

引用本文:柳君楠,张宏亮,林欣,等.高血压致认知功能障碍机制进展[J].安徽医药,2023,27(6):1065-1068.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.002.



◇ 综述 ◇

高血压致认知功能障碍机制进展

柳君楠¹,张宏亮²,林欣²,白锋^{1,2}

作者单位:¹兰州大学第二临床医学院,甘肃 兰州 730030;

²兰州大学第二医院心内科,甘肃 兰州 730030

通信作者:白锋,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为冠心病、心律失常和先天性心脏病的介入治疗,

Email:baifeng@medmail.com.cn

摘要: 随着社会、经济和医学的发展,人们的寿命得以延长,与老龄化相关的巨大挑战是脑血管病及认知功能损害两大疾病明显增多,给病人、家庭和社会带来负担。高血压是认知障碍的重要影响因素之一,高血压通过损害脑微循环的结构和功能完整性,破坏血脑屏障,引发神经炎症影响认知功能,以及长期高血压引起的脑小血管病包括白质高信号、腔隙性梗死和微出血,也会导致认知能力下降。目前多项研究表明适当的降压治疗在一定程度上能预防或延缓高血压病人的认知功能障碍。

关键词: 高血压; 血管性认知功能障碍; 脑白质病变; 血压变异性; 炎症因子

Advances in understanding the mechanisms of cognitive dysfunction caused by hypertension

LIU Junnan¹,ZHANG Hongliang²,LIN Xin²,BAI Feng^{1,2}

Author Affiliations:¹The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China;²Department of Cardiology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract: With developments in society, economy and medicine, people are living longer and aging is becoming an increasingly important issue worldwide. The subsequent huge challenge related to aging is the significant increase in the incidence and prevalence of two major diseases, cerebrovascular disease and cognitive impairment, which bring a burden to patients, families and society. Hypertension is an important influencing factor of cognitive impairment. Hypertension affects cognitive function by impairing the structural and functional integrity of cerebral microcirculation, damaging the blood-brain barrier and triggering neuroinflammation, as well as long-term hypertension-induced cerebral small vessel disease, including white matter hypersignal, lacunar infarction and microhemorrhage, which also leads to cognitive decline. Many studies have shown that appropriate antihypertensive treatment can prevent or delay cognitive dysfunction in hypertensive patients to a certain extent.

Key words: Hypertension; Vascular cognitive dysfunction; Cerebral white matter lesions; Blood pressure variability; Inflammatory factors

近年来,全球人口数量的增加和人口老龄化的趋势使得认知功能障碍患病率迅速增长。认知功能障碍是指记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面中的一项或多项受损,并影响个体的日常生活或社会能力。据估计,2010年全球痴呆症病人(约)有3 560万,预计每20年几乎翻一番,全球痴呆症病人到2030年(约)为6 570万,到2050年为1.154亿。迄今为止,尚无经证实的干预措施可预防延迟痴呆的发生^[1-2]。脑血管疾病(CVD)是认知障碍的主要原因之一^[3]。高血压是最常见的脑血管性认知功能障碍的危险因素,显著地增加老年人血管性认知障碍(VCI)的风险以及加剧阿尔茨海默病(AD)的发展^[4]。同样,高血压是脑血管损伤最有力的可改变危险因素,过去几十年中卒中死亡率的显著降低归功于高血压的治疗^[5]。

高血压对老年人认知功能障碍的影响是多方

面的^[6]。首先,高血压本身就是一种衰老性疾病,衰老可以导致细胞应激恢复能力受损,进一步加剧由高血压引起的血流动力学异常和氧化应激引起的细胞和分子损伤;其次,高血压与脑血流和微血管压力的调节的多种稳态机制的普遍损害有关。氧化应激、内皮功能障碍、炎症过程和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障碍是血管老化 and 高血压引起的血管功能障碍和终末器官损伤的常见机制。我们将从以下多个方面阐述高血压对认知功能障碍的影响。

1 高血压对认知功能影响机制

1.1 高血压对脑血管的影响

1.1.1 脑血管的自身调节及脑白质病变的形成 脑循环正常情况下的灌注压为80~100 mmHg,当平均动脉压在60~140 mmHg之间变化时,脑血管可以通过自动调节机制维持相对稳定的脑血流,这种机

