

· 临床研究 ·

血管紧张素转换酶抑制剂对慢性心力衰竭患者认知功能障碍的改善作用

陈啸¹, 笏月芳², 张嘉玮^{1*}, 许戴蔷¹

(¹ 江苏省荣军医院心肺康复科, 无锡 214000; ² 无锡市精神卫生中心功能科, 无锡 214000)

【摘要】 目的 探讨血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对慢性心力衰竭(CHF)伴认知功能障碍患者认知功能的改善作用。**方法** 选取2017年9月至2019年2月江苏省荣军医院住院治疗及无锡市山北街道合并认知功能障碍的CHF患者60例,采用随机数表法将患者分为治疗组和对照组,各30例。对照组患者的治疗包括病因治疗、去除诱因、改善心力衰竭等传统疗法,治疗组在对照组基础上给予ACEI治疗。分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、汉密顿焦虑量表(HAMA)和汉密顿抑郁量表(HAMD)分别评估患者的认知功能、焦虑和抑郁状况。采用SPSS 21.0统计软件分析数据。**结果** 干预前,2组患者MoCA各项评分及总分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预后,与对照组相比,治疗组患者MoCA各项评分均有所增加,其中视空间及执行能力[(4.27±0.52) vs (2.70±0.54)分]和总分值[(24.70±1.09) vs (22.23±1.43)分]差异有统计学意义($P<0.01$)。与干预前比较,治疗组干预后各项MoCA评分均增加,其中总分[(24.70±1.09) vs (22.60±1.54)分]和视空间及执行能力[(4.27±0.52) vs (2.77±0.68)分]差异有统计学意义($P<0.05$)。干预前及干预后,2组患者间心功能、左室射血分数、焦虑、抑郁评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);各组干预前后上述指标比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。治疗期间2组患者心功能始终处于稳定状态,均未诱发急性心功能衰竭,药物治疗种类及方案也未调整。2组患者均未出现严重不良反应,亦未出现新的合并症。**结论** ACEI类药物能够改善CHF患者的认知功能,提高患者的执行能力。

【关键词】 血管紧张素转换酶抑制剂;慢性心力衰竭;认知功能障碍

【中图分类号】 R541

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.08.126

Alleviation of cognitive impairment by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure

CHEN Xiao¹, DA Yue-Fang², ZHANG Jia-Wei^{1*}, XU Dai-Qiang¹

(¹Department of Cardiopulmonary Rehabilitation, Jiangsu Rongjun Hospital, Wuxi 214000, China; ²Department of Function, Wuxi Mental Health Center, Wuxi 214000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) on the cognitive function in patients with chronic heart failure (CHF) and cognitive dysfunction. **Methods** From September 2017 to February 2019, a total of 60 CHF patients with cognitive dysfunction from Rongjun Hospital of Jiangsu Province and Shanbei Street of Wuxi City was selected and randomized into the treatment group and the control group. The treatment for the control group included etiological treatment, eliminating inducements and improving the symptoms of heart failure. The treatment group were treated with ACEI plus the treatment for the control group. Montreal Cognitive assessment scale (MoCA) was used for the evaluation of cognition, Hamilton anxiety scale (HAMA) for anxiety, and Hamilton depression scale (HAMD) for depression. SPSS statistics 21.0 was used for data analysis. **Results** Before the intervention, there was no significant difference in MoCA scores and total scores between the two groups ($P>0.05$). After the intervention, MoCA scores for the treatment group were higher than those for the control group, among which visual space and executive ability [(4.27±0.52) vs (2.70±0.54)] and total score [(24.70±1.09) vs (22.23±1.43)] had significant difference ($P<0.01$). The scores of MoCA in the treatment group were higher after the intervention than before the intervention, and the total score [(24.70±1.09) vs (22.60±1.54)] and visual space and executive ability [(4.27±0.52) vs (2.77±0.68)] had significant difference ($P<0.05$). No significant difference was observed between the two groups in the scores for cardiac function, left ventricular ejection fraction, anxiety and depression both before and after the intervention ($P>0.05$), and no significant difference was observed in the above indices before and after the intervention in two groups ($P>0.05$). During the treatment period, the cardiac function in the

收稿日期: 2019-02-21; 接受日期: 2019-05-07

基金项目: 无锡市卫生计生委科研青年项目(Q201734); 无锡市卫生计生委科研面上项目(MS201739)

通信作者: 张嘉玮, E-mail: 176170743@qq.com

two groups remained stable without induced acute heart failure and adjustment of drug treatment in either the type or the scheme. No serious adverse reactions or new complications occurred in both groups. **Conclusion** ACEI can improve cognitive function and the ability to perform tasks in CHF patients.

