

· 综述 ·

# 老年高血压伴 2 型糖尿病患者与认知功能障碍 关联的研究进展

何晓乐<sup>1</sup>, 王晓明<sup>1</sup>, 王宁<sup>1</sup>, 金凤钟<sup>1</sup>, 孙雅钰<sup>1</sup>, 刘军<sup>2,3</sup>

1. 空军军医大学西京医院全科医学科, 陕西 西安 710032; 2. 西安交通大学第二附属医院骨科, 陕西 西安 710000;  
3. 中国人民解放军联勤保障部队 940 医院 (原兰州总医院) 全军骨科中心, 甘肃 兰州 730050

**摘要:** 高血压和糖尿病均被认为是导致老年人认知功能减退的重要危险因素, 加速老年人群的认知功能障碍进展, 最终严重影响老年人的生活能力和生活质量, 加重社会及家庭负担。由于高血压及其导致的脑卒中、高血糖、低血糖及胰岛素的改变是血管性痴呆及阿尔茨海默病的重要发病机理, 本文就老年高血压伴 2 型糖尿病与认知功能障碍相关性的国内外相关研究进行综述。

**关键词:** 老年人群; 认知功能障碍; 高血压病; 2 型糖尿病; 痴呆

**中图分类号:** R 544.1 R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)08-1123-05

随着全球人口老龄化进程的加剧, 高龄老人比重越来越大, 增速越来越快, 世界卫生组织倡议全世界应更加重视老年人的健康问题。有研究表明, 目前我国成年人高血压患病率达 30.8%, 患病总人数已超过 3.30 亿, 60 岁以上人群高血压患病率高达 59.6%<sup>[1]</sup>。2013 年国际糖尿病联盟 (IDF) 的最新统计显示, 全球在 20~79 岁成人中糖尿病发病率高达 8.32%, 患者总人数为 3.91 亿。2013 年的一项研究报告指出, 死于与糖尿病相关疾病的老年人数量占当年全球所有死亡人数的 8.51%。有研究显示, 高血压和糖尿病均为认知功能减退的危险因素, 可直接或间接导致老年人认知功能障碍, 最终降低其生活质量、增加死亡率<sup>[2]</sup>。研究发现在老年人认知功能障碍的发生和发展中, 由于高血压及导致的脑卒中、高血糖、低血糖及胰岛素的改变是血管性痴呆及阿尔茨海默病的重要发病机理, 本文就老年高血压伴 2 型糖尿病与认知功能障碍相关性的国内外相关研究进展进行总结, 为临床医护人员提供诊治参考。

## 1 认知功能障碍分类及主要影响因素

个体在认知方面发生某个或多个认知域的功能不清, 称之为认知功能障碍, 泛指因各种因素导致的不同程度的认知功能损害, 其程度大致分为轻度认知功能障碍 (MCI) 到痴呆状态<sup>[3]</sup>。目前, 国内外普遍将认知功能障碍分为以下几个类别: (1) MCI 为是认知功能障碍最开始的阶段, 属于正常老化与轻度痴呆之间的过渡状态。具体指老年人群出现轻度的记忆或认知功能障碍, 但具有较为正常的生活能力, 临床分级并未达到痴呆水准<sup>[4]</sup>。(2) 血管性认知障碍 (VCI) 为老年轻度认知障碍到痴呆中间阶段的一大类综合征<sup>[5]</sup>。具体表现为多

种脑血管危险因素 (高血压、糖尿病或高血压伴有糖尿病等) 以及显著或非显著的脑部血管疾病所导致的认知问题。记忆力保持基本正常水平, 但可出现抑郁、过度焦虑、情绪失控或淡漠等问题。基于 2006 年 3 月举行的加拿大第 3 次痴呆的诊治与治疗共识会议 (CCCDTD) 建议, 加拿大健康与老化研究协会专家 (CSHA) 指出: 因 MCI 可单独或与阿尔茨海默病 (AD) 合并出现, 因而对 MCI 临床亚型的过程必须进行严密监测, 根据监测结果, 采取健康的生活方式和治疗血管性危险因素<sup>[6]</sup>。

