

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.30.010

# 老年正常高值血压患者认知功能障碍与血管内皮依赖性舒张功能的相关性研究\*

马孝湘,王林,杨雁华,帅平,杨华,许少贤,刘玉萍<sup>△</sup>

(四川省医学科学院·四川省人民医院健康管理中心,成都 610072)

**[摘要]** **目的** 探讨老年正常高值血压患者认知功能障碍与血管内皮依赖性舒张功能(EDD)的相关性。

**方法** 使用简易智能精神状态量表(MMSE)对 510 例老年正常高值血压患者进行认知功能评估,根据 MMSE 评分将患者分为认知功能障碍组( $n=247$ )和认知功能正常组( $n=263$ )。同时运用血管内皮功能检测仪检测肱动脉血管介导的舒张功能(FMD),比较两组间年龄、性别、受教育年限、吸烟、饮酒、体质量指数(BMI)、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸、血肌酐、血尿素氮、收缩压、舒张压和 FMD 的差异,并进行 Logistic 回归分析。**结果** 认知功能障碍组受教育年限和 FMD 较认知功能正常组明显低[分别为( $4.80 \pm 4.80$ )年 vs. ( $8.14 \pm 3.96$ )年, ( $8.43 \pm 2.88$ )% vs. ( $12.32 \pm 2.64$ )%,  $P < 0.05$ ], BMI 较认知功能正常组明显高[( $26.14 \pm 2.37$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$  vs. ( $22.48 \pm 2.42$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $P < 0.05$ ]。相关分析表明老年正常高值血压患者 MMSE 分数与受教育年限及 FMD 均呈正相关( $r=0.58, 0.71, P < 0.05$ ),与 BMI 呈负相关( $r=-0.42, P < 0.05$ )。进一步多因素 Logistic 回归分析显示,受教育年限、BMI 和 FMD 是认知功能障碍的独立影响因素( $OR=0.483, 95\%CI:0.243 \sim 1.841, P=0.001$ ;  $OR=5.251, 95\%CI:1.107 \sim 5.768, P=0.011$ ;  $OR=0.458, 95\%CI:0.311 \sim 0.907, P=0.013$ )。**结论** 除教育程度和 BMI 外, FMD 是老年正常高值血压患者认知功能障碍的独立影响因素, FMD 降低是老年正常高值血压患者发生认知功能障碍的独立危险因素。

**[关键词]** 老年;正常高值血压;认知障碍;血管内皮依赖性舒张功能

**[中图分类号]** R544.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)30-3881-04

## The association between cognitive impairment and endothelium-dependent dilation function in elderly prehypertensive patients\*

MA Xiaoxiang, WANG Lin, YANG Yanhua, SHUAI Ping, YANG Hua, XU Shaoxian, LIU Yuping<sup>△</sup>

(Center of Health Management, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the association between cognitive impairment and endothelium-dependent dilation(EDD) function in elderly prehypertensive patients.

**Methods** Five hundred and ten elderly prehypertensive patients were divided into cognitive impairment group ( $n=247$ ) and normal cognitive group ( $n=263$ ) according to their MMSE score. At the same time, the brachial artery flow-mediated dilation function (FMD) was measured by the vascular endothelial function test instrument. Their age, gender, education time (years), smoking, drinking, BMI, serum FBG, 2hPG, TC, TG, LDL-C, HDL-C, UA, BUN, Scr, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and FMD were compared and analyzed by Logistic regression analysis. **Results** The education time and FMD were significantly lower while BMI was significantly higher in the cognitive impairment group than normal cognitive group [( $4.80 \pm 4.80$ ) years vs. ( $8.14 \pm 3.96$ ) years, ( $8.43 \pm 2.88$ )% vs. ( $12.32 \pm 2.64$ )%,  $P < 0.05$ ; ( $26.14 \pm 2.37$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$  vs. ( $22.48 \pm 2.42$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,  $P < 0.05$ ]. Correlation analysis showed that MMSE scores in elderly prehypertensive patients were positively correlated with education time and FMD ( $r=0.58, P < 0.05, r=0.71, P < 0.05$ ), and MMSE scores were negatively correlated with BMI ( $r=-0.42, P < 0.05$ ). Further multivariate Logistic regression analysis showed that education time, BMI and FMD were the independent influencing factors for cognitive impairment ( $OR=0.483, 95\%CI:0.243-1.841, P=0.001$ ;  $OR=5.251, 95\%CI:1.107-5.768, P=0.011$ ;  $OR=0.458, 95\%CI:0.311-0.907, P=0.013$ ). **Conclusion** Education time, BMI and FMD are the independent influencing factors for cognitive