【Key words】 angiotensin-converting enzyme inhibitors; chronic heart failure; cognitive dysfunction

This work was supported by the Scientific Research Project for the Youth of Wuxi Health and Family Planning Commission (Q201734) and the General Program of Scientific Research of Wuxi Health and Family Planning Commission (MS201739).

Corresponding author: ZHANG Jia-Wei, E-mail: 176170743@qq.com

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心脏收缩障碍或者舒张障碍导致的一种综合性疾病。国内统计数据显示,我国 CHF 患病率正随着年龄的增加显著上升^[1]。认知功能是对情境、需求和目标意识的关键功能^[2]。国内外均有研究报道,CHF 患者的认知功能可能会发生不同程度损伤^[3,4],并与较差的临床结果相关,如会使 CHF 患者出院 6 个月内心血管风险增高 1.7 倍^[5]。目前普遍认为,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)能够从病理生理角度完善当今 CHF 患者的康复,使 CHF 患者认知功能及预后得到改善。鉴于此,本研究比较了 ACEI 治疗以及常规抗心力衰竭治疗对 CHF 患者认知功能的临床疗效,现具体报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 9 月至 2019 年 2 月江苏省荣军医院心肺康复科住院治疗及无锡市山北街道合并有认知功能障碍的 CHF 患者作为研究对象,共 60 例。按随机数表法将患者分为治疗组与对照组,各组 30 例。纳入标准:(1)符合中国 CHF 诊断和治疗指南 2014 版中的诊断标准^[6];(2)符合纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级 II~IV 级,且病情稳定;(3)年龄 ≥ 60 岁;(4)小学以上文化;(5)蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表评分 < 26 分。排除标准:(1)入组前 1 年内服用过 ACEI 或血管紧张素 II 受体阻断剂(angiotensin II receptor blockers, ARBs);(2)恶性肿瘤;(3)慢性肝病、慢性肾病及肾功能不全、慢性贫血;(4)入组前半年内没有发生过急性心肌梗死、脑卒中;(5)心脏瓣膜性疾病;(6)脊髓脱髓鞘病变、帕金森氏病等神经系统疾病;(7)已明确诊断痴呆;(8)严重精神疾病;(9)不稳定 CHF 患者;(10)预期寿命少于 1 年的心脏以外疾病;(11)酒精等成瘾物质依赖;(12)目前正在服用抗焦虑、抗抑郁、抗癫痫、抗精神病药物、改善认知功能或者可能对认知功能产生影响的药物。患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组:(1)根据 CHF 的基本病因,有针对性地进行适当治疗,控制血压、血糖、血脂,对于冠心病患者积极改善心肌缺血;(2)去除诱因,注意休息,适当体力活动,低盐低脂饮食,控制感染和心率,防止水电解质紊乱;(3)改善心力衰竭症状,根据各自需要完善强心、利尿、扩血管治疗。治疗组:在对照组的基础上增加 ACEI 治疗,选用培哚普利叔丁胺片(施维雅天津制药有限公司)4 mg,口服,每日早晨 1 次,该组患者入组后即刻开始进行 ACEI 的治疗,连续治疗 6 个月,在治疗过程中每日需要监测血压,一旦发生低血压,考虑减量或者停止。所有入选的患者住院的由医生护士进行实施,属于家庭康复治疗的由患者家属帮助实施。

1.2.2 观察指标 (1)认知功能评估 采用 MoCA 量表^[7]快速筛查认知功能,包括视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆、定向。计分规则采用王伟等^[8]翻译的 MoCA 量表北京版,总计 30 分。如果患者受到的教育年限 ≤ 12 年时,总分需要加 1 分。总分值 < 26 分评定为认知功能损伤。(2)情绪状态评估 使用汉密顿焦虑量表^[9](Hamilton anxiety scale, HAMA)和汉密顿抑郁量表^[10](Hamilton depression scale, HAMD)分别评估焦虑情绪和抑郁情绪。HAMA: > 29 分可能为严重焦虑; > 21 分有明显焦虑; > 14 分肯定有焦虑; > 7 分可能有焦虑; < 6 分无焦虑。HAMD: > 35 分可能为严重抑郁, > 20 分可能是轻-中度抑郁, < 8 分为无抑郁症状。

