

· 临床研究 ·

原发性高血压合并轻度认知功能障碍的相关性研究

郑桃林, 刘超*, 何伟, 王桂斌, 马明, 周璟, 易美玲, 万华平

(解放军第163医院神经内科, 长沙 410003)

【摘要】 目的 研究老年人原发性高血压合并轻度认知功能障碍的相关性。方法 入选符合标准的老年原发性高血压患者170例,根据动态血压监测结果分为晨峰血压(MBPS)组和非MBPS组。收集受试者的病史,检测血压、体质量指数、空腹血糖、血脂、血清胱抑素C(Cys-C),并用蒙特利尔认知评估(MoCA)量表作为认知功能的测评工具。结果 两组患者性别、年龄、体质量指数、空腹血糖、血脂水平差异均无统计学意义($P>0.05$),而血清Cys-C水平、MoCA评分差异有统计学意义($P<0.05$)。多元logistic逐步回归分析结果表明,血清Cys-C水平与MoCA评分结果呈负相关($OR=2.326, P=0.017$),由此推测血清Cys-C水平可能是老年人原发性高血压合并轻度认知功能障碍的独立危险因素。结论 血清Cys-C水平联合MBPS可更好地评估老年人原发性高血压的轻度认知功能障碍。

【关键词】 晨峰现象;胱抑素C;原发性高血压;轻度认知功能障碍

【中图分类号】 R741;R54

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.145

Correlation of essential hypertension and mild cognitive impairment in the elderly

ZHENG Tao-Lin, LIU Chao*, HE Wei, WANG Gui-Bin, MA Ming, ZHOU Jing, YI Mei-Ling, WAN Hua-Ping

(Department of Neurology, Chinese PLA Hospital No. 163, Changsha 410003, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of essential hypertension and mild cognitive impairment (MCI) in the elderly. **Methods** A total of 170 elderly patients with confirmed essential hypertension admitted in our department were enrolled in this study. They were divided into morning blood pressure surge (MBPS) group and non-MBPS group according to the results of ambulatory blood pressure monitoring. Clinical data, such as disease history, blood pressure, body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), blood lipids, and serum cystatin-C (Cys-C) were collected. Montreal cognitive assessment (MoCA) scale was used to make cognitive assessment. **Results** There were no significant differences in the age, gender composition, BMI, FBG and blood lipid levels between the 2 groups ($P>0.05$), but obvious differences of MoCA score and serum Cys-C level were seen ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that the Cys-C level was negatively correlated with the MoCA score ($OR=2.326, P=0.017$), which suggested that serum Cys-C level might be an independent risk factor for MCI in the elderly patients with essential hypertension. **Conclusion** The serum level of Cys-C in combination with MBPS might be better indicators for assessment of MCI in the elderly patients with essential hypertension.

【Key words】 morning blood pressure surge; cystatin-C; essential hypertension; mild cognitive impairment

Corresponding author: LIU Chao, E-mail: hanshi163007@163.com

认知是指人脑接受外界信息后经加工处理转换成内心活动,进而获取知识的过程。而认知功能是大脑皮层的高级功能,包括注意力、执行力、记忆力、抗干扰能力等多个方面。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化与轻度痴呆之间的一种状态,内涵广泛、程度各异。据报道每年约有10%~12% MCI转化为阿尔兹海默病

(Alzheimer's disease, AD)^[1],因此目前备受学者关注。正常人24 h血压呈双峰一谷的波动规律以适应机体活动的需要,从而保护重要器官。多项高血压临床研究显示晨峰血压(morning blood pressure surge, MBPS)现象是高血压患者靶器官损害重要、独立的危险因素^[2]。血清胱抑素C(cystatin C, Cys-C)是早期肾功能损害的指标,研究表明其也参

与了动脉粥样硬化的过程。本研究旨在通过测定血清 Cys-C 水平及晨峰现象,从而发现两者与原发性高血压合并 MCI 的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2013 年 4 月至 2015 年 4 月在解放军第 163 医院门诊就诊及住院的原发性高血压患者 170 例,其中男 72 例,女 98 例,年龄(74.7 ± 7.1)岁。根据动态血压监测结果分为两组:MBPS 组($MBPS \geq 35$ mmHg; $n=80$)和非 MBPS 组($MBPS < 35$ mmHg; $n=90$)。入选者均符合《2010 年中国高血压防治指南》中的高血压诊断标准,并签订了知情同意书。排除标准:(1)继发性高血压、严重心脏病和脑血管疾病;(2)糖尿病和甲状腺功能异常等内分泌疾病;(3)抑郁、严重视听功能障碍及失语;(4)中枢神经系统感染性疾病、脑外伤、颅内肿瘤以及神经外科手术史;(5)恶性肿瘤;(6)肝肾功能不全、严重躯体和精神疾病等。