\* 基金项目:四川省干部保健科课题(川干研 2015-206)。

作者简介:马孝湘(1974-),副主任医师,博士,主要从事心血管疾病预防及

其健康管理研究。△ 通信作者, E-mail:651231899@qq.com。

impairment in elderly prehypertensive patients. FMD reduction is an independent risk factor for cognitive impairment in elderly prehypertensive patients.

**[Key words]** the elderly; prehypertension; cognition disorders; endothelium-dependent dilation function

正常高值血压是从正常血压人群发展到高血压的一个过渡阶段,已存在的血管功能和结构异常会增加心血管疾病风险<sup>[1-2]</sup>。老年正常高值血压患者同时作为高血压和认知功能障碍的高发人群,其发生高血压和认知功能障碍的风险远高于正常人群。研究表明正常高值血压患者存在血管内皮功能障碍,对动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生起着重要的作用<sup>[3]</sup>。AS 是引起认知功能障碍的重要机制<sup>[4]</sup>,因此血管内皮功能障碍可能与老年正常高值血压认知功能障碍关系密切。但目前二者之间的关系尚缺乏研究和报道。故本研究探讨了老年正常高值血压患者血管内皮依赖性舒张功能(endothelium-dependent dilation, EDD)与认知功能障碍的相关性,为老年正常高值血压患者认知功能障碍的早期防治提供临床依据和新思路。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 5 月至 2017 年 4 月在本院健康管理中心进行体检的老年正常高值血压患者 510 例,其中男 260 例,女 250 例,年龄 65~90 岁,平均(74.92±8.41)岁。所有患者采用国际通用的简易智能精神状态量表(MMSE)评定后分为两组:认知功能障碍组 247 例,男 126 例,女 121 例,年龄 65~90 岁,平均(75.88±9.02)岁;认知功能正常组 263 例,男 134 例,女 129 例,年龄 65~90 岁,平均(74.14±8.05)岁。两组患者性别、年龄及既往病史等一般资料差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。正常高值血压诊断标准:按照《2010 年中国高血压防治指南》血压水平的定义和分类,即收缩压 120~139 mm Hg 和(或)舒张压 80~89 mm Hg 定义为正常高值血压<sup>[1]</sup>。MMSE 满分为 30 分,正常值标准:文盲大于 17 分,小学大于 20 分,初中及以上大于 24 分。认知功能障碍标准:MMSE 评分小于或等于界值;认知功能正常标准:MMSE 评分大于界值<sup>[5]</sup>。排除标准:高血压、糖尿病、高血脂、甲状腺功能亢进及其他内分泌疾病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死、心力衰竭、痛风、脑血管疾病、肝肾功能不全、肿瘤患者和血液系统疾病及其他躯体疾病、精神疾病等患者。所有受试者均未接受过任何降压、降脂和抗血小板治疗。本研究经本院医学伦理委员会批准,受试者均自愿参加该调查并签署书面知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 问卷调查和体格检查** 由经过专门培训的医护人员指导填写问卷调查,问卷调查收集基本信息包括性别、年龄、职业、吸烟史、饮酒史、高血压家族史、既往病史及既往用药史等。体格检查获取血压、身

高、体质量、腰围等资料,计算 BMI, BMI = 体质量(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。

**1.2.2 血压测定** 所有受试者在测试前安静休息 15 min,同时禁止吸烟、饮茶、饮酒和咖啡并排空膀胱,采用标准台式水银柱血压计测量右上臂肱动脉血压,嘱被测者取坐位,保持肘部与心脏同一水平位置,收缩压、舒张压分别以柯氏音第一音、第五音为准。每次测量 3 遍,每次间隔不小于 2 min,取 3 遍测量值的平均值。