制是脑血管的生理机制。高血压使血压和脑血流量的自动调节曲线右移,在较高的血压水平下发生相同水平的脑灌注^[7]。这是大脑防止颅内循环因高血压而受损的代偿保护机制,但会导致相同血流下大脑的血流量减少。一旦高血压病人的血压下降,会造成缺血性脑损伤,而大脑的白质由来自不同动脉区域的终末分支提供,是最容易出现低灌注和损伤的区域^[8]。

流行病学数据也证实,高血压是脑白质病变(WML)发展的主要危险因素^[9]。部分WML病人会出现神经功能缺损相关的症状,当疾病进展到相应阶段时会出现认知功能障碍。有研究示,WML可以使得脑卒中风险增加三倍,痴呆风险增加两倍^[10]。

1.1.2 神经血管耦合受损 高血压可以通过血管紧张素Ⅱ还原型辅酶Ⅱ氧化酶2(NOX2)的机制激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,这种超氧化物的产生使得内皮细胞功能障碍、大脑皮质和海马中的 β -淀粉样蛋白(A β)沉积,从而导致认知能力下降^[11]。

神经血管耦合是一种关键的体内平衡机制,可确保及时调整脑血流量,给活跃的大脑区域提供足够的能量和氧气^[12]。当代谢需求增加时,大脑某些区域的脑血流量增加,从而保证了活动区充足的氧气和葡萄糖等营养物质的供应和有害代谢物的清除。高血压可引起神经血管耦合反应严重受损,部分原因是NADPH氧化酶衍生的活性氧产生增加,从而导致神经血管单元中内皮一氧化氮的生物利用度降低。高水平的血管紧张素Ⅱ可能通过增加活性氧的产生而导致神经血管解偶联,使得氧气和代谢底物的供需严重不匹配,加剧认知能力下降^[13]。

1.1.3 脑动脉粥样硬化的形成与A β 的沉积 AD病人通常表现出血管损伤合并A β 沉积的神经病理学特征。A β 可沉积于白质和海马并聚集形成不溶性斑块状沉积物,导致脑细胞凋亡,引起认知功能障碍^[14]。

高血压通过损害血管内皮细胞功能,促进血管平滑肌增生使管腔内径减小,血管顺应性降低和内皮损伤,促进颅外和颅内动脉粥样硬化病变。动脉粥样硬化导致管腔狭窄,脑血流量减少,脑组织缺血缺氧,认知功能受损。动脉狭窄引起的低灌注可降低A β 的清除率,加速淀粉样前体蛋白裂解为A β ,增加A β 的产生。而大量沉积的A β 介导炎症反应、内皮功能障碍、氧化应激等过程会加速动脉粥样硬化的发生^[15]。高血压还可以通过升高血清中的皮质醇来降低A β 清除或促进A β 降解为A β 42,增加A β 沉积^[16]。

1.1.4 脑微出血与脑血管稀疏 脑微出血的患病率也与高血压暴露的持续时间相关,并且在65岁以

上的个体中超过50%,高血压通过诱导氧化应激和激活基质金属蛋白酶(MMP)促进脑微出血的发展,促使血管壁中细胞外基质的分解从而导致病人的认知能力下降^[17]。高血压还会使得脑微血管稀疏,从而导致脑血流量减少,影响营养和氧气的输送以及神经信号产生的废物的去除,进一步加剧认知障碍^[18]。

1.2 高血压对血脑屏障的影响 高血压与血脑屏障紊乱有关,导致高血压引起的进行性BBB破坏的机制可能是多方面的,涉及神经血管单元结构、细胞和分子缺陷^[19]。研究显示,AD病人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。因此,血脑屏障功能异常也会对认知功能造成影响。

高血压引起的微血管损伤包括氧化应激增加导致的内皮细胞的相关结构损伤、细胞外基质的变化和周细胞损伤,氧化应激介导的脑微血管内皮细胞变化在BBB破坏中起着关键作用^[20]。目前也有研究显示高血压病人的小动脉和小静脉中内皮血管紧张素Ⅱ受体的激活以及血管周围巨噬细胞的激活也参与了BBB破坏^[21],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Ⅱ1型受体结合,使NOX2活化,进而催化产生活性氧自由基,致血管发生重塑。