老年人群认知功能障碍发病率逐年升高, 其重要影响因素如下。(1) 人口学因素: 主要涵盖种族、性别差异、年龄等。(2) 痴呆遗传学因素: 主要包括 Tau 蛋白、载脂蛋白 E 基因、早老素基因/早老蛋白-1 (PS1)、PS-2、Notch 受体-3 及 Notch 配体等<sup>[7]</sup>。(3) 生活方式: 非均衡膳食、吸烟、酗酒、作息规律紊乱、缺乏锻炼及社交逃避等。(4) 个人史: 包括教育水平低下、颅脑创伤史、精神类疾患、居住方式及绝经史等。(5) 心理学因素: 主要包括过度焦虑、慢性疼痛导致的抑郁, 工作及生活高压等。(6) 血管性危险因素: 高血压长期控制不良, 血糖水平高居不下, 脑卒中、高同型半胱氨酸及短暂性大脑缺血性发作 (TCIA) 等。日本在 2014 年的高血压诊治指南中增加了痴呆章节, 其中对中老年高血压这一痴呆疾病的危险因素做了详细阐述。

上述影响老年认知功能障碍的因素中, 血管性因素日益受到临床工作者的重视。血管性因素主要包括 (1) 长期控制欠佳的高血压: 高血压本身作为脑卒中的独立高危因素, 当长时间不稳定时, 可导致小动脉及微小血管的内皮细胞损伤, 血管壁受到破坏后, 因血管壁弹性欠佳诱使血管阻力增加。高

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2020.08.030

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81371983); 全军后勤科研计划面上项目 (CWH17J009); 全军医学科技青年培育计划 (19QNP047); 甘肃省青年科技基金 (1606RJYA300); 甘肃省卫生行业科研计划项目 (GSWSKY2018-21); 兰州市人才创新创业项目 (2019-RC-65); 陕西省自然科学基金 (2020JM-339)

**通讯作者:** 刘军, E-mail: tutuheht@126.com

血压可能为认知功能损害及痴呆风险的独立因素,这一作用与痴呆类型无关。(2)高血糖:血糖持续增高已成为 VCI 明确的危险因素,其主要通过各管径的血管病变、血糖水平异常对脑组织的毒性作用、胰岛素抵抗所引起的脑局部发生特定病理改变影响认知功能。Jiménez-Balado 等<sup>[8]</sup> 研究报道,1 型糖尿病患者的额叶、颞叶皮层和皮质下灰质内的灰质体积或密度发生选择性缺陷,使用弥散张量成像对长期 1 型糖尿病的成人患者进行的研究已经证实脑白质的局部病变和后脑区域的自主神经病变。(3)高脂血症:血清胆固醇为此类患者发生认知功能障碍的关键组成。其水平的过高不仅诱使脑部各级血管功能损伤,加速动脉粥样硬化,同时可直接影响神经细胞淀粉样前体蛋白代谢,促使老年人群的脑部代谢受损,导致与认知相关的脑部神经元变性。(4)高同型半胱氨酸血症:同型半胱氨酸表达显著增高与卒中及 AD 相关,目前被国内外学者认为是导致认知功能障碍的独立危险因素。Alpérovitch 等<sup>[9]</sup> 学者发现高同型半胱氨酸患者可发生无症状性脑梗死、脑白质变性,最终引起认知功能障碍。(5)心脏病和房颤:为潜在的危险因素,心律紊乱往往通过血流改变引起脑部供血问题,伴有房颤的患者凝血功能失常,其远期出现的微栓子和脑梗死密切相关。(6)颈动脉粥样硬化:Laouafa 等<sup>[10]</sup> 研究表明患者发生颈动脉粥样硬化后,颈动脉内中膜厚度和远期认知功能障碍呈相关性。(7)脑血管疾患:患者本身的多种脑血管疾病可加速低灌注、脑萎缩、脑皮质和白质缺血,影响执行能力、行为记忆及思考能力,导致痴呆前轻度认知功能衰退<sup>[11-12]</sup>。

