

血压与阿尔茨海默病

陈毅 张兆辉 蔡志友

【中图分类号】 R749 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)04-0275-08

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.04.001

越来越多的研究资料表明,血管机制参与了阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生和发展。大量流行病学和临床研究资料发现血压(高血压和低血压)和 AD 的发生和发展有着密不可分的联系。长期的血压变化与 AD 之间存在着关联,尤其是中年时期没有有效的高血压治疗人群在晚年时期更有可能发展为 AD。脑血管疾病可以通过大脑灌注不足和缺氧在高血压和 AD 之间形成桥梁,这可能加速 A β 的聚集,破坏细胞与细胞的连通性,并导致最终的脑神经元的损伤。“高血压”动物模型提示,增高的血压促进了 AD 的病理生理进程。首先,“高血压”加速了 AD 经典病理特征的形成(老年斑和神经元纤维缠结);其次,“高血压”促进了突触和神经元的丢失,导致了认知功能损害和痴呆症状出现;第三,“高血压”加速了脑内的神经炎症和氧化应激,进一步增加了 AD 脑内病理生理进程(老年斑、神经元纤维缠结、突触和神经元丢失等)。有证据表明,抗高血压药物能降低 AD 的发病风险和延缓其进展^[1]。低血压既是痴呆发生的原因也是痴呆患者常伴有的临床体征,低血压可能通过促进脑的灌注不足进一步恶化 AD。所以,科学的血压管理对于 AD 的防治具有重要意义。

1 低血压是 AD 发生的危险因素

研究资料发现收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)数值与老年人群的痴呆患病率成反,相对较低的血压常常和痴呆并存,特别是 AD 患者^[2]。AD 患者的

血压特征明显不同于其他痴呆症的患者,与健康年龄相匹配的人群相比,AD 患者可有低代谢特征,表现为低血压、低血糖、甲状腺功能低下等^[3]。

有研究显示,血压在痴呆诊断前约 3 年开始降低^[4,5],并且在 AD 发生后继续下降^[6-7]。在老年人群中低 DBP(<65 mmHg)明显增加了 AD 的风险和不良预后^[2,8]。随访跟踪了长达 21 年的老年非痴呆人群中(≥ 75 岁),与 DBP >90 mmHg 的人群相比,DBP <70 mmHg 的人群发展为 AD 的风险提高了 2 倍(危险率相对于正常 DBP 组 1.91, 95% CI 1.05 - 3.48)^[9]。在相同的年龄个体中 AD 患者比非痴呆的人群具有更高的直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)发病率^[10-11]。我们也对直立性低血压与 AD 的临床研究资料进行了荟萃分析,5 个研究资料纳入 Meta 分析^[11-15](Table 1),结果提示直立性低血压是 AD 发病的危险因素(OR = 8.27, 95% CI = 4.21 - 16.22, $P < 0.00001$; OR = 8.27, 95% CI = 3.15 - 10.55, $P < 0.00001$) (图 1)。

自主神经系统与许多心血管疾病密切相关,比如血压的高低、血管迷走反射性晕厥、心力衰竭与心律失常等。众所周知,自主神经系统是调节和维持血压的重要机构。AD 患者常常有自主神经功能障碍,所以,自主神经功能失调也就是 AD 患者低血压产生的主要因素^[16-17]。

脑血流量的减少是 AD 和血管性痴呆发生的重要机制,而且脑血流量的减少程度与痴呆的严重程度密切相关。低血压通过降低脑血流量从而加速了 AD 的进程,这种机制与 AD 患者的自主神经功能失调有关^[18-20]。

也有证据表明 AD 患者低血压不利于 A β 从脑内排除,导致 A β 快速聚集、老年斑的形成^[21-22]。

显而易见,低血压不仅是其他痴呆发生的危险

基金项目:国家自然科学基金项目(编号为 81070878/H0902 和 81671051/H0902)、湖北省自然科学基金项目(编号为 2015CFB260)、湖北省卫计委基金项目(编号为 WJ2015MB219)和十堰市自然科学基金项目(编号为 15K70)

作者单位:442000 十堰市,湖北医药学院附属人民医院 十堰市人民医院神经内科[陈毅 蔡志友(通信作者)];武汉大学人民医院神经内科(张兆辉)