其他加剧高血压引起的BBB破坏的潜在机制包括细胞应激恢复能力受损、线粒体功能障碍、炎症增加(包括先天免疫系统成分的上调)、氧化增加、神经血管单元老化以及循环胰岛素样生长因子1缺乏^[22]。BBB破坏可导致神经炎症、突触连接丧失和突触功能受损。神经炎症可能促进神经元凋亡,损害突触可塑性并导致突触连接丧失,加剧AD病理和认知能力下降^[23]。

1.3 炎症因子对认知功能的影响 高血压通过多种因素使得脑内A β 沉积。沉积的A β 可以刺激小胶质细胞的吞噬作用,诱导和促进C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等炎症因子的释放,这些炎症因子也可以刺激A β 的产生。A β 和炎症因子在大脑中形成了一个闭环,两者相互促进,促使神经元变性和死亡,导致病人认知功能障碍^[24]。CRP可促进血管平滑肌细胞增殖,减少一氧化氮产生,引起血管内皮功能障碍,诱发CSVD,引起认知障碍^[25]。

IL-1 β 可通过血脑屏障,外周血IL-1 β 被动转运至中枢神经系统,影响各种神经递质的合成代谢,并且对脑内星形胶质细胞和神经元的增殖有很强的促进作用,通过自分泌或旁分泌的方式刺激其他炎症因子和递质产生^[26]。IL-6和IL-10参与外周和中枢神经系统的复杂免疫调节反应,会导致神经递质传递、细胞凋亡速度、脱髓鞘、血栓形成风险和血

管内皮损伤,通过突触变性和神经元坏死进一步加速认知功能下降^[27]。TNF- α 主要被A β 细胞激活,TNF- α 水平的增加与CVD的病理学有关,CVD病人血清TNF- α 水平明显高于普通老年人^[28]。但也有学者得出相反的结果^[29]。

1.4 高血压病人血压变异性与认知功能障碍 高血压病人的血压变异性也与认知障碍有关。血压变异性反映人体血压波动幅度,对心脑血管神经活动的客观评价具有重要价值^[30-31]。血压变异性与痴呆风险也可能存在正相关,血压变异系数增加一个标准差,痴呆风险增加10%,血压变异系数的增加是痴呆的独立危险因素^[32-33]。

Gottesman等^[34]对13 476例46~64岁的高血压病人进行了20年的随访研究,发现收缩压的显著升高与晚年认知能力下降有关。近期前瞻性研究也发现,与中晚期正常血压相比,中晚期持续性高血压和中年高血压和晚期低血压模式与高血压继发性痴呆风险增加有关^[1]。一项涉及7 924 168人,纳入20项队列研究表明,较高的收缩压变异性与痴呆风险存在正相关^[32],但是脉压变异性与其无关^[35]。过高或过低的血压都会导致执行功能受损^[36]。

2 认知功能障碍对血压的影响

目前大多数研究都证实了高血压对认知功能障碍的影响,但对于不同认知障碍病人的血压水平知之甚少。在帕金森病(PDD)和路易体痴呆病(lewy body disease, LBD)的病人中,血压的调节中枢经常被破坏,有说法认为这两种疾病对血压的调节和调控有着一定的影响^[37]。也有研究显示,LBD病人的收缩压低于AD病人^[38]。近期的一项研究也表明对于80岁以上的病人,各种痴呆症病人的血压没有差异,但80岁以下的PDD/LBD病人的收缩压低于AD病人。此外,主观认知衰退病人的血压高于所有其他诊断组^[39]。这表明了不同的认知功能障碍疾病可能会对血压有不同程度的影响。

3 抗高血压治疗与认知功能障碍

高血压的有效控制可以延迟和预防VCI和痴呆以及AD发病的概率,但是预防痴呆的最佳血压目标是一个有争议的话题^[34,40-41]。Syst-Eur和HYVET研究在内的众多临床试验表明,包括血管紧张素转换酶抑制剂在内的抗高血压疗法不仅能有效预防主要脑血管事件,还能降低其发生率,延缓认知能力下降的进程^[41]。一项包含12项随机对照试验、92 135例参与者的荟萃分析表明,使用抗高血压药物降低血压与降低患痴呆症或认知障碍的风险有关^[42]。但高血压与神经认知综合征的关联通过慢性脑微血管病理改变介导,在病因和临床后果之间存在较长的时间滞后。因此,需要延长观察性研究的随访期来评估抗高血压治疗对神经认知结果的影响。