1.2.3 评价方法 ACEI 治疗前后,分别对 2 组患者的认知功能、情绪状况及心功能进行评估。评估选取安静时段进行,并由江苏省荣军医院经验丰富的精神科主治医师培训的 2 名研究者独立操作。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者基线资料比较

2组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$;表1),具有可比性。

表1 2组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between 2 groups ($n=30$)

Item	Treatment group	Control group	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	80.30±8.17	81.30±6.88	0.620
Gender(male/female, n)	9/21	9/21	1.000
Normal marriage[$n(\%)$]	18(60.0)	14(46.7)	0.301
Monthly income(RMB ¥, $\bar{x}\pm s$)	3203±641	3206±723	0.159
Schooling duration(year, $\bar{x}\pm s$)	8.77±2.11	8.60±1.52	0.213
NYHA class($\bar{x}\pm s$)	2.53±0.73	2.60±0.77	0.069
Course of disease (year, $\bar{x}\pm s$)	5.17±1.76	5.00±1.80	0.233
Hypertension[$n(\%)$]	22(73.3)	24(80.0)	0.542
Hyperlipidemia[$n(\%)$]	20(66.7)	23(76.7)	0.390
Diabetes mellitus[$n(\%)$]	10(33.3)	11(36.7)	0.787
Coronary heart disease[$n(\%)$]	16(53.3)	19(63.3)	0.432
Atrial fibrillation[$n(\%)$]	9(30.0)	7(23.3)	0.559
Digitalis[$n(\%)$]	18(60.0)	16(53.3)	0.602
Diuretics[$n(\%)$]	25(83.3)	26(86.7)	0.718
Use of vasodilators[$n(\%)$]	15(50.0)	17(56.7)	0.605
CCBs[$n(\%)$]	18(60.0)	17(56.7)	0.793
Beta blockers[$n(\%)$]	21(70.0)	19(63.3)	0.584
Anticoagulant therapy[$n(\%)$]	19(63.3)	22(73.3)	0.405
Use of statins[$n(\%)$]	23(76.7)	25(83.3)	0.519
Diazepam sleep drugs[$n(\%)$]	9(30.0)	11(36.7)	0.584

NAHA: New York Heart Association; CCBs: calcium channel blockers.

2.2 治疗前后2组患者 MoCA 评分情况比较

干预前,2组患者在 MoCA 具体项目和总分方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预6个月后,治疗组患者 MoCA 评分各项分值较干预前均有所增加,其中在视空间及执行能力和总分方面增加较显著,差异有统计学意义($P<0.01$);但对照组患者干预前后的 MoCA 各项分值及总分差异无统计学意义($P>0.05$)。干预6个月后,与对照组患者相比,治疗组患者 MoCA 各项评分均增加,其中视空间及执行能力评分和总分值显著增加,差异有统计学意义($P<0.01$;表2)。

2.3 2组患者治疗前后心功能分级、左室射血分数及情绪状态比较

干预前与接受6个月干预后,2组患者心功能、左室射血分数、焦虑、抑郁评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组干预前后各项评分比较差异亦无统计学意义($P>0.05$;表3)。

2.4 安全性及合并症评价

在治疗期间,2组患者心功能始终处于稳定状态,均未诱发急性心功能衰竭,药物治疗种类及方案也未调整。治疗组患者未出现明显的过敏及血压过低表现,仅有3例患者偶尔出现轻微干咳,患者表示能够耐受,未停止服用 ACEI,未影响后续的临床观察。除此之外,2组患者无出现其他不良反应,亦未出现新的合并症,包括高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病、房颤。

表2 干预前后2组患者 MoCA 评分情况比较

Table 2 Comparison of MoCA scores between two groups before and after intervention ($n=30$, score, $\bar{x}\pm s$)