表 1 纳入 meta 分析的研究

临床研究	国家	AD 诊断标准	年龄	AD		对照组	
				OH	Total	OH	Total
Freidenberg et al. , 2013 ^[13]	USA	DSM-IV and NINCDS-ADR DA criteria	Not available	40	100	56	88
Allan et al. , 2009 ^[12]	UK	DSM-IV criteria	Over 65	2	38	0	39
Zakrzewska-Pniewska et al. , 2012 ^[15]	Poland	NINCDS-ADRDA criteria	25-91	10	54	0	37
Allan et al. , 2007 ^[11]	UK	NINCDS-ADRDA criteria	Over 65	13	38	5	38
Vitiello et al. , 1993 ^[14]	USA	DSM-III and NINCDS-ADRDA criteria	Not available	16	60	0	20

注:AD 为 Alzheimer's disease; NINCDS-ADRDA 为 National Institute of Neurological and Communicative Diseases and StrokeAlzheimer's Disease and Related Disorders Association; OH 为 orthostatic hypotension

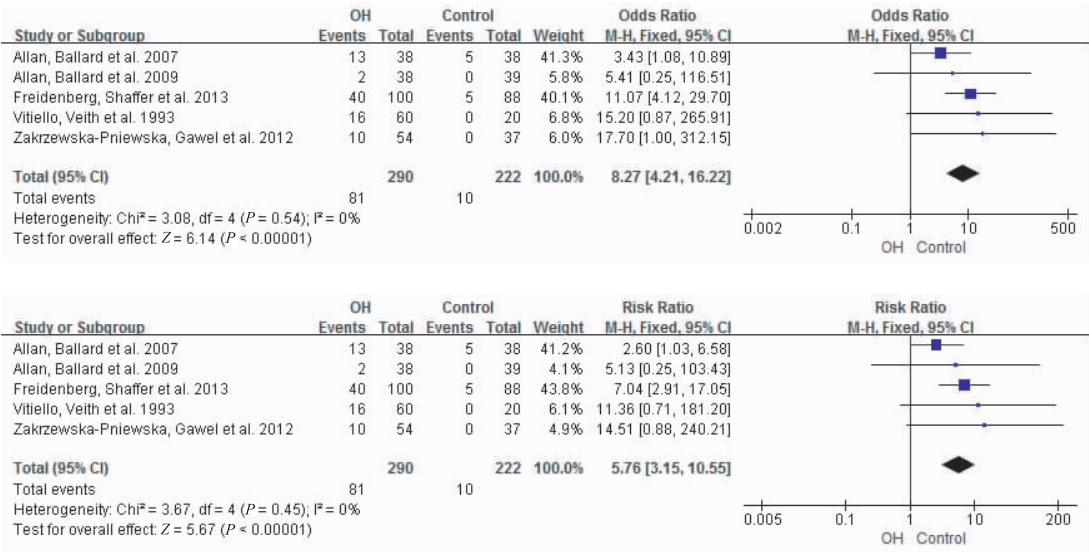


图 1 直立性低血压与 AD 的关系

因素,更是 AD 发生的危险因素。也有研究资料提示降低血压可以延缓 AD 的症状,这种结论主要是针对高血压患者来说,有关低血压患者的降压治疗未见报道。所以,低血压在 AD 发病中的角色有待进一步明确。

2 高血压是 AD 发生的危险因素?

几项研究表明,高血压和高血压相关的脑血管并发症增加了 AD 的发病率^[6,7,23-26]。已经有研究显示了中年期(40~64 岁)高血压和散发性 AD 发病有着独立关系^[27-32](表 2)。诊断为高血压者随后的 10~30 年,这一时间段似乎是 AD 发病的决定性因素。血压升高可能会损害血管导致脑淀粉样血管病变和降低了 Aβ 在脑内的清除^[22]。

一项横断面和长期随访研究结果提示,AD 的发生与舒张压增高有关,与收缩压、平均动脉压和患者自己报告的高血压诊断无关^[33]。檀香山-亚洲老化研究(the Honolulu-Asia Aging study, HAAS)是迄今为止最长的关于血压和痴呆的研究,通过长期的研究评

估 AD 和血管性痴呆(VaD)的发生与不同阶段的 SBP 和 DBP 的风险关系,通过抗高血压药物治疗或缺乏治疗进行了分类,并且校正了年龄、教育、ApoE-ε4 等位基因、吸烟和酒精摄入等因素^[22,27,29,34-36]。HAAS 的研究发现,充分控制中年高血压能够降低晚年期 AD 的风险。此外,从中年到晚年的 32 年随访中发现,继续发展为痴呆的男性与那些没有痴呆的相比,每年的 SBP 会增加 0.26 mmHg (95%CI: 0.01~0.51 mmHg)^[35]。在 HAAS 中的一个关于临床诊断 AD 的患者中的亚组研究中,与那些通过降压治疗达到正常血压水平的受试者相比,从未接受抗高血压治疗的高血压受试者(SBP≥140 和/或 DBP≥90)在生命晚期的头颅 MRI 中显示出了更高的海马萎缩的风险(OR 1.7,95%CI: 1.12~2.65)^[36]。海马萎缩尽管可能发生在 AD 或 VaD 的患者中,但它仍然被认为是神经退行性变性过程的显著标志^[9]。然而,个体易感性和其他相关联的风险因素也可能解释为什么一些显示内侧颞叶萎缩的高血压患者不一定会发展为 AD。