值得争议的是在SPRINT-MIND研究中,9 361例病人被随机分配到收缩压目标小于120 mmHg(强化治疗组)或小于140 mmHg(标准治疗组),经过5.5年的随访,显示出强化抗高血压治疗可以显著降低轻度认知障碍(MCI)的发生率,但不会显著降低痴呆症的风险^[19]。MCI的结果可以用血压升高会增加晚年认知能力下降的风险这一事实来解释,但是在晚年,当病人已经有MCI或痴呆症时,稍微升高的血压可以补偿随着年龄增长而发生的预期脑灌注不足,这些发现表明了老年高血压病人过度治疗存在的潜在风险,并强调个性化血压管理对预防认知障碍的重要性。

总之,高血压会损害老化脑微循环的结构完整性、网络结构和功能,促进微血管稀疏、神经血管功能障碍、血脑屏障破坏、脑微出血的发生、腔隙性梗死和白质损伤,所有这些都会加剧认知能力下降。治疗高血压病人的临床医生需要意识到高血压可以增加认知功能障碍的风险。鉴于全球许多国家老龄化人口中高血压的高患病率,适当的血压控制可以降低认知障碍的发生率,对个人、家庭以及社会层面,都有着重要的意义。

参考文献

- [1] WALKER KA, SHARRETT AR, WU A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia [J]. JAMA, 2019, 322(6): 535-545.
- [2] PRINCE M, BRYCE R, ALBANESE E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis [J]. Alzheimers Dement, 2013, 9(1): 63-75.e62.
- [3] UNGVARI Z, TOTTH P, TARANTINI S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health [J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(10): 639-654.
- [4] ISMAIL Z, BLACK SE, CAMICOLI R, et al. Recommendations of the 5th canadian consensus conference on the diagnosis and treatment of dementia [J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(8): 1182-1195.
- [5] HESTAD K, ENGEDAL K, SCHIRMER H, et al. The effect of blood pressure on cognitive performance. An 8-year follow-up of the tromsø study, comprising people aged 45-74 years [J]. Front Psychol, 2020, 11: 607.
- [6] MILLS KT, STEFANESCU A, HE J. The global epidemiology of hypertension [J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(4): 223-237.
- [7] JIMÉNEZ-BALADO J, RIBA-LLENA I, ABRIL O, et al. Cognitive impact of cerebral small vessel disease changes in patients with hypertension [J]. Hypertension, 2019, 73(2): 342-349.
- [8] KAO YH, CHOU MC, CHEN CH, et al. White matter changes in patients with alzheimer's disease and associated factors [J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 167.
- [9] NASRALLAH IM, PAJEWSKI NM, AUCHUS AP, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions [J]. JAMA, 2019, 322(6): 524-534.
- [10] ALBER J, ALLADI S, BAE HJ, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (vecid): Knowledge gaps and opportunities [J]. Alzheimers Dement (N Y), 2019, 5: 107-117.