## 2 高血压及 2 型糖尿病对认知功能障碍影响

王金环等<sup>[13]</sup> 研究显示,高血压合并 2 型糖尿病患者中简易智力状态检查 (MMSE) 评分明显低于单纯高血压组患者,高血压合并高脂血症、糖尿病组患者的 MMSE 评分低于单纯高血压组患者,研究结果表明合并 2 型糖尿病的老年高血压患者认知功能明显受损。

美国学者 Lewis 等<sup>[14]</sup> 对人类和动物模型的脑成像进行研究,发现脑血流量减少可影响学习和记忆所需的蛋白质成分合成,最终可能导致大脑神经损伤和神经细胞死亡。此项研究结果揭示脑血管功能障碍可能早一步发生,并促进认知能力的下降与神经退行性改变的发展。全基因组关联方面的研究证实,Apo Eε4 等位基因携带者更易患高血压和冠心病,提示 Apo Eε4 与心血管病和 AD 的发生发展密切相关<sup>[15-16]</sup>。陆军军医大学大坪医院周华东团队的研究表明,伴有血管危险因素者的 AD 发病风险较高,控制血管危险因素可改善 MCI 向 AD 进展<sup>[17]</sup>。

既往研究表明高血压可造成大脑各动脉管壁变厚、脆化,动脉管腔细窄,继而导致脑血流量减少,脑能量代谢的异常水平升高<sup>[18]</sup>。随着高血压病程的不断进展,大脑皮质下动脉壁出现玻璃样变,管腔进一步狭窄,诱使皮质下白质发生低灌注现象,脑能量代谢过程发生障碍,出现葡萄糖的利用率降低、局部蛋白质合成异常,神经递质紊乱和胆碱能受体缺失,促使脑白质和海马区神经元损伤,最终导致认知功能障碍。Liu 等<sup>[19]</sup> 研究表明,2 型糖尿病患者血浆高黏滞性与其认知功能

的下降呈正相关性。当患者发生糖尿病时,长期的高血糖状态可使血管内皮功能和血小板凝集功能障碍,而出现腔隙性脑梗死和脑血栓等并发症,导致患者发生认知能力下降。2 型糖尿病可导致脑屏障完整性受损、脑血流量和脑血管表面积减少,减少神经组织所需的营养物质供给能力,同时糖代谢水平的改变可导致心血管自主神经系统功能紊乱。而血压变异性 (BPV) 则是反映心血管自主神经对血流动力学影响的典型指标之一。目前国内外有部分学者开展对单纯高血压患者及 2 型糖尿病患者认知功能方面的研究,但糖尿病合并高血压的血压变异性对认知功能影响的研究涉及较少。

2.1 高血压对血管性认知功能障碍的影响 高血压引起的老年脑功能损害的状况,即从 MCI 到痴呆的序贯性改变逐渐成为目前学者的研究热点<sup>[20]</sup>。结果提示,老年人群长期血压控制不良是老年认知功能障碍及痴呆的独立危险因素。血压控制不佳对认知功能的影响在各个年龄范畴内均存在,但血压对认知功能障碍的影响程度和不同的年龄阶段存在一定相关性<sup>[21]</sup>。(1)收缩压:较为权威的研究包括, Akinyemi 等<sup>[22]</sup> 的大样本纵向研究证实,若在中年阶段收缩压升高问题较为突出,则步入老年后认知功能障碍的比例可明显增高。(2)舒张压:Saikrishna 等<sup>[23]</sup> 对当地 2 110 名 65 岁以上老年人进行了一项高血压基线与认知功能障碍的研究,研究结果表明高龄老人收缩期临界高血压可能对认知功能障碍的发生发展具有一定保护作用,但舒张期高血压却可能是导致老年人认知功能障碍的重要危险因素。(3)脉压:即收缩压和舒张压的差值。Gheibi 等<sup>[24]</sup> 研究表明,脉压为脑卒中等心血管疾病的独立预测因子,脉压的增大与老年人记忆力减退及注意力不集中密切相关,9 年的随访研究发现,70~75 岁的非痴呆老年人群中,脉压 $\geq 71$  mm Hg 时,老年人群言语学习能力受损,而在 76~80 岁的非痴呆老年人群中,脉压 $\geq 84$  mm Hg 时,老年人群执行能力明显下降。(4)血压变异性:动态血压节律的改变与老年人群的痴呆状态明显相关。Yoshimoto 等<sup>[25]</sup> 对 6 506 名 65 岁以上老年人进行一项随访 8 年的队列研究,结果表明在随访期间的血压变异性与痴呆事件风险增加存在正相关性。(5)降压水平及药物的影响:根据《国际高血压学会 2019 国际高血压实践指南》意见,老年高血压患者最佳的目标血压应控制在 140/90 mm Hg,幅度过大的降压可能同样促进老年认知功能障碍的发生。Buđdak 等<sup>[26]</sup> 进行的 15 年纵向研究表明,当血压控制在临界之下时,<75 周岁的老年人群中发生认知损害的比例每年降低 8%,这一比例在 $\geq 75$  周岁人群中为 4%。对于已有认知功能损害的高血压患者,国际高血压学会不推荐持续使用 $\alpha 1$  受体阻滞剂和 $\beta$  受体阻滞剂。Foulquier 等<sup>[27]</sup> 学者认为,没有明确的证据显示使用钙拮抗剂增加或减少老年高血压患者认知障碍或痴呆风险。Diaz-Otero 等<sup>[28]</sup> 系统评价显示没有得出充分并有说服力的证据表明降压治疗和认知功能的正或负相关性。