1.2 方法

1.2.1 MCI 评定方法 采用中文版蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA)量表进行认知功能评估,包括空间执行能力、命名、记忆、注意力、言语流畅、抽象思维、延迟记忆、定向力 8 个方面,其中即刻记忆不计分,共计 30 分。受试者受教育年限 < 12 年者,在测试结果上加 1 分, ≥ 26 分为正常,18~25 分评定为 MCI,量表评估由同一名专科医师完成。

1.2.2 生化指标测定 禁食 12 h 后于次日清晨采静脉血测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、Cys-C。采用免疫比浊法测定 Cys-C 水平,正常值为 $0.56 \sim 1.2$ mg/L,均由同一名检验技师完成。

1.2.3 24 h 动态血压监测 采用德国 MOBIL-O-GRAPH 便携式动态血压监测仪,袖带固定在左上臂,下缘距肘窝 2 cm,松紧度以能容纳二横指为限。测试当日避免剧烈运动,禁用镇静催眠药物,禁烟酒,记录早 8:00~次晨 8:00 的血压,设置白天(6:00~21:59)每 15 min 自动充气测压 1 次,夜间(22:00~次晨 5:59)每 30 min 自动充气测压 1 次。收集收缩压(systolic blood pressure, SBP)在 70~260 mmHg、舒张压(diastolic blood pressure,

DBP)在 40~150 mmHg 之间的数据,总有效数据 $> 90\%$ 。依据 24 h 动态血压监测结果计算 MBPS, MBPS 以 SBP 计算,为清晨血压与最低血压的差值。其中清晨血压为 6:00~8:00 血压的平均值,最低血压是夜间最低血压及其前后共 3 个数据的平均值。记录以下数据:24 h SBP (SBP_{24h})、24 h DBP (DBP_{24h})、白昼平均收缩压(dSBP)、白昼平均舒张压(dDBP)、24 h 平均动脉压(24-hour mean arterial pressure, MAP_{24h})、夜间平均收缩压(nSBP)、夜间平均舒张压(nDBP)。

1.3 统计学处理

使用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用 logistic 回归分析筛选原发性高血压合并 MCI 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者年龄、性别、病程、体质量指数、FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而非 MBPS 组相比,MBPS 组患者的血清 Cys-C 水平显著增高,MoCA 评分显著降低 [(20.94 ± 2.81) vs (23.61 ± 4.37)], MCI 发生率显著增高(62.5% vs 22.2%),差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 两组患者动态血压监测指标比较

两组患者的 SBP_{24h} 、dSBP、nSBP 及 MAP_{24h} 差异有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

表 1 两组患者动态血压监测指标比较

Table 1 Comparison of ambulatory blood pressure monitoring between two groups (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

Item	MBPS group ($n=80$)	Non-MBPS group ($n=90$)	P value
SBP_{24h}	142.87 ± 13.64	134.57 ± 16.37	0.041
dSBP	145.37 ± 17.25	136.02 ± 17.13	0.036
nSBP	134.83 ± 18.34	128.32 ± 17.79	0.028
DBP_{24h}	78.93 ± 8.64	77.74 ± 9.36	0.067
dDBP	78.39 ± 7.64	77.79 ± 6.56	0.079
nDBP	72.37 ± 7.25	70.02 ± 17.13	0.055
MAP_{24h}	98.93 ± 11.36	96.28 ± 10.35	0.011

SBP: systolic blood pressure; dSBP: day systolic blood pressure; nSBP: night systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; dDBP: day diastolic blood pressure; nDBP: night diastolic blood pressure; MBPS: morning blood pressure surge; MAP: mean arterial pressure

2.3 MCI 危险因素的多因素 logistic 分析

以 MoCA 评分为因变量, MBPS、Cys-C、病程、年龄、受教育程度等为自变量, 行多因素 logistic 分析。结果显示, 受教育程度、HDL-C 与 MoCA 评分呈正相关, 而年龄、病程、MBPS、Cys-C、TG、TC、LDL-C 与 MoCA 评分呈负相关, 其中血清 Cys-C 水平是高血压合并 MCI 的独立危险因素(表 2)。

