·临床研究·

高血压合并糖尿病与老年人认知功能的关系

郭 琼*,张建起,石 蕊
(武警后勤学院附属医院心血管内科,天津 300162)

【摘 要】 **目的** 探讨高血压合并糖尿病(DM)对老年人认知功能的影响。**方法** 选取2015年6月至2016年6月期间在武警后勤学院附属医院心血管内科诊治的60~80岁患者129例。根据合并高血压和糖尿病情况分为3组:单纯高血压组(n=59)、单纯DM组(n=30)和高血压+DM组(n=40)。收集患者的一般资料,并进行简易精神状况检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估。**结果** 与单纯高血压组和单纯DM组相比,高血压+DM组患者的MMSE和MoCA评分显著降低,且轻度认知障碍(MCI)发生率显著增高,差异均具有统计学意义(P<0.05)。logistic回归分析结果显示,年龄、糖化血红蛋白、高血压病程、独居、痴呆家族史是认知功能减退的危险因素(P<0.05),受教育年限是认知功能减退的保护因素(P<0.05)。**结论** 与单纯高血压和单纯DM患者相比,高血压合并DM会加重认知功能的减退。

【关键词】 高血压;糖尿病;认知功能;老年人
【中图分类号】 R592; R544.1 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.009

Correlation of cognitive function with hypertension and diabetes mellitus in the elderly

GUO Qiong*, ZHANG Jian-Qi, SHI Rui
(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police, Tianjin 300162, China)

【**Abstract**】 **Objective** To determine the effect of hypertension complicated with diabetes mellitus (DM) on cognitive function in the elderly. **Methods** A total of 129 elderly patients (aged 60 to 80 years) admitted in our department from June 2015 to June 2016 were recruited in this study. They were divided into hypertension group (n=59), DM group (n=30), and hypertension complicated with DM group (hypertension+DM, n=40). Their general information and clinical data were collected. Their cognitive function was evaluated by mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA). **Results** Compared with hypertension group and DM group, the hypertension+DM group had lower scores of MMSE and MoCA, and higher incidence of mild cognitive impairment (MCI, all P<0.05). Logistic regression analysis indicated that age, glycosylated hemoglobin (HbA1c), duration of hypertension, solitary and familial history of dementia were risk factors for cognitive impairment (P<0.05), while high educational level was a protective factor (P<0.05). **Conclusion** Compared with essential hypertension and simple DM, hypertension complicated with DM aggravates cognitive impairment in the elderly.

【**Key words**】 hypertension; diabetes mellitus; cognitive function; aged

Corresponding author: *GUO Qiong*, *E-mail*: *guoqiong022@163.com*

轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)是一种介于正常衰老和痴呆的中间状态[1],部分MCI人群将发展成阿尔兹海默病(Alzheimer's disease,AD),给家庭和社会带来沉重负担。高血压和糖尿病(diabetes mellitus,DM)是老龄人口的常见多发病,两者均是认知功能减退的危险因素。目前国内外研究大多关注高血压或DM对老年人认知功能减退的影响,而对同时合并此两种疾病对老年人认知功能的影响相关报道较少。本研究旨在讨论高血压合并DM与老年人认知功能减退的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年6月至2016年6月期间在武警后勤学院附属医院心血管内科诊治的60~80岁患者129例。入选标准:(1)原发性高血压和(或)2型

收稿日期:2016-09-19;**修回日期**:2016-10-08
通信作者:通信作者:郭 琼,E-mail:guoqiong022@163.com

DM;(2)头部核磁共振检查无明确脑梗死及广泛脑白质脱髓鞘;(3)配合认知功能评估;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)继发性高血压;(2)存在可导致认知功能障碍的其他脑部疾病(如颅内占位、多系统萎缩、帕金森病、多发性硬化、额颞叶痴呆等)及全身疾病;(3)严重颅内外血管狭窄(狭窄率>50%);(4)脑卒中病史;(5)合并严重全身疾病(如心功能不全、肾功能不全、呼吸衰竭等);(6)严重听力、视力障碍或肢体残疾。根据合并高血压和DM情况分为3组:单纯高血压组(n=59)、单纯DM组(n=30)和高血压+DM组(n=40)。