2.2 2 型糖尿病对血管性认知功能障碍的影响 Dkhal 等<sup>[29]</sup> 研究表明,2 型糖尿病患者的认知功能障碍发生率显著高于非糖尿病患者。糖尿病是认知功能减退的重要危险因素,2 型糖尿病可通过血糖过高、过低以及胰岛素分泌水平的变化促使

老年患者认知功能发生改变。当糖尿病出现慢性血糖升高现象时,可通过下列两种途径影响患者认知功能:一方面可在毒性作用下使脑微血管数目减少,血管基底膜增厚,进而在血脑屏障结构和功能改变下影响脑组织必需营养物质的运转,导致灌注压降低和血流不畅,发生缺血缺氧性脑损害,最终损害认知功能。另一方面,血糖过高可引起线粒体功能障碍,使线粒体释放细胞色素 C 能力增加,细胞质中细胞色素 C 含量的升高可进一步激活相关凋亡蛋白而引起大脑神经细胞凋亡<sup>[30]</sup>。众所周知,葡萄糖是大脑能量的主要来源,海马等部分脑区对血糖的浓度变化极其敏感。国内外诸多研究认为血糖过低是导致患者发生认知功能损伤的重要起始因素。研究显示患者在持续严重的低血糖之后发生显著的认知功能损伤,并可扩散影响到大脑多个部位,包括海马在内的基底神经节、颞区中部等区域<sup>[31]</sup>。在糖尿病发生发展过程中,胰岛素分泌相对或绝对不足是其本质原因。现有研究已发现在下丘脑、海马、嗅球等认知功能密切相关的皮层中胰岛素受体蛋白表达丰富<sup>[32]</sup>,如被破坏则造成严重的学习能力和记忆功能障碍。