**1.2.3 血标本收集及血液学指标测定** 所有受试者均于检查当天清晨禁食至少 12 h 后由经过培训的护士采集肘静脉血 5 mL,常规检测空腹血糖、血脂、尿酸、血肌酐、血尿素氮项目。仪器使用美国雅培全自动生化分析仪,所有指标均由检验科专人严格质控检测。

**1.2.4 认知功能评估** 由经过专门培训的主治医师负责采用 MMSE 进行认知功能评估。MMSE 主要包括 5 个方面:定向力、记忆力、计算力、回忆力和语言能力,总共 30 题,每项正确回答得 1 分,回答错误或者不知道得 0 分。

**1.2.5 血管 EDD 检测** 受检者检查当天空腹,测试前至少 12 h 内禁止吸烟、饮咖啡、饮茶或使用血管活性药物。于同一房间内,平卧休息至少 15 min 后由一位经过专门培训的超声医生运用通用型超声波图像诊断装置 UNEXEF18G(北京百世贸易有限公司提供)按照《内皮依赖性血流介导的肱动脉血管舒张的超声评估指南》<sup>[6]</sup>的规定测量肱动脉血管介导的舒张功能(FMD),  $FMD = [( \text{动脉反应性充血后内径} - \text{动脉基础内径} ) / \text{动脉基础内径}] \times 100\%$ 。FMD 正常值在 10%以上, FMD 小于或等于 10%表示存在血管内皮功能障碍。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用频数及百分比表示。对非正态分布数据进行对数转换后再进行统计分析,两组间计量资料的比较采用  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,多组间均数的比较比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关分析,多因素分析采用非条件的 Logistic 回归分析,所有检验均为双侧,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般临床资料和 FMD 比较** 与认知功能正常组比较,认知功能障碍组受教育年限和 FMD 均明显降低, BMI 明显增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其他各项差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般临床资料

项目	认知功能障碍组 (n=247)	认知功能正常组 (n=263)
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	75.88±9.02	74.14±8.05
男/女(n/n)	126/121	134/129
吸烟[n(%)]	45(18.22)	44(16.73)
饮酒[n(%)]	56(22.67)	55(20.91)
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	26.14±2.37 <sup>a</sup>	22.48±2.42
空腹血糖( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.23±0.72	5.11±0.74
总胆固醇( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.66±0.51	4.47±0.60
三酰甘油( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.48±0.53	1.37±0.47
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.82±0.59	2.71±0.58
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.50±0.32	1.54±0.35
尿酸( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	260.64±59.81	254.62±51.24
血尿素氮( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.22±1.76	5.09±1.68
血肌酐( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	77.34±19.97	75.01±18.23
收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	129.26±9.11	127.98±7.66
舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mm Hg)	84.59±4.22	83.86±3.67
受教育年限( $\bar{x}\pm s$ ,年)	5.42±3.70 <sup>a</sup>	8.14±3.96
FMD( $\bar{x}\pm s$ ,%)	8.43±2.88 <sup>a</sup>	12.32±2.64

HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与认知功能正常组比较

2.2 两组 MMSE 总分及 MMSE 各因子得分比较  
认知功能障碍组的 MMSE 总分、定向力、记忆力、计算力、回忆力和语言能力得分均低于认知功能正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组 MMSE 总分及 MMSE 各组成项目得分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

项目	认知功能障碍组 (n=247)	认知功能正常组 (n=263)	P
MMSE 总分	22.86±1.74	27.98±1.56	0.03
定向力	7.10±1.78	8.40±1.71	0.04
记忆力	1.82±0.75	2.69±0.60	0.03
计算力	2.49±0.89	3.62±0.97	0.02
回忆力	1.16±0.69	1.88±0.54	0.04
语言能力	5.69±2.2	7.48±2.05	0.01

2.3 老年正常高值血压患者 MMSE 评分与受教育年限、BMI 和 FMD 的相关分析  
Pearson 线性相关分析显示,老年正常高值血压患者 MMSE 分数与受教育年限及 FMD 呈正相关( $r=0.58,0.71,P<0.05$ ),MMSE 分数与 BMI 呈负相关( $r=-0.42,P<0.05$ )。