1.2 方法

收集患者资料包括年龄、性别、身高、体质量、受教育年限、独居情况、吸烟史、饮酒史、痴呆家族史、高血压病家族史、糖尿病家族史和脑卒中家族史;计算体质量指数;测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及血脂水平。

对所有入组者行简易精神状况检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估。认知功能减退标准:MMSE得分文盲≤19分、小学文化程度≤22分、初中及以上程度≤26分;或MoCA得分<26分(受教育年限<12年者加1分)。

1.3 统计学处理

采用SPSS21.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。采用非条件logistic回归进行多因素分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较

与单纯DM组相比,单纯高血压组和高血压+DM组患者的SBP、DBP、高血压病程和有高血压家族史者显著增加;与单纯高血压组相比,单纯DM组和高血压+DM组患者的FPG、HbA1c、糖尿病病程和有糖尿病家族史者显著增加($P<0.05$;表1)。

2.2 各组认知功能比较

与单纯高血压组和单纯DM组相比,高血压+DM组患者的MMSE和MoCA评分显著降低,且MCI发生率显著增高,差异均具有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.3 MCI组与非MCI组患者资料比较

依据MoCA评分结果将所有患者分为两组:MCI组(n=48)与非MCI组(n=81)。两组患者的年龄、受教育年限、独居情况、SBP、HbA1c、高血压病

表1 各组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among groups

Item	Hypertension group (n=59)	DM group (n=30)	Hypertension+DM group (n=40)
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	69.97±5.50	68.13±4.88	71.25±5.07
Education duration(years, $\bar{x}\pm s$)	7.12±4.06	6.30±3.72	6.67±4.27
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	23.80±1.26	24.00±1.05	23.95±0.96
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	156.20±6.93$^{\triangle}$	129.40±6.43**	156.80±8.35$^{\triangle}$
DBP (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	76.34±9.10$^{\triangle}$	67.70±6.65**	75.05±8.71$^{\triangle}$
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.30±0.34	6.76±0.76**	6.30±0.51**
HbA1c(%, $\bar{x}\pm s$)	5.34±0.60	6.27±0.45**	6.30±0.51**
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.20±0.51	1.30±0.55	1.21±0.70
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.66±0.71	4.68±0.86	4.86±0.75
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.43±0.17	1.47±0.15	1.41±0.20
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.08±1.32	3.34±1.64	3.26±0.78
Hypertension duration(years, $\bar{x}\pm s$)	11.42±6.22$^{\triangle}$	0**	12.48±4.82$^{\triangle}$
DM duration(years, $\bar{x}\pm s$)	0	7.06±3.71**	7.60±3.91**
Male[n(%)]	31(52.6)	16(53.3)	21(52.5)
Living alone[n(%)]	12(20.3)	7(23.3)	7(17.5)
Smoking history[n(%)]	32(54.2)	19(63.3)	21(52.5)
Alcohol drinking history[n(%)]	31(70.8)	17(56.7)	26(65.0)
Familial history of dementia[n(%)]	32(52.5)	19(63.3)	23(57.5)
Familial history of hypertension[n(%)]	46(80.0)$^{\triangle}$	13(43.3)*	29(72.5)$^{\triangle}$
Familial history of diabetes[n(%)]	32(54.2)	25(83.3)*	33(82.5)
Family history of stroke[n(%)]	32(54.2)	18(60.0)	28(70.0)

DM: diabetes mellitus; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol. Compared with hypertension group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$; compared with DM group, $^{\triangle}P<0.05$

