神经病学 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000842

随访间血压变异性对阿尔茨海默病患者认知功能变化的影响

王 芳[1],吴 睿[2],刘合玉[2]
（郑州大学第二附属医院 1. 硕士研究生;2. 神经康复科,郑州 450000）

【摘 要】目的:观察随访间血压波动对阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)患者认知功能降低变化的影响,探讨血压波动与认知功能降低之间的关系。**方法**:选取 111 位轻中度 AD 患者完成为期 1 年的随访。用简明精神状态量表(mini-mental state examination,MMSE)评估认知功能,详细记录其血压波动情况。用关联性分析和多元逐步回归分析探索两者之间的关系。**结果**:多元逐步回归分析显示仅动脉血压波动可以解释 MMSE 评分的降低。**结论**:随访间血压变异性是评估 AD 患者认知功能恶化进程的一个重要指标。

【关键词】简明精神状态量表;阿尔茨海默病;随访间血压波动;认知功能
【中图分类号】R741.02 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2015-04-22

Effect of visit-to-visit blood pressure variability on the cognitive decline in patients with Alzheimer's disease

Wang Fang[1], *Wu Rui*[2], *Liu Heyu*[2]
(*1. Graduate Students; 2. Department of Neurological Rehabilitation, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate whether visit-to-visit blood pressure variability influences the rate of cognitive decline in Alzheimer disease(AD) patients. ***Methods***: A total of 111 patients with mild to moderate AD have completed this evaluation. Assessment of cognitive function was conducted using mini-mental state examination(MMSE) and the variation of blood pressure was recorded. Correlating analyses and multiple stepwise regression analysis were used to do statistical analysis. ***Results***: Multiple stepwise regression analysis showed that only arterial blood pressure variability can explain the decrease in MMSE score. ***Conclusion***: Follow-up blood pressure variability is an important evaluation index of cognitive function deterioration process.

【Key words】mini-mental state examination; Alzheimer's disease; follow-up blood pressure variability; cognitive function

目前研究发现,血压波动与神经退行性疾病之间存在一种协同或累加的效应。一些心血管疾病稳定血压的治疗方法可以延缓阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)患者的认知能力下降,关注认知能力的表现和血管因素演变的相互作用关系将具有重要的现实意义,因其可能将提供一个预防、延迟,或者减缓认知功能障碍进展的机会[1]。有人认为,动脉血压的升高是促进认知功能下降重要的危险因素[2]。但是,有证据表明测量收缩压(systolic blood pressure,SBP)波动性是更加具体有力的预测手段。因此,近来有人提出血压的波动性(blood pressure variability,BPV)可能是一种比高血压更重要的导致 AD 进展的危险因素。

作者介绍:王 芳,Email:1032598363@qq.com,研究方向:神经康复。
通信作者:刘合玉,Email:lheyuzd@163.com。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160109.2105.028.html (2016-01-19)

1 材料与方法

1.1 病例选择

选取 2012 年 1 月到 2014 年 12 月到我院就诊 55~80 岁的确诊为轻中度 AD 患者。诊断为 AD 的入选标准参照神经及相关疾病研究所和中风阿尔茨海默氏病及相关疾病协会标准[3]。详细记录患者年龄、性别、受教育年限、体质指数、临床病史及受试者所服用的所有药物。在最初的评估中,共收治 137 名轻至中度 AD 患者。其中 17 名患者不符合准入标准被排除在本次研究以外。剩余的 120 名患者中,有 9 人失去了后续随访,而其中 2 例因在随访期内出现脑卒中或短暂

性脑缺血发作，故未纳入本次分析。

1.2 研究方法

随访：患者接受“易倍申”治疗 12 个月（前 3 个月 20 mg/d，其后 10 mg/d）。每 3 个月为 1 个随访周期，期间由特殊培训的专业人员应用统一的量表和术语进行问卷调查，评估患者血压状况、药物使用情况、副作用发生情况及认知功能恶化的情况。血压测量：患者于实验开始与之后的 4 次随访时共进行 5 次血压评估。血压测量方法参照世界卫生组织规定的测量标准操作。随访期间，发现收缩压大于 140 mmHg，舒张压大于 90 mmHg，相应给予“钙离子拮抗剂、β-受体阻断剂、利尿剂”治疗，控制血压范围在 120~140/60~90 mmHg。排除标准：患者有严重的心血管疾病，局灶性神经系统疾病，严重的皮质下白质脑病，皮质梗死，血流动力学显著异常、颈部和颅内大血管狭窄或闭塞。此外，本研究排除患酒精或药物依赖症、脑占位及脑外伤引起的认知障碍及有明显的精神疾病和显著的视觉和听觉受损的患者。认知功能评估：采用简明精神状态量表（mini-mental state examination，MMSE）对认知功能进行评估。认知功能评估与血压测量由不同的医生小组分别独立进行。AD 患者，MMSE 评分在 21~26 分之间为轻度，10~20 分为中度，<10 分为重度。采用 Weimera 和 Sager[4] 对认知功能进展的定义将 MMSE 评分下降大于等于 4 分定义为快速进展型，小于 4 分为缓慢进展型。

