,能有效阻止某些物质 (大多是有毒的) 由血液进入脑组织,以此保障神经微环境,而高血压的发生对血脑屏障也有深远的影响。慢性高血压与人类血脑屏

障紊乱有关^[29]。在高血压患者中,血脑屏障完整性的丧失也与白质损伤有关^[30],但机制尚未完全阐明。近期的研究显示 AD 患者中血脑屏障的微血管生成和受体表达均有所异常,并且血脑屏障的异常改变也对 AD 造成影响^[31]。因此,血脑屏障功能异常也会对认知功能造成影响。

随着相关研究的深入,对神经血管单元和其他部位的细胞如何在正常状态下相互作用来调节脑血管内稳态和血脑屏障通透性有了更深的了解,脑损伤可降低认知关键脑区之间的连通性、速度和精度,导致心理运动减慢和执行功能障碍。其次,低灌注和神经血管耦合减少可通过剥夺参与氧和葡萄糖能量需求区域而引起脑功能障碍。从长远来看,全脑和海马萎缩也可能进一步降低大脑的处理能力。虽然这些机制都是合理的,但缺乏在整个病程中对机体影响的数据支持,并且高血压如何干扰脑血管并调节不同区域内血流的信号通路仍需进一步探究。

3 降压治疗对认知功能的影响

在过去的几十年里,为了评价不同降压疗法对高血压患者认知功能下降和痴呆的预防作用,人们进行了大量的研究。抗高血压治疗对老年人认知功能的影响已被广泛研究,但结果却存有争议^[32-35]。尽管如此,特别强调,年轻高血压患者的早期认知障碍可通过适当的降压治疗恢复。

之前的一些随机研究表明,各种抗高血压药物对认知功能有预防作用。在欧洲的一项随访研究表明,单用钙通道阻滞剂尼群地平或联合血管紧张素转换酶抑制剂依那普利和/或氢氯噻嗪治疗 60 岁以上的收缩期高血压患者,较安慰剂组相比,痴呆症的发生率更低;并且长期抗高血压治疗的患者患痴呆症的风险降低了 55%^[33]。另一研究结果显示,单用钙通道阻滞剂的受试者,其进展为痴呆的比率显著降低^[34]。

另一些研究结果显示,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂降压治疗可降低认知障碍、痴呆和心血管疾病的发病率。最近的一项关于 RAAS 的综述得出结论,RAAS 抑制剂可通过血脑屏障,抑制海马中 RAAS,后者是认知功能中重要的一个位点,因此在预防认知下降方面具有优势^[35]。此外,越来越多的证据表明血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)具有良好的神经保护作用。Hajjar 等^[36]发现,ARB 的使用与 AD 患者脑内淀粉样蛋白沉积减少有关,可为轻度认知障碍患者提供认知保护。然而有些随机试验并未得到令人信服的结果,可能由于神经心理学评估的浅显或不完全、随访时间短或对照组患者也接受了研究药物以外的活性抗高血压药物。

为了阐明降压治疗对维持认知功能的影响,回顾文献,在大量的荟萃分析和系统综述中,Coca^[37]观察到以下药物的有益效果:钙通道阻滞剂(乐卡地平和尼群地平)、培哚普利和吲达帕胺联合使用替米沙坦。此外,还有评估先前研究结果的其他多元分析,但结果不尽一致。这说明仍需进一步精心设计大规模的随机对照试验来评估抗高血压药物对认知功能的影响。

过去几年,血压变异模式和认知功能障碍之间的相关性也进行了研究。发现异常昼夜血压节律是亚临床脑损伤的潜在指标^[38]。在老年高危人群中的前瞻性研究评估了服用利尿剂、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂或 RAAS 抑制剂患者的血压变异性与认知障碍之间的关系,不同的降压组有不同的血压变异模式,研究者认为血压变异性与认知损害之间的关联不是通过降压药物介导的^[39]。

综上所述,基础研究、临床研究、神经病理学研究和药理学研究在提高高血压对脑血管和认知功能影响的认识方面取得了显著进展,但仍有许多方面存在差异,需进一步扩大样本的随机研究来验证。能否结束痴呆的“三高—低”和防治工作“三无”状况,在预防诸如高血压对认知功能障碍等社会重要疾病方面,迫切需要进行重大努力。