长期糖尿病可通过升高血压及导致血压变异性升高对认知功能产生影响,其作用机制如下。(1)糖尿病患者可导致自主神经功能异常:糖尿病导致交感神经和迷走神经功能紊乱,主要表现为交感神经兴奋性在夜间时候相对较高,构型比例减少。胰岛素通过血脑屏障后与室旁核和弓状核的胰岛素受体结合,在向交感神经核发送兴奋性信号的同时,发挥抑制迷走神经的作用。自主神经功能紊乱往往加重糖尿病患者血压的变异水平<sup>[33]</sup>。(2)胰岛素本身作为血管因子,可发挥促进血管动脉硬化(AS)加速形成的影响。①胰岛素可通过受体或类胰岛素样生长因子,促使小动脉平滑肌细胞肥厚增殖。②胰岛素增加血管内皮表面脂蛋白酯活性,使血中易被动脉平滑肌摄取的低密度脂蛋白等脂蛋白升高。③胰岛素可通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)、增加血管紧张素受体-1 的表达而使肾小管对钠重吸收增加,从而引起血压升高。④高胰岛素血症可影响跨膜阳离子转运,激活 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,促进 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换,而使细胞内 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度升高,增强血管收缩<sup>[34]</sup>。⑤胰岛素抑制内皮细胞合成一氧化氮及前列腺素的合成,促进内皮素的释放,最终致使血管外周阻力升高。(3)长期的高血糖作用于蛋白质,使其糖基化形成氧化糖化脂蛋白,后者可对血管内皮细胞产生直接毒性作用,引起血浆渗透压的增高。氧化糖化脂蛋白可通过产生反应性晚期糖化终产物、大量炎症介质及异常激活氧化应激、山梨醇旁路代谢而使血管内皮功能紊乱,在上述一系列改变下,长期高血糖使血管收缩性明显增强。(4)糖尿病科诱发加重肾脏病变,致使肾血流量减少、球管平衡失调、肾小球滤过率下降导致水钠潴留。受神经高度支配的肾脏更易伴发自主神经病变。Burk 等<sup>[35]</sup>研究报道糖尿病自主神经病变可促进肾病的发展,并最终影响此类患者认知水平。

### 2.3 高血压伴 2 型糖尿病对血管性认知功能障碍的影响

当高血压合并 2 型糖尿病时,在二者共同作用下,首先促进 MCI 的产生,有学者认为,MCI 不仅提示患者记忆功能受损,

同时后期可出现注意力、执行力及言语功能的损伤<sup>[36]</sup>。

高血压伴 2 型糖尿病所产生的高血糖,可通过间接或直接产生的毒性干扰细胞内第二信使途径,促进氧自由基(ROS)生成,随之相对应的糖基化终末产物(AGES)的含量不断升高,在一系列化学、生物和细胞反应下,最终导致脑正常结构的破坏和脑部功能的病理性变化。高血压伴 2 型糖尿病可直接致使脑微血管数目降低和微血管本身发生病理性改变,促使血管收缩性增强、脑血流速率减慢、血流通过率减少,出现脑低灌注现象。在脑部各组织中,对缺血最为敏感的部位包括额叶、颞叶、海马和大脑皮质等和与学习记忆功能密切相关区域的神经元。既往有研究表明,在某些长期糖尿病史的特殊人群中,即使血糖及血压控制并不理想,但发生血管病理性改变的几率很低,学者们对此进一步深入研究,认为此类现象与人类部分遗传基因相关<sup>[37]</sup>。在此研究基础上,目前国内外一般认为微血管病变与多种基因遗传因素相关,包括 AR 基因多态性及外周血单个核细胞中的 AR mRNA 水平改变等。Uchmanowicz 等<sup>[38]</sup>则研究认为位于甲基四氢叶酸还原酶 677 位的密码子发生错义突变同样是诱使微血管病变的关键因子。

国内外多项研究结果表明,胰岛素本身具有促进胚胎的神经发育、促进大脑神经细胞突触的裂解、增大细胞体面积以及促进细胞内多种蛋白质合成等多种功能<sup>[39]</sup>。对于高血压伴 2 型糖尿病患者,在胰岛素水平降低的情况下,穿过血脑屏障与海马和大脑皮质的胰岛素受体结合能力下降,同时作用减弱,导致大脑认知功能受损。有学者研究发现,长期血压及血糖控制不良的老年高血压伴 2 型糖尿病患者在学习记忆、推理思考及复杂的精神运动功能方面均处于较差水平。当长期血糖控制不佳引起频繁性严重低血糖时,高级皮层功能发生的损害同样巨大,可致使患者认知功能中方向感和意识感减弱甚至消失。Zheng 等<sup>[40]</sup>的研究发现,高血压伴 2 型糖尿病患者的病程、年龄、血糖血压改善情况及有无并发症等都和 MCI 的发生发展密切相关。