表 2 中年期高血压对阿尔茨海默病的风险影响的纵向研究

作者	样本数 (n)	AD 例 数(n)	随访时 间(年)	血压 (mmHg)	痴呆风险		结果
					OR/HR	95%CI	
Launer et al. [27,28]	3703	118	28	SBP 140-159≥160	1.23	0.37-4.04	从未治疗 SBP 的 1 期和按照 JNC 第七版分级的 DBP 高血压的 1 期和 2 期对晚期痴呆 (AD 和 VaD) 存在着显著风险。在经过治疗的高血压患者中, 血压与 AD 的风险无关
				VS 110-139	4.8	2.0-11.0	
				DBP 90-94	3.8	1.6-8.7	
				≥95	4.3	1.7-10.8	
				VS 80-89			
Kivipelto et al. [29]	1449	48	21	SBP<140	1.0	1.0	高 SBP 是 AD 的重要风险, 而 DBP 对 AD 不存在显著的风险
				140-159	2.1	0.8-5.0	
				≥160	2.8	1.1-7.2	
Kivipelto et al. [30]	1449	48	21	SBP>140	1.57	0.78-3.14	高 SBP(>140 mmHg) 是 AD 的邻界显著风险
				VS<140			
Wu et al. [31]	16448	301	15	SBP≥160 or DBP	1.97	1.09-3.54	高 SBP 和/或 DBP 是 AD 的重要危险因素
				≥95			
				VS SBP 110-139			
Ninomiya et al. [32]	534	123	16	or DBP 80-89	0.77	0.45-1.31	中年期高血压不是晚年期 AD 发病的重要危险因素
				高血压前期	1.26	0.72-2.21	
				高血压 1 级	1.05	0.50-2.22	
				高血压 2 级			

注: AD 为阿尔茨海默病; VaD 为血管性痴呆; SBP 为收缩压; DBP 为舒张压; OR 为优势比; HR 为危险比; 95%CI 为 95%置信区间

心血管危险因素与老化和老年痴呆研究(The Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia study, CAIDE)表明中年期的高 SBP(>160 mm-Hg)显著增加晚年时期 AD 的风险^[29,30]。从 1984~2000 年在中国林县进行的迄今为止最大的人口研究中发现, 中年时期的高血压是晚年期神经退行性病变的危险因素^[31]。瑞典哥德堡妇女前瞻性人群研究评估了 60 岁以下女性从中年到晚年的血压轨迹报告, 发现在随访的前 24 年中发展为 AD 的那些人的 SBP 急剧升高, 而那些没有发展为 AD 的人群的 SBP 没有明显升高。此外, 在此期间这些没有使用抗高血压药物的妇女中, 发展为痴呆和 AD 的妇女的平均 SBP(38~60 岁) 高于未发生痴呆和 AD 的妇女^[37]。这些结果也可能反映了在中年时期存在前期高血压的妇女的 AD 高危风险。

总体而言, 这些研究表明中年期高血压的诊断与晚年期 AD 的发病率有很高的相关性(表 2)。与之相反的是, 日本久山研究报道中年时期较高的 SBP 是晚期 VaD 的危险因素, 但不是早期 AD 的危险因素^[32]。然而, 久山研究的局限性是, 血压的测量只有 3 次, 1 次在中年时期, 另外的是在 17 年后这种方法可能导致 BP 水平的一定程度的错误分类。在关于危险因素减少对 AD 的影响的关键预测中, Barnes 和 Yaffe 两位学者表示, 晚年期的约 8% 的 AD 病例可能归因于中年期的高血压^[26]。

以上这些关于高血压作为 AD 危险因素的在老年人群中的作用的研究显示了不一致的结果, 这可

能至少部分归因于人群的不同特征和合并症^[7,37-41](表 3)。总而言之, 这些结果表明, 老年人高血压的诊断作为 AD 的危险因素的影响较小, 而早年期高血压的诊断对 AD 的发生影响较大^[42]。

3 血压变化如何影响 AD 的发展?

脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的自动调节是大脑的主要的自适应机制, 动脉血压波动维持在一定范围(50~160 mmHg)是确保到达脑部的血流量和营养物质的前提保证^[43]。大脑的细小动脉可以根据全身血压水平调整其自身的阻力, 自主神经活动也参与了 CBF 的调节, 以保护神经血管的稳态。血管活性肽和一氧化氮是脑的特定区域中 CBF 变化的必要介质。慢性高血压可以诱导脑血管的适应性变化, 包括脑动脉的重塑, 导致血管内腔减小^[44-46]。

研究发现, 高血压受试者的脑血管自动调节障碍与脑白质损伤有关^[47]。虽然脑部的动态自动调节在高血压前期和 1 期高血压的患者中可能依然存在, 但在 2 期高血压患者中的效果就明显变差^[48]。小血管病变在高血压中也是显著的, 并且导致脑灌注不足和缺氧, 而这种小血管的病变在磁共振上主要表现为腔隙性脑梗死和 T₂ 像的高信号白质病变(组织病理学上表现为脱髓鞘、小动脉硬化、胶质增生和组织变性)^[47,49,50]。中年期的高血压长期的控制不佳可能使深部皮质下白质层中的小动脉硬化和脂肪变性更加恶化, 一旦这些恶化形成, 血压就不太可能可逆, 从而形成持续性的高血压。

表 3 纵向研究 65 岁后诊断的高血压对阿尔茨海默病的风险的影响

作者	样本数 (n)	AD 例数 (n)	随访时间 (年)	血压 (mmHg)	痴呆风险		结果
					OR/HR	95%CI	
Morris et al. [7]	634	130	13	SBP≥160 DBP≥90	1.13 1.56	0.24-5.37 0.46-5.32	高血压受试者的 AD 风险没有增加
Posner et al. [38]	1259	157	7	SBP≥180 VS <130 DBP≥110 VS <85	0.8 1.8	0.4-1.4 0.8-4.0	高血压的病史与 AD 的风险增加无关
Qiu et al. [39]	1270	256	6	SBP>180 VS 141-180 DBP≥90 VS <90	1.5 1.0	1.0-2.3 0.7-1.4	高 SBP 是 AD 的重大风险因素;高 DBP 不是 AD 的预警因素
Luchsinger et al. [40]	1138	176	5.5	SBP>140 or DBP>90VS 正常血压	1.5	0.9-2.6	高血压与 AD 仅有微弱的关联
Li et al. [41]	2356	204	10	SBP≥160	0.94	0.62-1.42	高 SBP 和 DBP 不是 AD 的重大风险
				140-159	0.60	0.38-0.92	
				<140	1.0	0.34-1.59	
				DBP≥90	0.73	0.63-1.47	
				80-89	0.96	0.34-1.59	
				<80	0.73		

注:表中数据来自于年龄在 75~84 岁的受试者;AD 为阿尔茨海默病;VaD 为血管性痴呆;SBP 为收缩压;DBP 为舒张压;OR 为优势比;HR 为危险比;95%CI 为 95%置信区间

慢性高血压对脑自动调节的有害作用会随着老化而加剧。高龄与中风、动脉粥样硬化、动脉硬化及更高 SBP 的发生的可能性的风险增加相关。事实上,老化可以导致大动脉、穿枝小动脉和毛细血管的结构和功能的变化^[51-52]。大脑白质中小动脉迂曲的发生和严重程度与年龄的增长具有显著的相关性^[52]。脑血管老化导致脑血管自动调节的极限,导致微循环的破坏,脑血管内皮的损伤,血脑屏障的破裂和脑水肿,进而破坏了脑干自主神经核介导的神经源性反应和神经递质的释放,恶化了高血压自身调节反应^[53]。交感神经系统的过度活跃增强了神经源性营养物质对血管壁的作用,从而导致了血管肥厚,加剧了高血压程度和损伤^[54]。总体而言,这些改变导致慢性脑低灌注损伤和缺氧状态。

高血压参与 AD 的发病机制,首先影响的是脑小血管病变^[52]。大量的病理学和影像学证据表明,动脉狭窄与 AD 病理学具有相关性,且高血压对神经变性的微小血管病变具有加速效应^[55-56]。基于神经变性过程和与之共存的脑血管疾病之间的相互作用,Torre 和 Mussivand 两位学者在研究中提出 AD 可能是一种血管病变性的疾病^[55]。在 Torre 的设想中血管病理过程导致大脑灌注的减少、线粒体损伤和大脑代谢能量的减少,这些损伤过程可能是神经变性性疾病的发生发展中的关键。大多数具有神经退行性病变的人存在着微血管变性,且在尸体解剖时高达 30% 的患者有脑梗死,这些证据都支持了 AD 的血管假说^[51-52,57]。此外,有许多证据表明 AD 有大动脉、小动脉和毛细血管的结构和功能的