2.4 认知功能障碍影响因素多因素分析  
以是否合并认知功能障碍为因变量,以性别、年龄、吸烟、饮酒、受教育年限、BMI、空腹血糖、血脂、尿酸、血肌酐、血尿

素氮、收缩压、舒张压和 FMD 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:受教育年限、BMI 和 FMD 进入方程,受教育年限、BMI 和 FMD 是老年正常高值血压患者认知功能障碍的独立影响因素( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 认知功能障碍影响因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	P
受教育年限	0.483	0.243~1.841	0.001
BMI	5.251	1.107~5.768	0.011
FMD	0.458	0.311~0.907	0.013

### 3 讨论

正常高值血压极易进展为高血压病,尤其是老年正常高值血压发展为临床高血压的概率将近 90%倍,且常合并心、脑、肾、血管等靶器官损害,最终导致多种心脑血管事件发生。

认知功能障碍泛指各种原因导致的各种程度的认知功能损害,从轻度认知功能损害到痴呆<sup>[8]</sup>,而老年人则是认知障碍的高发人群<sup>[5,9]</sup>。正常高值血压人群是高血压患病率增加的主要来源,因此有效地控制血压,改善正常高值血压患者的认知功能显得至关重要。

大量研究均显示 AS 与认知功能障碍有关<sup>[4,10-11]</sup>,同时内皮功能障碍是 AS 发生的始动环节和关键环节<sup>[12]</sup>。REKHVIASHVILI 等<sup>[13]</sup>研究表明,持续动脉压力增高是导致内皮功能障碍的主要因素。因此,在正常高值血压中血压的升高已经引起血管内皮功能障碍进而促进 AS 形成。故笔者推测血管内皮功能障碍可能在老年正常高值血压患者认知功能障碍中发挥了重要作用,而它们之间的关系还需要进一步研究。

在大部分研究中血管内皮功能主要指其舒张功能。血管舒张功能有 EDD 和血管内皮非依赖性舒张功能(endothelium-independent dilatation, EID)两种形式。血管内皮功能障碍主要表现为 EDD 下降。血管内皮功能测定方法较多,其中 FMD 是目前应用最广泛的无创性检测血管内皮功能的方法<sup>[14-15]</sup>。

MMSE 是当前国内外最具有影响力的标准化智能精神状态检查工具之一,被作为评价认知功能的经典标准<sup>[16]</sup>。故本研究使用 MMSE 评估老年正常高值血压患者的认知功能,同时采用一种新型的血管内皮功能检测仪测量 FMD<sup>[17]</sup>,以探讨老年正常高值血压患者 EDD 与认知功能障碍的相关性。结果显示:与认知功能正常组比较,认知功能障碍组受教育年限、BMI 及 FMD 和 FMD 均明显降低,BMI 明显升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。同时相关分析表明老年正常高值血压患者 MMSE 分数与受教育年限及 FMD 均呈正相关,与 BMI 呈负相关。另外,Logistic

回归分析结果显示受教育年限进入方程,说明除教育程度、BMI 外,FMD 是老年正常高值血压患者认知功能障碍的独立影响因素。老年正常高值血压患者受教育程度越低、BMI 越高,越容易出现认知功能障碍,这与以往的研究一致<sup>[18]</sup>。同时老年正常高值血压患者 FMD 越低,也越容易出现认知功能障碍。受教育程度高作为认知功能损害的一个保护性因素已得到公认,而 BMI 升高易发生认知功能障碍也被既往的研究证实<sup>[18]</sup>。本研究分析 FMD 影响老年正常高值血压患者认知功能的机制可能为:当 FMD 降低,内皮细胞功能障碍时可打破血管内环境的稳态,引起血小板聚集、黏附因子表达增加、血管收缩、平滑肌细胞增生和迁移等导致 AS 的发生<sup>[4]</sup>。而 AS 可引起脑血流动力学发生改变,动脉壁增厚导致血管腔变窄,降低颅内动脉灌注压,血流量减少导致低灌注。导致大脑慢性缺血和能量供应减少,最终导致认知功能障碍<sup>[10]</sup>。