在高血压伴 2 型糖尿病患者中,胰岛素抵抗(IR)现象更为突出。胰岛素受体在脑部的分布及作用机制目前基本清晰,在海马和大脑皮层的含量最为丰富。胰岛素结合中枢胰岛素受体,激活酪氨酸激酶(TK),导致 TK 自身磷酸化而启动细胞内信号级联反应。胰岛素调节控制葡萄糖代谢水平可对胰岛素受体集中的脑部神经元发挥支持和保护作用,同时脑部神经元自身的糖代谢也受胰岛素信号的约束,在此基础上,最终对患者学习记忆功能发挥影响。有国外研究发现糖代谢异常的脑卒中患者易发生认知功能损害,究其原因,可能和上述机制相关。IR 对认知功能的影响主要可能通过下列机制:(1)IR 影响 $\text{A}\beta$ 淀粉样蛋白及 Tau 蛋白过度磷酸化。IR 不仅可引起糖、脂肪及蛋白质等代谢障碍,也可促进 $\text{A}\beta$ 淀粉样蛋白及 Tau 蛋白磷酸化过程加快。在高胰岛素血症时,在胰岛素与 $\text{A}\beta$ 淀粉样蛋白竞争降解, $\text{A}\beta$ 蛋白降解能力下降、降解数量减少、Tau 蛋白过度磷酸化,脑部神经元可发生变性而影响认知功能<sup>[41]</sup>。(2)在高胰岛素血症作用下,人体内带 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因的人群发生 AD 的风险高,ApoE 具有促进胆固醇代

谢的能力,当 ApoE 被等位基因 ApoE $\epsilon$ 4 基因替代时,胆固醇代谢过程受到抑制,蓄积的胆固醇可参与 A $\beta$  类淀粉样蛋白的生成与沉积,A $\beta$  蛋白破坏神经突触的可塑性,促进 Tau 蛋白磷酸化,影响神经认知功能<sup>[42]</sup>。(3)IR 可抑制老年人群脑组织的有氧代谢、细胞增殖周期等过程,有学者研究发现,IR 可使大鼠脑皮质及海马区域的过氧化物酶体增殖剂激活受体- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 表达降低,晚期糖基化终产物 AGE 及其受体 RAGE、磷酸化 NF- $\kappa$ B 蛋白表达水平升高。国内则有研究表明,在动物模型中,发生 IR 时,脑组织中 AGEs-RAGE 信号通路活性增强,且和 PPAR $\gamma$  的活性变化呈负相关<sup>[43]</sup>。(4)IR 可导致高血压 2 型糖尿病患者体内炎症因子水平升高,轻度的高胰岛素血症患者体内血浆和脑脊液中的炎症因子如白细胞介素(IL)-1 $\alpha$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  表达增高,已有诸多研究证实大脑中炎症因子的升高和 AD 发生率呈正相关<sup>[44]</sup>。(5)IR 可促使高皮质醇血症的产生。在高胰岛素血症作用下,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA or HTPA axis)产生高皮质醇血症,抑制神经颗粒细胞再生,同时可抑制海马电信号、长时程增强作用(LTP)和长期抑制作用(LTD),使大脑认知功能减退。

笔者在之前研究中发现,在高血压 2 型糖尿病患者中,炎症因子的过度表达是关键基础,血管内皮细胞损伤是直接因素。近年来的动物实验和临床实验均显示,TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子水平可影响胰岛素受体敏感性,表明慢性炎症是 2 型糖尿病伴高血压患者的重要发病基础。笔者团队前期研究证实,内脂素通过促炎作用和激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路参与内皮细胞的损伤过程,加速糖尿病及高血压的病程进展<sup>[45]</sup>。而吡格列酮呈浓度依赖性可以抑制内脂素诱导的内皮细胞损伤,其作用点和抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活和调节炎症因子表达相关<sup>[46]</sup>。

### 3 小结

老年高血压 2 型糖尿病作为血管性认知功能障碍的重要危险因素,它与认知功能及痴呆的密切相关性受到医务工作者及临床患者的广泛重视。老年高血压 2 型糖尿病患者发生认知功能障碍是一个长期的过程,早期对此类患者关注血压、血糖和胰岛素水平,加大健康教育力度,强调健康生活方式,早期利用生物标志物诊断,进行有氧运动、认知训练、心理教育及认知治疗,及时实施药物干预,早期改善胰岛素敏感性,有利于延缓甚至防止向认知功能障碍及并发症转化,提高此类老年患者的生活质量。

### 参考文献

[1] Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. The APOE  $\epsilon$ 4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons [J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34 (1): 43 - 49.