3 讨 论

随着现代医学模式的改变, 有关高血压与认知功能障碍的研究越来越受到重视。MBPS 与心脑血管事件高发时段“不谋而合”, 考虑如下因素: (1) 连续 24 h 测量血小板活动可发现清晨 6:00~9:00 血小板聚集力明显增强, 易形成血栓; (2) 血组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)和纤溶酶原激活物抑制因子-1(tissue plasminogen activator inhibitive factor, PAI-1)表现相反的昼夜节律(t-PA 清晨降低到低谷, 夜间升至高峰; PAI-1 与之相反), t-PA 降低使血纤溶酶原的作用下降, 同时觉醒激活交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 糖皮质激素的分泌达到晨高峰; (3) 其他内分泌因素如钠尿肽、抗利尿激素的节律性变化^[3]。诸多高血压研究结果显示晨峰现象是高血压靶器官损害的重要独立危险因素, 而靶器官损害的基础是动脉粥样硬化, 动脉粥样硬化又是引起 MCI 的重要机制。Marfella 等^[4]的研究证实, 控制 MBPS 程度能够逆转颈动脉粥样硬化的程度, 印证了 MBPS 加剧动脉粥样硬化进展的理论。本研究 MBPS 组高血压患者 MCI 发生率明显高于非 MBPS 组患者, 进一步证实 MBPS 与 MCI 之间的相关性。可见对于老年原

发性高血压患者进行动态血压监测以筛查 MBPS 至关重要, 可帮助医师制定合理的个体化治疗方案, 调整血压节律, 有效控制 MBPS。

Cys-C 由管家基因 *CST3* 编码, 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员, 广泛分布于各个组织、器官, 参与细胞内外蛋白质水解的调控。既往的研究已证实 Cys-C 与肾脏血浆清除率有良好的相关性^[5]。而赵等^[6]对 237 例 MCI 患者进行为期 2 年的随访发现, Cys-C 表达水平升高与中老年认知功能损害相关。本文通过对 170 例原发性高血压患者的研究发现, Cys-C 水平是高血压合并 MCI 的独立危险因素, 印证了它与认知功能损害密切相关。

MCI 患者是痴呆的高危人群, 是可以治疗的认知功能障碍, 积极治疗可以预防或延缓痴呆^[7,8]。MoCA 量表是目前国际通用的 MCI 损害筛查量表, 在早期认知功能减退方面具有优越性^[9-11], 所以本研究采用 MoCA 量表。老年高血压患者进行降压治疗的同时应常规进行 MCI 的筛查和 MBPS 现象的评估, 及早发现认知功能障碍, 根据不同患者的不同血压曲线, 结合药物作用机制决定给药时间, 既符合“高血压时间治疗学”, 又能有效地控制 MBPS 现象, 减轻高血压状态对各脏器尤其是脑功能的损害, 进一步减少认知功能的损害, 提高老年高血压患者的晚年生活质量和预期寿命^[12-14]。

高血压引起的老年脑功能损害状况, 即从 MCI 到痴呆的序贯性改变尚未得到高度重视^[15-17]。血清 Cys-C 水平是 MCI 的预测因子, 其联合 MBPS 有助于早期发现高血压合并 MCI, 对早期诊断有一定的临床价值。但由于本研究样本量较小, 需扩大样本量进一步探讨。

表 2 MCI 危险因素的多因素 logistic 分析
Table 2 Multivariate logistic analysis of MCI risk factors

Item	RC	OR	95% CI	P value
Cys-c	-0.068	2.326	1.369-6.541	0.017
Education level	1.736	1.152	0.854-2.369	0.075
HDL-C	0.091	1.364	0.498-3.076	0.082
TC	-1.287	0.276	0.092-0.827	0.528
LDL-C	-0.170	0.843	0.763-1.541	0.573
TG	-0.240	1.284	0.254-5.362	0.165
Age	-0.085	1.089	0.931-1.156	0.230
Duration of disease	-0.860	0.423	0.254-1.842	0.784
MBPS	-0.131	0.877	0.216-3.751	0.756

MCI: mild cognitive impairment; Cys-c: cystatin-C; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; MBPS: morning blood pressure surge