1.3 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 17.0 软件包进行。计量资料采用两独立样本 t 检验，用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，计数资料采用四格表卡方检验，用百分率表示。MMSE 评分降低与动脉血压的关系采用线性回归分析完成，以逐步回归法筛选变量，入组标准 $\alpha_{入}=0.05$，$\alpha_{出}=0.10$。其他检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

共 111 位病例特征报告于表 1。在随访的 12 个月内，32 位患者（28.8%）的 MMSE 评分下降了 4 分以上，其特点是认知功能减退更快相对于下降慢的患者表现出更大的收缩压和舒张压波动（图 1）。相关性分析发现表明，只有平均收缩压与收缩压、舒张压波动与 MMSE 评分的降低相关（$R=0.715$，$P<0.001$）（表 2）。认知功能的恶化可能受收缩压波动（$P=0.000$）和舒张压波动（$P=0.001$）影响。回归方程为：MMSE 评分差值[U1]=2.72818+0.51267 × 收缩压波动+0.26482 × 舒张压波动。决定系数 $R^2=0.5493$，整体回归效果检验：$F=32.30$，$P=0.000$，差异具有统计学意义（表 3）。

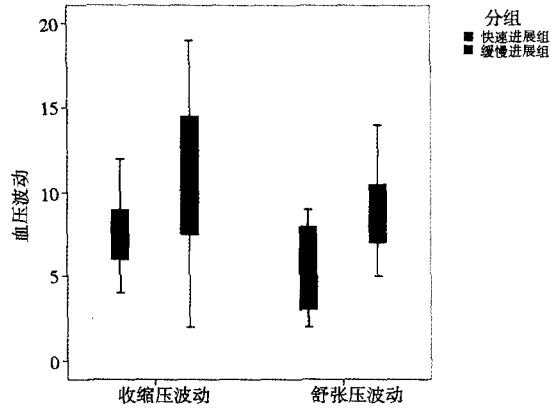


图 1 快速进展组和缓慢进展组血压波动程度分析

Fig.1 Analysis of the extent of BP variability in rapid or slow progress group

表 1 患者的人口和临床特征调查表

Tab.1 Demographic and clinical characteristics of the patients

临床特征指标	总体（n=111）	快速进展组（n=32）	缓慢进展组（n=79）	t/χ^2 值	P 值
性别，男（n，%）	40（36%）	13（33.5%）	27（33.3%）	0.411	0.522[a]
年龄（$\bar{x} \pm s$）	64.26 ± 8.10	63.47 ± 6.27	65.47 ± 5.12	-1.600	0.116[b]
受教育年限（$\bar{x} \pm s$）	3.53 ± 3.72	3.34 ± 3.36	2.73 ± 3.56	0.828	0.409[b]
高血脂症（n，%）	42（37.8%）	15（38.8%）	27（30.7%）	1.561	0.280[a]
糖尿病（n，%）	13（11.7%）	3（11.1%）	10（15.1%）	0.237	0.754[a]
抽烟（n，%）	33（29.7%）	12（37.5%）	21（31.9%）	1.299	0.262[a]
体重指数（$\bar{x} \pm s$）	20.95 ± 3.69	22.01 ± 4.19	20.51 ± 3.40	1.777	0.082[b]
抗高血压药（n，%，$\bar{x} \pm s$）	26（23.42%）	5（15.6%）	21（26.58%）	1.524	0.217[a]
初始 MMSE 评分（$\bar{x} \pm s$）	22.22 ± 2.57	22.06 ± 2.54	22.27 ± 2.59	0.339	0.690[b]
平均收缩压（$\bar{x} \pm s$）	128.92 ± 11.63	125.47 ± 10.31	130.32 ± 11.89	-2.017	0.046[b]
平均舒张压（$\bar{x} \pm s$）	73.63 ± 8.12	73.91 ± 9.77	73.52 ± 7.41	0.202	0.841[b]
收缩压波动（$\bar{x} \pm s$）	8.43 ± 3.43	11.28 ± 4.29	7.28 ± 2.14	5.032	0.000[b]
舒张压波动（$\bar{x} \pm s$）	6.41 ± 2.82	8.62 ± 2.59	5.52 ± 2.40	6.037	0.000[b]

注：a，卡方检验；b，两独立样本 t 检验

表 2 MMSE 评分降低与动脉血压的相关性

Tab.2 Relevance of MMSE score reduce with arterial blood pressure

变量	MMSE评分差值	
	r 值	*P* 值
平均收缩压	-0.191	0.023
平均舒张压	-0.106	0.134
收缩压波动	0.650	0.000
舒张压波动	0.428	0.000