史、糖尿病病史和痴呆家族史间的差异具有统计学意义($P<0.05$;表3)。

2.4 多因素分析

以是否存在MCI为因变量,以年龄、受教育年限、SBP、HbA1c、高血压病程、糖尿病病程、独居情况和痴呆家族史为自变量,采用向前逐步法进行非条件logistic回归,回归方程为:$Y=-17.714+0.144X_1-0.190X_2+1.076X_3+1.103X_4+1.245X_5+1.090X_6$($X_1$为年龄,$X_2$为受教育年限,$X_3$为HbA1c,$X_4$为高血压病程,$X_5$为独居情况,$X_6$为痴呆家族史)。结果显示:年龄、HbA1c、高血压病程、独居、痴呆家族史是认知功能减退的危险因素($P<0.05$),受教育年限是认知功能减退的保护因素($P<0.05$;表4)。

表2 各组患者认知功能比较

Table 2 Comparison of cognitive function among groups

Group	n	MMSE		MoCA	
		Scores($\bar{x}\pm s$)	MCI[n(%)]	Scores($\bar{x}\pm s$)	MCI[n(%)]
Hypertension	59	24.67±4.51	17(28.8)	26.58±2.60	18(30.1)
DM	30	24.47±3.67	6(20.0)	26.30±2.21	7(23.3)
Hypertension+DM	40	22.2±5.63*#	22(55.0)*#	25.10±2.13*#	23(57.5)*#

DM: diabetes mellitus; MMSE: mini-mental state examination; MoCA: Montreal cognitive assessment; MCI: mild cognitive impairment. Compared with hypertension group, *$P<0.05$; compared with DM group, #$P<0.05$

表3 MIC组与非MIC组患者一般资料比较

Table 3 Comparison of baseline data between MCI group and non-MCI group

Item	MCI group ($n=48$)	Non-MCI group ($n=81$)	t/χ^2	P value
Age(years,$\bar{x}\pm s$)	72.19±4.23	68.60±5.46	−4.16	0.00
Education duration(years,$\bar{x}\pm s$)	5.06±3.72	7.81±3.87	3.96	0.00
BMI(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	23.92±1.11	23.88±1.13	−0.19	0.84
SBP(mmHg,$\bar{x}\pm s$)	153.53±13.01	148.16±13.56	−2.20	0.03
DBP (mmHg,$\bar{x}\pm s$)	74.40±9.95	73.65±9.60	−0.40	0.69
FPG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	5.96±1.23	5.78±1.03	−0.88	0.38
HbA1c(%,$\bar{x}\pm s$)	6.03±0.67	5.75±0.73	−2.22	0.02
TG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.31±0.71	1.18±0.49	−1.13	0.26
TC(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	4.81±0.71	4.68±0.79	−1.01	0.31
HDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.44±0.19	1.43±0.17	−0.42	0.67
LDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	3.16±1.45	3.21±1.14	−0.24	0.81
Hypertension duration(years,$\bar{x}\pm s$)	11.67±5.81	7.57±5.56	−3.30	0.00
Diabetes duration(years,$\bar{x}\pm s$)	5.19±2.63	3.20±1.98	−2.18	0.03
Male[n(%)]	24(50.0)	44(54.3)	−0.47	0.64
Living alone[n(%)]	14(29.2)	12(14.8)	−1.96	0.04
Smoking history[n(%)]	29(60.4)	43(53.1)	−0.81	0.42
Alcohol drinking history[n(%)]	27(56.3)	47(58.0)	−0.19	0.84
Familial history of dementia[n(%)]	34(70.8)	40(49.4)	−2.37	0.02
Familial history of hypertension[n(%)]	34(70.8)	54(66.7)	−0.49	0.63
Familial history of diabetes[n(%)]	36(75.0)	54(66.7)	−0.99	0.32
Family history of stroke[n(%)]	31(64.6)	47(58.0)	−0.73	0.46

MCI: mild cognitive impairment group; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

表4 MCI的logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis for MCI

Factor	Wald	P value	OR	95% CI
Age	9.97	0.002	2.51	2.01−2.30
Education duration	10.40	0.001	3.47	2.11−2.45
HbA1c	8.25	0.004	2.11	1.76−1.93
Hypertension duration	8.91	0.003	2.30	1.98−2.02
Solitary	4.66	0.031	1.06	1.01−1.23
Familial history of dementia	5.29	0.021	1.45	1.38−1.45