【参考文献】

- [1] Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment; an overview[J]. *SNS Speter*, 2008, 13(1): 45-53.
- [2] Lockhart BP, Lestage PJ. Cognition enhancing or neuroprotective compounds for the treatment of cognitive disorders: why? when? which[J]? *Exp Gerontol*, 2003, 38(1-2): 119-128.
- [3] Kario K. Orthostatic hypertension: a measure of blood pressure variation for predicting cardiovascular risk [J]. *Circ J*, 2009, 73(6): 1002-1007.
- [4] Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F. Pegression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(3): 308-318.
- [5] Liu ZG. Early diagnosis of beta 2-microglobulin and urinary albumin combined with cystatin C for renal damage[J]. *Prac Prev Med*, 2015, 22(3): 111-112. [刘志国. $\beta 2$ 微球蛋白、尿微量清蛋白联合胱抑素 C 用于肾损害的早期诊断分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(3): 111-112.]
- [6] Zhao Y, Yang LL, Lyu YH, *et al.* Study on the relationship between the damage of serum cystatin-C level and mild cognitive dysfunction [J]. *J Qiqihar Univ Med*, 2013, 34(5): 2204-2205. [赵宇, 杨莉莉, 吕英慧, 等. 血清 Cys-C 水平与轻度认知功能障碍损害的相关性研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(5): 2204-2205.]
- [7] Wang L, Wang GY, Zhao C, *et al.* The predictive value of the plasma homocysteine level for the mild cognitive impairment in old patients with hypertension [J]. *Mil Med J South China*, 2014, 28(11): 1070-1072. [王璐, 王国玉, 赵翠, 等. 血浆同型半胱氨酸水平对老年高血压患者轻度认知功能障碍的预测价值[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(11): 1070-1072.]
- [8] Sun W, Wang X, Wang HF. Mild cognitive impairment in elderly hypertensive patients; a retrospective case series study [J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2012, 20(2): 125-129. [孙伟, 王新, 王海峰. 老年高血压患者的轻度认知损害: 回顾性病例系列研究[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(2): 125-129.]
- [9] Wang XN, Bai XJ, Qi GX, *et al.* Relationship between H-type hypertension and cognitive impairment in elderly patients [J]. *Chin J Arterioscler*, 2013, 21(10): 894-898. [王晓楠, 白小涓, 齐国先, 等. 老年 H 型高血压与认知功能障碍的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(10): 894-898.]
- [10] Wang WX, Zhang ZJ, Li X, *et al.* Research progress on the role of hypertension in brain cognitive dysfunction [J]. *Chin J Neurosurg Dis Res*, 2016, 15(2): 187-189. [王文潇, 张占军, 李馨, 等. 高血压在脑认知功能障碍中的研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(2): 187-189.]
- [11] Zhou YZ, Ma LN, Li Y. Influence of cognitive impairment on quality of life in elderly patients with hypertension [J]. *Chin J Prac Diag Ther*, 2013, 27(2): 124-125. [周英智, 马丽娜, 李耘. 认知功能障碍对老年高血压患者生命质量的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(2): 124-125.]
- [12] Xia XM. Research status of the relationship between hypertension and mild cognitive impairment in the elderly persons [J]. *Chin J Prev Control Chronic Non-Commun Dis*, 2010, 11(3): 111-112. [夏晓明. 高血压与老年人轻度认知功能障碍关系的研究现状[J]. 中国慢性病预防与控制, 2010, 11(3): 111-112.]
- [13] Wu J, Ren WG, Xie GL. Analysis of clinical factors associated with cognitive function in patients with essential hypertension [J]. *Chongqing Med*, 2012, 41(2): 87-89. [武娟, 任维刚, 谢陈玲. 与高血压患者认知功能有关的临床因素分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(2): 87-89.]
- [14] Xiao CY, Hou WH, Xie Q. Relationship between total homocysteine, blood lipid level and mild cognitive impairment [J]. *Int J Lab Med*, 2014, 35(4): 425-427. [肖传宇, 侯文华, 谢强. 老年轻度认知功能障碍与血清总同型半胱氨酸、血脂水平相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 425-427.]
- [15] Chen YC, Zhou XH. Research progress on the influencing factors of mild cognitive impairment [J]. *Pract Geriatrics*, 2012, 26(1): 71-73. [陈艳春, 周晓辉. 老年轻度认知功能障碍影响因素研究进展[J]. 实用老年医学, 2012, 26(1): 71-73.]
- [16] Israeli-Korn SD, Masarwa M, Schechtman E, *et al.* Hypertension increases the probability of Alzheimer's disease and of mild cognitive impairment in an Arab community in Northern Israel [J]. *Neuroepidemiology*, 2010, 34(2): 1102-1104.
- [17] Boggia J, Li Y, Thijs L, *et al.* Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study [J]. *Lancet*, 2007, 370(9594): 1219-1229.

(编辑: 王彩霞)