- [11] SHIH YH, WU SY, YU M, et al. Hypertension accelerates alzheimer's disease-related pathologies in pigs and 3xtg mice [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:73.
- [12] IADECOLA C, GOTTESMAN RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1025-1044.
- [13] WIEDENHOEFT T, TARANTINI S, NYÚL-TÓTH Á, et al. Fusogenic liposomes effectively deliver resveratrol to the cerebral microcirculation and improve endothelium-dependent neurovascular coupling responses in aged mice [J]. *Geroscience*, 2019, 41(6): 711-725.
- [14] HAMPEL H, HARDY J, BLENNOW K, et al. The amyloid- β pathway in alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 5481-5503.
- [15] CLARK LR, KOSCIK RL, ALLISON SL, et al. Hypertension and obesity moderate the relationship between β -amyloid and cognitive decline in midlife [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3): 418-428.
- [16] NOTARIANNI E. Cortisol: mediator of association between alzheimer's disease and diabetes mellitus? [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 81: 129-137.
- [17] UNGVARI Z, TARANTINI S, KISS T, et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 555-565.
- [18] PETREA RE, O'DONNELL A, BEISER AS, et al. Mid to late life hypertension trends and cerebral small vessel disease in the framingham heart study [J]. *Hypertension*, 2020, 76(3): 707-714.
- [19] WILLIAMSON JD, PAJEWSKI NM, AUCHUS AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(6): 553-561.
- [20] ZUO M, GAN C, LIU T, et al. Physical predictors of cognitive function in individuals with hypertension: evidence from the charls baseline survey [J]. *West J Nurs Res*, 2019, 41(4): 592-614.
- [21] SANTISTEBAN MM, AHN SJ, LANE D, et al. Endothelium-macrophage crosstalk mediates blood-brain barrier dysfunction in hypertension [J]. *Hypertension*, 2020, 76(3): 795-807.
- [22] KISS T, NYÚL-TÓTH Á, BALASUBRAMANIAN P, et al. Single-cell ma sequencing identifies senescent cerebrovascular endothelial cells in the aged mouse brain [J]. *Geroscience*, 2020, 42(2): 429-444.
- [23] KERKHOFS D, VAN HAGEN BT, MILANOVA IV, et al. Pharmacological depletion of microglia and perivascular macrophages prevents vascular cognitive impairment in ang ii-induced hypertension [J]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9512-9527.
- [24] GABIN JM, TAMBS K, SALTVEDT I, et al. Association between blood pressure and alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the hunt study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 37.
- [25] LOW A, MAK E, ROWE JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53: 100916. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100916.
- [26] DING HG, DENG YY, YANG RQ, et al. Hypercapnia induces il-1 β overproduction via activation of nlrp3 inflammasome: Implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 4.
- [27] JIANG NM, COWAN M, MOONAH SN, et al. The impact of systemic inflammation on neurodevelopment [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(9): 794-804.
- [28] CESTARI JA, FABRI GM, KALIL J, et al. Oral infections and cytokine levels in patients with alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(4): 1479-1485.
- [29] WISEMAN SJ, DOUBAL FN, CHAPPELL FM, et al. Plasma biomarkers of inflammation, endothelial function and hemostasis in cerebral small vessel disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40(3-4): 157-164.
- [30] UCHMANOWICZ B, CHUDIAK A, UCHMANOWICZ I, et al. Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 2425-2441.
- [31] 税全, 李毅, 郭勇. H型高血压病人心率变异性与临床特征分析 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(1): 99-102.
- [32] CHIU TJ, YEH JT, HUANG CJ, et al. Blood pressure variability and cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(8): 1463-1482.
- [33] DE HEUS RAA, OLDE RIKKERT MGM, TULLY PJ, et al. Blood pressure variability and progression of clinical alzheimer disease [J]. *Hypertension*, 2019, 74(5): 1172-1180.
- [34] 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): 1218-1227.
- [35] ROUCH L, CESTAC P, SALLERIN B, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is associated with cognitive decline and incident dementia: The s. Ages cohort [J]. *Hypertension*, 2020, 76(4): 1280-1288.
- [36] MAHINRAD S, KURIAN S, GARNER CR, et al. Cumulative blood pressure exposure during young adulthood and mobility and cognitive function in midlife [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): 712-724.
- [37] UDOW SJ, ROBERTSON AD, MACINTOSH BJ, et al. 'Under pressure': Is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in α -synucleinopathies? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(12): 1311-1321.
- [38] CHAN PC, WEI CY, HUNG GU, et al. Reduced vascular risk factors in parkinson's disease dementia and dementia with lewy bodies compared to alzheimer's disease [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(3): e00916. DOI: 10.1002/brb3.916.
- [39] HESTAD K, ENGEDAL K, HORNDALSVEEN P, et al. Blood pressure in different dementia disorders, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 257. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00257.
- [40] PETERS R, YASAR S, ANDERSON CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis [J]. *Neurology*, 2020, 94(3): e267-e281. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008732.
- [41] HUGHES D, JUDGE C, MURPHY R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2020, 323(19): 1934-1944.
- [42] DE MENEZES ST, GIATTI L, BRANT LCC, et al. Hypertension, prehypertension, and hypertension control: association with decline in cognitive performance in the ELSA-brasil cohort [J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 672-681.

(收稿日期: 2021-12-01, 修回日期: 2022-01-30)