HbA1c: glycosylated hemoglobin

3 讨 论

认知功能是大脑皮层高级神经活动的重要内容,是个体在觉醒状态下认识和理解事物的心理过程,是与外界沟通的必要能力[1]。MCI是指患者出现轻度记忆或认知障碍,但不足以诊断为痴呆的临床现象,是介于正常衰老与痴呆之间的过渡状态。MCI患者每年将有5%~25%进展成AD,给家庭和社会带来沉重负担。如能通过筛查鉴别MCI人群,在早期采取干预措施,延缓其发生发展,无论从经济学或是社会学角度都将有重大意义。因MCI表现无特殊性,诊断多借助于各种神经心理量表,常用的量表包括MMSE、MoCA等。MMSE汉化程度高、可操作性及接受程度好,但反映功能进展方面逊色于MoCA。而MoCA与理论依据和临床研究的相关性好,但耗时长、测试项目难度高、临床可操作性较差。在本研究操作过程中,MoCA较MMSE更为敏感,筛选出MCI人数较MMSE多,但操作难度相对较大,MMSE则耗时短,更适合门诊随访患者的快速评测。

目前已知的认知功能障碍危险因素包括人口学因素(年龄、性别、家族史等)、遗传学因素(载脂蛋白E4、早老素1、早老素2、tau蛋白、β淀粉样肽前体等)、生活方式(吸烟、不合理饮食、缺乏锻炼及社会退缩等)、个人史(教育水平低下、头部创伤、精神疾病等)及血管性疾病(高血压、糖尿病等)[2]。横断面研究发现[3],高血压引起认知功能损害主要表现为注意力、记忆、定向力、执行功能及交流障碍等;DM患者则主要表现为空间执行功能、学习、记忆能力受损。在本研究中,MCI组较非MCI组的年龄更大、受教育年限更短、独居人数更多,并有更高的SBP、HbA1c、痴呆家族史及更长的高血压、糖尿病病程,进一步对MCI进行回归分析后,发现年龄、HbA1c、高血压病程、独居、痴呆家族史是认知功能减退的危险因素,受教育年限是认知功能减退的保护因素,这与国内外报道一致。

高血压导致认知功能减退的机制包括以下几种假设。(1)动脉粥样硬化。多用脉压和脉搏波传导速度进行评估,有研究报道以上指标增高与语言学习、非语言性记忆、工作记忆及认知测评得分降低有关,这是对此理论的佐证之一[4]。(2)自主神经调节功能失衡使得血压正常昼夜节律减弱或消失。夜间血压非生理性下降引起压力负荷对脑血管造成损害,促使脑小血管病变或增加脑大血管事件发生率,影响认知功能[5-9]。(3)高血压患者脑血流量下降,导致组织缺血缺氧。而脑组织中神经元能量储备极少,对缺血缺氧敏感,造成认知功能减退[10,11]。(4)长期高血压可导致脑白质小动脉结构改变,损害脑白质,破坏皮质和皮质下联系结构,导致大脑各功能区联系中断,认知功能信息传递受影响[12,13]。

DM造成中枢神经系统损害的机制包括以下几种假设。(1)长期神经元细胞内的葡萄糖浓度升高,引起糖基化产物堆积,蛋白质交联,促进脑动脉血管壁硬化并抑制抗氧化物合成,引起血管内皮系统损伤,进而导致神经元细胞外基质结构异常。(2)葡萄糖浓度升高使得山梨醇旁路途径增加,其代谢产物增多会增加神经元细胞的渗透性,导致氧自由基增多,对神经元细胞产生损害。(3)通过增强蛋白激酶途径使葡萄糖浓度升高,使神经元细胞外基质的组蛋白基因发生改变,从基因水平对神经元细胞功能产生影响[14]。(4)DM个体胰岛素敏感性下降,脑内胰岛素受体功能紊乱影响葡萄糖代谢。同时,胰岛素是神经细胞的一种营养因子,长期严重不足会导致神经元退行性变[15,16]。