Group	Visual space and executive ability	Nomenclature	Attention	Language	Abstract	Delayed recall	Orientation	Total
Treatment								
Before intervention	2.77±0.68	2.90±0.31	3.60±0.56	2.90±0.31	1.83±0.38	3.10±0.66	5.50±0.57	22.60±1.54
After intervention	4.27±0.52 ^{*#}	3.00±0.00	3.73±0.52	2.97±0.18	1.93±0.25	3.23±0.73	5.57±0.50	24.70±1.09 ^{*#}
Control								
Before intervention	2.80±0.61	2.93±0.25	3.63±0.61	2.85±0.35	1.83±0.38	3.17±0.53	5.53±0.51	22.87±1.25
After intervention	2.70±0.54	2.93±0.25	3.50±0.68	2.83±0.38	1.83±0.38	3.13±0.57	5.47±0.51	22.23±1.43

MoCA: Montreal cognitive assessment. Compared with before intervention, ^{*} $P<0.01$; compared with control group, [#] $P<0.01$.

表3 干预前后2组患者心功能、LVEF及情绪状态比较

Table 3 Comparison of cardiac function, LVEF and mood between two groups before and after intervention ($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

Group	NYHA class		LVEF(%)		HAMA(score)		HAMD(score)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
	intervention	intervention	intervention	intervention	intervention	intervention	intervention	intervention
Treatment	2.53±0.73	2.60±0.56	44.60±4.91	46.10±4.07	20.23±4.40	18.80±4.75	23.47±3.42	22.50±3.35
Control	2.60±0.77	2.66±0.55	45.17±4.19	45.03±3.93	18.87±5.12	18.53±4.95	24.00±2.97	23.73±2.80

NAHA: New York Heart Association; LVEF: left ventricular ejection fraction; HAMA: Hamilton anxiety scale; HAMD: Hamilton depression scale.

3 讨论

多年来,对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)有影响作用的ACEI一直是CHF患者主要的治疗内容。不仅如此,ACEI在神经递质调节中也能发挥重要作用。Almeida等^[11]和Zuccala等^[12]研究发现ACEI在不同程度改善CHF患者心功能的同时,还能对认知功能起到保护作用;国内马兆垠^[13]研究进一步证实ACEI能够使CHF患者认知功能相关方面都得到明显改善。因此,从理论上讲,我们有理由认为ACEI可能对CHF患者的认知功能确实起到了一定的保护作用,但具体哪些方面得到保护或改善尚不得知。本研究结果显示,治疗组患者在服用6个月ACEI以后,认知功能的各个方面都有改善,尤其在视空间及执行能力方面的差异有统计学意义($P<0.01$),而对照组患者干预前后的认知功能无显著改善,且治疗前2组认知功能基线水平是一致的,表明ACEI可能对CHF患者的认知功能产生了一定的保护作用,这与我们的假设是吻合的。

近年来,有研究发现左室射血分数和房颤对CHF患者的认知功能有一定的影响^[14,15],国内还有相关研究发现,焦虑抑郁情绪可能会对CHF患者的认知功能产生影响^[16]。本研究发现在治疗过程中,2组患者心功能始终处于稳定状态,2组患者6个月期间的药物治疗种类及方案均未调整,没有出现新的合并症,心功能、左室射血分数、焦虑、抑郁方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),提示ACEI对CHF患者的认知功能具有直接的保护作用,排除了ACEI改善心力衰竭症状和情绪因素以后对认知功能产生间接保护作用的可能性。

探讨上述产生的直接保护作用机制首先需从神经内分泌功能的角度分析CHF患者认知功能发生障碍的机制。RAAS能够对心血管功能起到调节作用,对于CHF患者而言,RAAS被激活是一个重要环节,一旦被激活,大脑血流灌注的调节功能就会发生紊乱,导致血管内皮功能损伤,影响脑血管功能,进而损伤认知功能。RAAS广泛分布于中枢神经系统,并且能够释放肾素,血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)能在肾素的作用下裂解生成血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)和血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)。有研究证实老年斑(senile plaque, SP)是阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)特征性病理改变,SP主要成分为A β 淀粉样蛋白^[17],A β 淀粉样蛋白沉淀聚积可引起神经