综上所述,本研究表明,老年正常高值血压患者认知功能障碍与血管内皮依赖性舒张功能存在相关性,FMD 降低可能是老年正常高值血压患者认知功能障碍的独立危险因素。但本研究为单纯病例对照研究,且研究病例数相对较少,故未来需要进一步研究论证。

## 参考文献

- [1] 罗晓佳,胡咏梅. 正常高值血压临床研究进展[J]. 中华高血压杂志,2015,23(6):526-529.
- [2] 顾培. 老年认知障碍的临床及药物治疗进展[J]. 天津药学,2017,29(2):71-74.
- [3] 周涛,范忠. 血管内皮细胞与动脉粥样硬化的关系[J]. 现代医药卫生,2016,32(5):708-771.
- [4] 高文静,刘雪梅,沈志霞,等. 颈动脉硬化及脑梗死与老年人认知功能障碍的相关性研究[J]. 山东医药,2009,49(23):48-49.
- [5] 张福娟,陈立. H 型高血压与认知功能障碍的相关性研究[J]. 河北医学,2016,22(4):614-615.
- [6] CORRETTI M C, ANDERSON T J, BENJAMIN E J, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial

artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(2): 257-265.

- [7] MA W, YANG Y, QI L T, et al. Relationship between high normal blood pressure and carotid artery atherosclerosis in Beijing residents [J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2014, 42(6): 510-514.
- [8] 杨郑,孙颖. 老年心血管病与认知功能障碍的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 97-99.
- [9] 周辰,潘晓东,徐俊,等. 认知障碍简明评价量表对老年慢性阻塞性肺疾病患者认知功能的评估价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(4): 349-352.
- [10] 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): 71-74.
- [11] 费敏,柴常运. 血管性认知功能障碍与颈动脉粥样硬化斑块及尿酸水平的相关性研究[J]. 临床医药实践, 2017, 26(3): 204-205.
- [12] 陈乔,杨小利,张骏,等. 微泡及其与动脉粥样硬化发生的关系研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(24): 3441-3444.
- [13] REKHVIASHVILI A, ABASHIDZE R. The relationship between endothelial dysfunction and 24-hour blood pressure rhythm in patients with arterial hypertension [J]. Georgian Med News, 2008(155): 13-17.
- [14] 李玲,秦宇宏,姜树强,等. 不同疾病人群血管内皮功能与颈动脉超声检测的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1718-1720.
- [15] 罗贤都,胡伟通,苏海,等. 临床常用血管内皮功能无创检测进展[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(4): 128-131.
- [16] YANG H N, LUO S X. Application and progress of telephone interview for cognitive status in cardiovascular disease [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2017, 38(3): 310-313.
- [17] CHARAKIDA M, DE GROOT E, LOUKOGEOR-GAKIS S P, et al. Variability and Reproducibility of low-mediated dilatation in a multicentre clinical trial [J]. Eur Heart J, 2013, 34: 3501-3507.
- [18] MARFELLA R, PAOLISSO G. Increased arterial stiffness trumps on blood pressure in predicting cognitive decline in Low-Risk populations [J]. Hypertension, 2016, 67(1): 30-31.

(收稿日期:2018-05-11 修回日期:2018-06-26)

(上接第 3880 页)

- after kidney transplantation [J]. Transfus Med Hemother, 2013, 40(3): 190-195.
- [10] 王庆华,尚乐乐,唐敏英,等. Luminex 技术与 EILSA 方法检测抗 HLA 抗体在肾移植急性排斥反应中的作用 [J]. 中华器官移植杂志, 2013, 34(8): 455-457.
- [11] YAMANAGA S, WATARAI Y, YAMAMOTO T, et al. Frequent development of subclinical chronic antibody-mediated rejection within 1 year after renal transplantation with pre-transplant positive donor-specific antibodies and

negative CDC crossmatches [J]. Hum Immunol, 2013, 74(9): 1111-1118.

- [12] FREITAS M C, REBELLATO L M, OZAWA M, et al. The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes [J]. Transplantation, 2013, 95(9): 1113-1119.

(收稿日期:2018-05-20 修回日期:2018-07-04)