本研究发现,与单纯高血压组和单纯DM组相比,高血压+DM组患者的MCI发病率更高、减退程度更为明显。其可能机制在于:高血压和DM均对脑血管有一定损害,两者在加重血管动脉粥样硬化、损伤血管内皮细胞、促进血管重塑方面具有协同作用;脑组织缺血缺氧与脑内糖代谢紊乱形成恶性循环,也可能使认知功能减退进一步加重。

本研究提示与单纯高血压和单纯DM患者相比,高血压合并DM会加重认知功能减退,提示临床应对此类患者进行早期干预,延缓MCI的发生发展。本研究存在一定局限:样本量较小,可能出现统计学效果偏差;对机制的探讨尚处于理论阶段;长期随访尚未完善,不足以全面反映病程进展。在以后研究中有待于进一步完善。

【参考文献】

[1] DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(1): 15-21. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00262-X.

[2] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 171-173. Expert group of consensus on prevention and treatment of cognitive impairment in China. Consensus on prevention and treatment of cognitive impairment in China[J]. Chin J Intern Med, 2006, 45(2): 171-173.

[3] Jayaraman A, Pike CJ. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions[J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(4): 476. DOI: 10.1007/s11892-014-0476-2.

[4] Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, *et al*. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging[J]. Hypertension, 2008, 51(1): 99-104. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674.

[5] Chi NF, Chien LN, Ku HL, *et al*. Alzheimer disease and risk of stroke: a population-based cohort study[J]. Neurology, 2013, 80(8): 705-711. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828250af.

[6] Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, *et al*. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese[J]. Am J Hypertens, 2014, 27(10): 1257-1267. DOI: 10.1093/ajh/hpu045.

[7] Alperovitch A, Blachier M, Soumare 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. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.05.1777.

[8] Lattanzi S, Luzzi S, Provinciali L, *et al*. Blood pressure variability predicts cognitive decline in Alzheimer's disease patients[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(10): 2282-2287. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.023.

[9] 郑桃林, 刘 超, 何 伟, 等. 原发性高血压合并轻度认知功能障碍的相关性研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(8): 613-616. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.145.
Zheng TL, Liu C, He W, *et al*. Correlation of essential hypertension and mild cognitive impairment in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(8): 613-616. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.145.

[10] 薛 敏, 魏 菁. 高血压患者认知功能及危险因素的分析[J]. 解放军护理杂志, 2007, 24(9B): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2007.09.007.
Xue M, Wei J. Cognitive function of patients with essential hypertension and its risk factors[J]. Nurs J Chin PLA, 2007, 24(9B): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2007.09.007.

[11] Efimova IY, Efimova NY, Triss SV, *et al*. Brain perfusion and cognitive function changes in hypertensive patients[J]. Hypertens Res, 2008, 31(4): 673-678. DOI: 10.1291/hypres.31.673.

[12] 王 平, 曾 慧. 高血压与认知功能关系研究进展[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2C): 677-679. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.06.039.
Wang P, Zeng H. Research progresses on the relationship between hypertension and cogntitive function[J]. Chin Gen Pract, 2011, 14(2C): 677-679. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.06.039.

[13] Semplicini A, Inverso G, Realdi A, *et al*. Blood pressure control has distinct effect on executive function, attention, memory and markers of cerebrovascular damage[J]. J Hum Hypertens, 2011, 25(2): 80-87. DOI: 10.1038/jhh.2010.28.

[14] Harrison LB, Raskin P, Lingvay I. Response to comment on: Harrision *et al*. β-cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy. Diabetes Care 2012; 35: 1406-1412[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): e17. DOI: 10.2337/dc12-1659.

[15] Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, *et al*. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease[J]. Neurology, 2004, 63(7): 1187-1192. DOI: 10.1212/01.WNL.0000140292.04932.87.

[16] Kalmijn S, Feskens EJ, Laxmer LJ, *et al*. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men[J]. Diabetologia, 1995, 38(9): 1096-1102. DOI: 10.1007/s001250050397.

（编辑：吕青远）