表 3 逐步回归分析 MMSE 评分降低与动脉血压的关系

Tab.3 Multiple stepwise regression model predicting relationship between decrease in mini mental state examination score and blood pressure

变量	回归系数	标准误	*t* 值	*P* 值	标准化偏回归系数
截距	2.728 18	1.755 90	1.55	0.123 2	0
收缩压波动	0.512 67	0.064 92	7.90	0.000 0	0.584 40
舒张压波动	0.264 82	0.078 57	3.37	0.001 0	0.248 78

3 讨 论

本研究旨在探讨血压波动与 AD 患者认知功能降低之间的关系。为了进行全面的认知功能评估，研究采用了 MMSE。MMSE 对诊断痴呆敏感度及特异度均很高，且项目少、内容精练，易于实施，适合于我国中老年智力状态的评估[5]。为提高实验的严谨性，采用了随访间血压变异性（visit-to-visit blood pressure variability，VVV）来评估动脉血压的变化。VVV 是血管内皮功能障碍的一个重要指标。并且其为心肌梗死、脑卒中及心血管病死率重要预后因素。此外，更重要的是，随访间血压波动的升高可以预测大脑微出血、脑白质高信号及脑萎缩的发展情况[6]。

不少研究发现心血管危险因素和疾病，包括动脉粥样硬化、高血压、房颤、糖尿病及脑卒中等，与 AD 的发病及预后均有潜在的影响。因此更大的血压波动可能潜在地通过导致大脑结构改变和脑小血管疾病从而损害认知功能[7]。高血压是脑血管疾病，包括中风的危险因素。但血压波动对大脑的微血管损伤的作用，对大脑变性的作用，对老年人认知功能下降的影响却鲜有人关注。此外，血压指数替代平均值，一直被忽视了很长一段时间。在这方面，已经有研究报道 BP 的波动可能作为一种对靶器官损伤评估的预后因子。

本研究的主要发现在于，在轻度至中度 AD 患者中，收缩压波动与显著的认知功能恶化相关联。但同时需要指出的是，VVV 具体是通过何种途径使认知功能恶化加快的，仍需要进一步研究。血压波动可以引起认知功能下降的机制，现在认为可能是通过大脑微脉管系统和血流动力学异常所介导的。脑微脉管系统和血流动力学异常可能会改变神经血管的偶合，促进和维持与 AD 发病相关的生物进程[8]。已经有病理学研究、观察及临床实验等发现血脑屏障微血管损伤可导致神经元损伤，加速神经元丢失和脑萎缩[9]。也有学者提出，血压波动可造成颈动脉血管重塑，从而增加隐性脑损伤和脑卒中风险[10]。然而，本研究的目的旨在解释动脉血压波动与认知功能下降之间的关系，VVV 可使轻中度 AD 患者认知功能恶化加重。所以，综上所述，随访间血压变异性可作为 AD 认知功能恶化进程的一个重要的评价指标。

参 考 文 献

[1] Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, et al. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment[J]. Neurobiology Aging, 2012, 33(6): 1127.

[2] Luzzi S, Vella L, Bartolini M, et al. Atherosclerosis in the evolution of Alzheimer's disease: can treatment reduce cognitive decline[J]. Alzheimers Dis, 2010, 20(3): 893-901.

[3] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease.[J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944.

[4] Weimera DL, Sager MA. Early identification and treatment of Alzheimer's disease: social andfiscal outcomes[J]. Alzheimers Dement, 2009, 5(3): 215-226.

[5] 闵宝权，贾建平，楚长彪，等. 认知功能检查量表在老年期痴呆临床诊断中的应用[J]. 中国临床康复，2002，6(1)：30-41.

[6] Lau KK, Wong YK, Chan YH, et al. Visit-to-visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases relationships and comparisons with vascular markers of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(1): 230-235.

[7] Lattanzi S, Luzzi S, Provonciali L. Blood pressure variability predicts cognitive decline in Alzheimer's disease patients[J]. Neurobiology of Aging, 2014, 35(10): 2282-2287.

[8] Alrawi YA, Panerai RB, Myint PK, et al. Pharmacological blood pressure lowering in the older hypertensive patients may lead to cognitive impairment by altering neurovascular coupling[J]. Medical Hypotheses, 2013, 80(3): 303-307.

[9] Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, et al. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia?[J]. Stroke, 2003, 34(3): 806-812.

[10] Nagai M, Kario, K. Visit-to-visit blood pressure variability, silent cerebral injury, and risk of stroke[J]. American journal of Hypertens, 2013, 26(12): 1369-1376.

（责任编辑：冉明会）