元细胞毒性及神经元纤维变性^[18-20],对认知功能能够产生负面的影响。同时Zou等^[21]还研究发现A β 淀粉样蛋白受到脑脊液内ACE水平的影响,ACE水平越高,脑组织萎缩程度和A β 淀粉样蛋白水平就越高,可见ACE与AD的发病率存在紧密关联。因此,ACEI可以通过抑制ACE减少A β 淀粉样蛋白的产生,从而减少对神经元及神经纤维的损伤,对CHF患者的认知功能产生保护作用。同时ACEI可通过抑制缓激肽的降解,使缓激肽活性增强,介导前列腺素生成,对血管起到扩张的作用,改善全身血流动力学^[22],从而使大脑血流灌注也可以得到有效改善,保护认知功能。另一方面,Ang Ⅱ有两个受体,分别为血管紧张素受体1(angiotensin Ⅱ type 1 receptor, AT1R)和血管紧张素受体2(angiotensin Ⅱ type 2 receptor, AT2R),Ang Ⅱ主要作用于AT1R,导致血管收缩和内皮功能紊乱,同时通过氧化应激途径对脑血管功能造成损伤^[23]。但AT2R可以拮抗AT1R,促进神经细胞分化和再生,有利于神经功能恢复,而且可以改善认知功能^[24]。ACEI可通过抑制Ang Ⅱ的产生,减少Ang Ⅱ介导的炎症反应及胆碱能受抑制作用,从而改善脑血管收缩和内皮功能,保护认知功能。

综上,在CHF患者的诊治过程中,我们应该及时准确地完善患者的药物治疗方案,特别是规范化地ACEI治疗。目前已经发现ACEI不仅能够防止心室重构进而改善心脏功能,还可以对CHF患者的认知功能起到保护作用。因此,我们还需要加强针对患者的说服教育,要求患者家属督促患者服药,提高患者服用ACEI的依从性。但本研究还存在一定的不足,即随访时间较短,无法证实认知功能改善程度与药物种类及使用剂量之间的关联性。今后需进行更多研究,分别评估CHF患者服用ACEI后6个月、9个月、1年甚至更长时间的认知功能变化,比较服用不同种类ACEI及同类ACEI不同剂量的CHF患者认知功能的变化,进一步验证ACEI与CHF患者认知功能的相关性。

【参考文献】

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(235):1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.
Chen WW, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of Cardiovascular Disease Report in China 2017[J]. Chin Circ J, 2018, 33(235): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.01.001.
- [2] Borson S. Cognition, aging, and disabilities: conceptual issues[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2010, 21(2), 375-382. DOI: 10.1016/j.pmr.2010.01.001.
- [3] Pressler SJ, Subramanian U, Kareken D, et al. Cognitive deficits