[2] Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47 (11): 816 - 824.

[3] Bocti C, Pépin F, Tétreault M, et al. Orthostatic hypotension associated with executive dysfunction in mild cognitive impairment [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 382: 79 - 83.

[4] Langdon KD, Cordova CA, Granter-Button S, et al. Executive dysfunction and blockage of brain microvessels in a rat model of vascular cognitive impairment [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38 (10): 1727 - 1740.

[5] Lazo-Porras M, Ortiz-Soriano V, Moscoso-Porras M, et al. Cognitive impairment and hypertension in older adults living in extreme poverty: a cross-sectional study in Peru [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17 (1): 250.

[6] Schmidt H, Freudenberger P, Seiler S, et al. Genetics of subcortical vascular dementia [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47 (11): 873 - 877.

[7] Hay M, Polt R, Heien ML, et al. A novel angiotensin-(1-7) glycosylated mas receptor agonist for treating vascular cognitive impairment and inflammation-related memory dysfunction [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 369 (1): 9 - 25.

[8] 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.

[9] Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, et al. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the three-city study [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10 (5 Suppl): S330 - S337.

[10] Laouafa S, Roussel D, Marcouiller F, et al. Roles of oestradiol receptor alpha and beta against hypertension and brain mitochondrial dysfunction under intermittent hypoxia in female rats [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 226 (2): e13255.

[11] de Montgolfier O, Pinçon A, Pouliot P, et al. High systolic blood pressure induces cerebral microvascular endothelial dysfunction, neurovascular unit damage, and cognitive decline in mice [J]. *Hypertension*, 2019, 73 (1): 217 - 228.

[12] 崔勇, 田晶, 常红, 等. 脑梗死伴发认知功能障碍相关因素分析 [J]. *中国临床研究*, 2010, 23 (7): 583 - 584.

[13] 王金环, 赵雅宁, 葛晓励, 等. 糖尿病对老年高血压病患者认知功能的影响 [J]. *河北联合大学学报(医学版)*, 2012, 14 (4): 482 - 483.

[14] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (4): 916 - 922.

[15] Gong Z, Li J, Zhong YL, et al. Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16 (6): 4685 - 4689.

[16] Cho HS, Huang LK, Lee YT, et al. Suboptimal baseline serum vitamin B12 is associated with cognitive decline in people with Alzheimer's disease undergoing cholinesterase inhibitor treatment [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 325.

[17] 李静, 周华东, 王延江, 等. 血管危险因素对老年性痴呆认知功能障碍进展的影响 [J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16 (6): 590 - 594.

[18] Santisteban MM, Iadecola C. Hypertension, dietary salt and cognitive impairment [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38 (12): 2112 - 2128.