参考文献

- [1] 血管性认知功能损害的专家共识[J]. 中华内科杂志,2007,46(12):1052-1055.
- [2] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2672-2713.
- [3] 商清. 高血压患者脑血管反应性降低与认知功能障碍相关[A]. 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编(下)[C]. 中华医学会, 中华医学学会神经病学分会, 2015:2.
- [4] 徐晓娅, 郭晓聪, 黄琳明, 等. 高血压病患者血管性轻度认知功能障碍的认知损害特点及危险因素分析[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(12):55-57.
- [5] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2224-2260.
- [6] 赵丽云, 于冬梅, 付萍, 等. 2010-2012 年中国 18 岁及以上成人高血压患病率——基于汞柱式和转换电子血压值[J]. *卫生研究*, 2018, 47(1):7-12.
- [7] 马冠生, 赵丽云. 中国居民营养与健康状况监测报告(2010-2013). 中国营养学会研究发展报告研讨会论文集[C]. 2014:6-13.
- [8] Gaşceki D, Kwarciany M, Nyka W, et al. Hypertension, brain damage and cognitive decline[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(6):547-558.
- [9] Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function[J]. *Circulation*, 2014, 129(15):1560-1567.
- [10] 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.
- [11] Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study[J]. *Age Ageing*, 2000, 29(3):243-248.
- [12] Elias PK, Elias MF, Robbins MA, et al. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? [J]. *Hypertension*, 2004, 44(5):631-666.
- [13] 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.
- [14] Yasar S, Ko JY, Nothelle S, et al. Evaluation of the effect of systolic blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e27976.
- [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] 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.
- [17] 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.
- [18] Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia [J]. *Hypertension*, 2013, 62(5):810-817.
- [19] Ritz K, Denswil NP, Stam OC, et al. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2014, 130(16):1407-1414.
- [20] Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging [J]. *Hypertension*, 2008, 51(1):99-104.
- [21] Gupta A, Iadecola C. Impaired A β clearance: a potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:115.
- [22] Back SA, Kroenke CD, Sherman LS, et al. White matter lesions defined by diffusion tensor imaging in older adults [J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(3):465-476.
- [23] Jordan JD, Powers WJ. Cerebral autoregulation and acute ischemic stroke [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(9):946-950.
- [24] 王浩, 杜贯涛, 刘广军, 等. 血脑屏障 RAGE/LRP1 转运体及神经血管单元与阿尔茨海默病关系的研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2015, 5(2):38-45.
- [25] Rosenberg GA. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(7):1139-1151.
- [26] Huisa BN, Caprihan A, Thompson J, et al. Long-term blood-brain barrier permeability changes in Binswanger disease [J]. *Stroke*, 2015, 46(9):2413-2418.
- [27] Gupta N, Simpkins AN, Hitomi E, et al. White matter hyperintensity-associated blood-brain barrier disruption and vascular risk factors [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(2):466-471.
- [28] Hughes TM, Sink KM. Hypertension and its role in cognitive function: current evidence and challenges for the future [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(2):149-157.
- [29] Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(3):24.
- [30] Hajjar I, Hart M, Chen YL, et al. Antihypertensive therapy and cerebral hemodynamics in executive mild cognitive impairment: results of a pilot randomized clinical trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(2):194-201.
- [31] Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18):2046-2052.
- [32] 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.
- [33] Hernandez I, Duron E, Vidal JS, et al. Treatment options and considerations for hypertensive patients to prevent dementia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(10):989-1000.
- [34] Lovell MA, Abner E, Kryscio R, et al. Calcium channel blockers, progression to dementia, and effects on amyloid beta peptide production [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:787805.
- [35] Yagi S, Akaike M, Ise T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system has a pivotal role in cognitive impairment [J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(9):753-758.
- [36] Hajjar I, Rodgers K. Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(4):417-425.
- [37] Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(9):1045-1054.
- [38] Komori T, Eguchi K, Saito T, et al. Riser blood pressure pattern is associated with mild cognitive impairment in heart failure patients [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(2):194-201.
- [39] Wijsman LW, de Craen AJ, Muller M, et al. Blood pressure lowering medication, visit-to-visit blood pressure variability, and cognitive function in old age [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(3):311-318.

收稿日期: 2019-08-24

欢迎投稿 • 欢迎订阅