- and health related quality of life in chronic heart failure[J]. Cardiovasc Nurs, 2010, 25(3): 189-198. DOI: 10.1097/jcn.0b013e3181ca36fe.
- [4] 胡阳, 邓洁, 王煜, 等. 老年慢性心力衰竭患者认知功能障碍的分析[J]. 中国心血管杂志, 2011, 16(6): 431-434. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2011.06.008.
Hu Y, Deng J, Wang Y, et al. Analysis of cognitive impairment in elderly patients with chronic heart failure[J]. Chin J Cardiol, 2011, 16(6): 431-434. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2011.06.008.
- [5] Gelow JM, Mudd JO, Chien CV, et al. Usefulness of cognitive dysfunction in heart failure to predict cardiovascular risk at 180 days[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(5): 778-782. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.040.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
Chinese Society of Cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure in China 2014[J]. Chin J Cardiovasc Dis, 2014, 42(2): 98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [7] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [8] 王炜, 靳慧, 丁斌蓉, 等. 北京版 MoCA 在长沙地区缺血性脑血管病人群中的应用及长沙版 MoCA 的形成[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(6): 349-353. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.06.008.
Wang W, Jin H, Ding BR, et al. Application of Beijing MoCA in ischemic cerebrovascular disease population in Changsha area and formation of Changsha MoCA[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2011, 37(6): 349-353. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.06.008.
- [9] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册[M]. 第2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 181-183.
Zhang MY, He YL. Handbook of Psychiatric Rating Scale[M]. 2nd. Changsha: Hunan Science and Technology Publishing House, 2015: 181-183.
- [10] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册[M]. 第2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2015: 143-148.
Zhang MY, He YL. Handbook of Psychiatric Rating Scale[M]. 2nd. Changsha: Hunan Science and Technology Publishing House, 2015: 143-148.
- [11] Almeida OP, Tamai S. Clinical treatment reverses attentional deficits in congestive heart failure[J]. BMC Geriatr, 2001, 11(2): 2-4. DOI: 10.1186/1471-2318-1-2.
- [12] Zuccala G, Onder G, Marzetti E. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure[J]. Eur Heart J, 2005, 26(3): 226-233. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi058.
- [13] 马兆垠. 血管紧张素转化酶抑制剂对慢性心力衰竭患者认知功能的影响[D]. 山东大学, 2014.
Ma ZY. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on cognitive function in patients with chronic heart failure[D]. Shandong Univ, 2014.
- [14] 陈啸, 张嘉玮, 笕月芳. 有氧运动联合认知行为治疗对慢性心力衰竭患者认知功能损伤的改善作用[J]. 现代医学, 2019, 47(2): 141-151. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.007.
Chen X, Zhang JW, Da YF. Aerobic exercise combined with cognitive behavioral therapy improves cognitive impairment in patients with chronic heart failure[J]. Mod Med, 2019, 47(2): 141-151. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2019.02.007.
- [15] 陈啸, 张嘉玮, 许戴蕾, 等. 房颤对慢性心力衰竭患者认知功能的影响[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(3): 286-288. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.03.12.
Chen X, Zhang JW, Xu DQ, et al. Effects of atrial fibrillation on cognitive function in patients with chronic heart failure[J]. New Clin Med China, 2019, 12(3): 286-288. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.03.12.
- [16] 陈啸. 有氧运动联合认知行为治疗对慢性心力衰竭患者认知功能损伤的改善作用[D]. 苏州大学, 2017.
Chen X. Aerobic exercise combined with cognitive behavioral therapy improves cognitive impairment in patients with chronic heart failure[D]. Suzhou Univ, 2017.
- [17] 张艳梅, 陈金, 郭伟, 等. GCs 对 VD 大鼠行为学及海马脑区 tau 蛋白、P-tau 蛋白、A β 淀粉样蛋白表达影响的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 6(32): 494-496. DOI: 1003-2754(2015)06-0494-03.
Zhang YM, Chen J, Wu W, et al. Experimental study on the effects of GCs on the behavior of VD rats and the expression of tau protein, P-tau protein and A beta amyloid protein in hippocampus[J]. J Stroke Neurol, 2015, 6(32): 494-496. DOI: 1003-2754(2015)06-0494-03.
- [18] 梁国聪, 石胜良, 毕桂南, 等. β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白在血管性痴呆发病机制中的作用[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(5): 661-664. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2011.05.061.
Liang GC, Shi SL, Bi GN, et al. Role of beta-amyloid protein and tau protein in the pathogenesis of vascular dementia[J]. J Guangxi Med Univ, 2011, 28(5): 661-664. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2011.05.061.
- [19] Bookheim SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2009, 343(7): 450-456. DOI: 10.1056/NEJM20000-8173430701.
- [20] 单守勤, 赵权, 张立营, 等. 阿尔茨海默病患者的脑脊液 tau 蛋白及 A β 1-42 水平[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(11): 691-693. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.11.012.
Shan SQ, Zhao Q, Zhang LY, et al. Tau protein and A β 1-42 level in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2011, 37(11): 691-693. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.11.012.
- [21] Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, et al. Angiotensin converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 Abeta(1-42) to Abeta(1-40) and its inhibition enhances brain Abeta deposition[J]. J Neuro Sci, 2007, 27(32): 8628-8635. DOI: 10.1523/jneurosci.1549-07.2007.
- [22] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 171-172.
Ge JB, Xu YJ, Wang C. Internal Medicine[M]. 9th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2018: 171-172.
- [23] Hajjar I, Rodgers K. Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease? [J]. Curr Opin Cardiol, 2013, 28(4): 417-425. DOI: 10.1001/archneur.2012.1010.
- [24] Steckelings UM, Kaschina E, Unger T. The AT2 receptor: a matter of love and hate[J]. Peptides, 2005, 26(8): 1401-1409. DOI: 10.1016/j.peptides.2005.03.010.

(编辑: 张美)