[19] Liu Y, Dong YH, Lyu PY, et al. Hypertension-induced cerebral small

- vessel disease leading to cognitive impairment [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(5):615–619.
- [20] Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, et al. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(12):744–756.
- [21] Liu C, Gao F, Li B, et al. TLR4 knockout protects mice from radiation-induced thymic lymphoma by downregulation of IL-6 and miR-21 [J]. *Leukemia*, 2011, 25(9):1516–1519.
- [22] Akinyemi RO, Owolabi MO, Ihara M, et al. Stroke, cerebrovascular diseases and vascular cognitive impairment in Africa [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 145:97–108.
- [23] Saikrishna K, Kumari R, Chaitanya K, et al. Combined administration of monosodium glutamate and high sucrose diet accelerates the induction of type 2 diabetes, vascular dysfunction, and memory impairment in rats [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2018, 37(1):63–80.
- [24] Gheibi S, Aboutaleb N, Khaksari M, et al. Hydrogen sulfide protects the brain against ischemic reperfusion injury in a transient model of focal cerebral ischemia [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 54(2):264–270.
- [25] Yoshimoto A, Inoue T, Morizumi S, et al. Analysis of the perioperative change in cognitive function of patients with risk factors for cognitive impairment in cardiovascular surgery [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 67(2):214–218.
- [26] Bułdak RJ, Bułdak Ł, Polaniak R, et al. Visfatin affects redox adaptive responses and proliferation in Me45 human malignant melanoma cells; an in vitro study [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2):771–778.
- [27] Foulquier S, Namsolleck P, van Hagen BT, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: insights from prolonged angiotensin II infusion in mice [J]. *Hypertens Res*, 2018, 41(10):817–827.
- [28] Diaz-Otero JM, Yen TC, Fisher C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):H1304–H1315.
- [29] Dkhal MA, Abdel-Baki AA, Wunderlich F, et al. Dietary selenium affects intestinal development of *Eimeria papillata* in mice [J]. *Parasitol Res*, 2014, 113(1):267–274.
- [30] Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: impact of hypertension on the cerebral circulation [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(12):2129–2149.
- [31] Du XJ, Yu JS, Mi WD. The effect of dexmedetomidine on the perioperative hemodynamics and postoperative cognitive function of elderly patients with hypertension: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(43):e12851.
- [32] Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study [J]. *Blood Press*, 2018, 27(5):247–248.
- [33] Al-Khazraji BK, Appleton CT, Beier F, et al. Osteoarthritis, cerebrovascular dysfunction and the common denominator of inflammation: a narrative review [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2018, 26(4):462–470.
- [34] Oliveira FR, Oliveira VH, Oliveira IM, et al. Hypertension, mitral valve disease, atrial fibrillation and low education level predict delirium and worst outcome after cardiac surgery in older adults [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):15.
- [35] Burk RF, Olson GE, Hill KE, et al. Maternal-fetal transfer of selenium in the mouse [J]. *FASEB J*, 2013, 27(8):3249–3256.
- [36] Guo MY, Lv T, Liu FN, et al. Dietary selenium influences calcium release and activation of MLCK in uterine smooth muscle of rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 154(1):127–133.
- [37] Rivard L, Khairy P. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12):1556–1564.
- [38] Uchmanowicz I, Chudiak A, Jankowska-Polańska B, et al. Hypertension and frailty syndrome in old age: current perspectives [J]. *Card Fail Rev*, 2017, 3(2):102–107.
- [39] Moazzami K, Ostovaneh MR, Ambale Venkatesh B, et al. Left ventricular hypertrophy and remodeling and risk of cognitive impairment and dementia: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis) [J]. *Hypertension*, 2018, 71(3):429–436.
- [40] Zheng FF, Yan L, Yang ZC, et al. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English longitudinal study of ageing [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4):839–848.
- [41] Henry SL, Jamner LD, Choi SE, et al. The effect of the interdialytic interval on cognitive function in patients on haemodialysis [J]. *J Ren Care*, 2018, 44(1):44–51.
- [42] Cao X, Zhu M, He Y, et al. Increased serum acylated ghrelin levels in patients with mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(2):545–552.
- [43] Chen D, Liu JJ, Rui B, et al. GSTpi protects against angiotensin II-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by preventing signal transducer and activator of transcription 3 activation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(2):454–463.
- [44] 霍颖超, 甘小娅, 李梦颖, 等. 糖尿病对脑白质病变伴轻度认知功能障碍患者认知功能的影响 [J]. *中华解剖与临床杂志*, 2016, 21(5):385–390.
- [45] 何晓乐, 刘军, 张航向, 等. 吡格列酮和阿卡波糖对老年 2 型糖尿病合并高血压患者的疗效比较 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13(12):907–912.
- [46] 何晓乐, 刘军, 张航向, 等. TLR4/NF- $\kappa$ B 信号转导通路介导吡格列酮在内脂素诱导内皮细胞炎症损伤过程中作用机制的探讨 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(4):301–306.

收稿日期:2019-12-06 编辑:王娜娜