变化。小动脉的功能障碍可能对毛细血管造成过度的机械压力,并可能损害 CBF 的自身调节。脑的小动脉平滑细胞中的 Aβ 蛋白的沉积可导致脑淀粉样血管病,容易发生自发性出血和血管壁破裂^[45]。在 AD 脑中大脑动脉的壁厚增加,并且平滑肌肌动蛋白被瘢痕组织替换。

Aβ 积聚可能是由于 Aβ 的清除减少,或者由于动脉脉动血流量降低而引起的 Aβ 代谢的减少。虽然 Aβ 的产生在健康个体和 AD 患者中似乎是相似的,但 AD 患者与健康个体相比,Aβ 蛋白的清除率降低约 30%^[58]。研究显示 Aβ 对大脑动脉有直接影响,可导致血管的收缩和血管的舒张能力降低^[59,60]。使用单光子发射计算机断层扫描(PET)或经颅多普勒检查可显示出 AD 患者的脑灌注不足。鹿特丹纵向研究显示,认知下降的受试者的脑血流速度比非痴呆受试者的下降了很多^[60]。在 HAAS 研究中和对照组相比,伴随血管病变的改变,中年期的 SBP 升高与大脑重量的减少、大脑皮质和海马 Aβ 斑块数量增加相关,而 DBP 升高与海马中过度磷酸化的 tau 蛋白而形成的神经原纤维缠结有关^[34]。研究同时也显示这些病理过程在 AD 发生之前就已经存在,因为老年斑和神经原纤维缠结也存在于具有高血压的非痴呆的中年个体中^[61]。在最近的 HAAS 报告中随着 DBP 和 SBP 的增加,脑组织中 Aβ 的水平也随着增加。1 个重要的发现是,在 AD 被诊断之前中年期的 DBP 和血浆 Aβ 水平降低已经至少有 15 年的关联^[22]。这种仅由 DBP 调节 Aβ 的机制可以归因于大脑阻力血管的血管收缩。

高血压可能影响 AD 的发展和进展的另一种机制是通过激活 NADPH 氧化酶, 增强了氧化应激^[62]。进而激活大脑中的炎症反应, 触发 A β 的生成和沉积。据报道患有 AD 的父母的后代比父母没有疾病史的后代到了中年期具有更高的血压和更高的血液炎症细胞因子浓度^[63]。

低血压在 AD 的机制尚未完全明了。有学者提出假设认为大脑中的 AD 相关的神经变性和胆碱能神经传递的受损可能导致血压的调节异常^[64]。此外, 在痴呆的前驱阶段开始的血压下降可能至少在某种程度上是患者在该时期体重减轻的结果。低血压可能是有害的, 因为它通过降低脑血流量诱导或促进认知功能的衰退。在直立性低血压发作期间发现自主神经功能障碍与大脑额叶低灌注之间存在着关联^[11, 65]。低血压可能导致认知功能下降, 其机制主要是通过脑灌注不足引起代谢变化, 从而促进氧化应激, 神经递质衰竭和 A β 蛋白沉积, 导致大脑的神经变性和萎缩性变化^[66]。在 AD 中, 大脑的缺血状态可导致脑部 A β 蛋白的积聚增加和神经变性过程的快速发展^[34, 55, 56]。

总而言之, 血压和 AD 的发病机制有着千丝万

缕的联系(图 2)。血压直接和间接的参与了 AD 的病理生理过程, 这种关系不是单一的, 而是错综复杂的。图 2 描述了血压与 AD 的发病机制的学术假设。

4 结论与展望

越来越多的证据表明高血压增加了 AD 的发病风险。纵向研究表明, 较长的持续时间和/或较高阶段的高血压与老年时期 AD 的发病风险增高有关。在未来的前瞻性和随机临床研究中减少混杂因素的一个重要方法是进行影像学 and 神经心理测试, 以此增加 AD 诊断标准的精确度。

大量研究已经提高了我们对高血压可能影响 AD 的发展和结局的可能机制的认识。可用的数据支持这些机制似乎并不完全与高血压的血管并发症相关, 但却与氧化应激和炎症反应的增加有关。不受控制的高血压和衰老对脑血流量自身调节的有害作用很显然导致了 AD 的风险增加和病情进展的加快。个体易感性和相关的遗传、血管和环境风险因素可以解释为什么那些显示内侧颞叶萎缩的高血压患者并不一定向着 AD 病理学的完整情景发展。

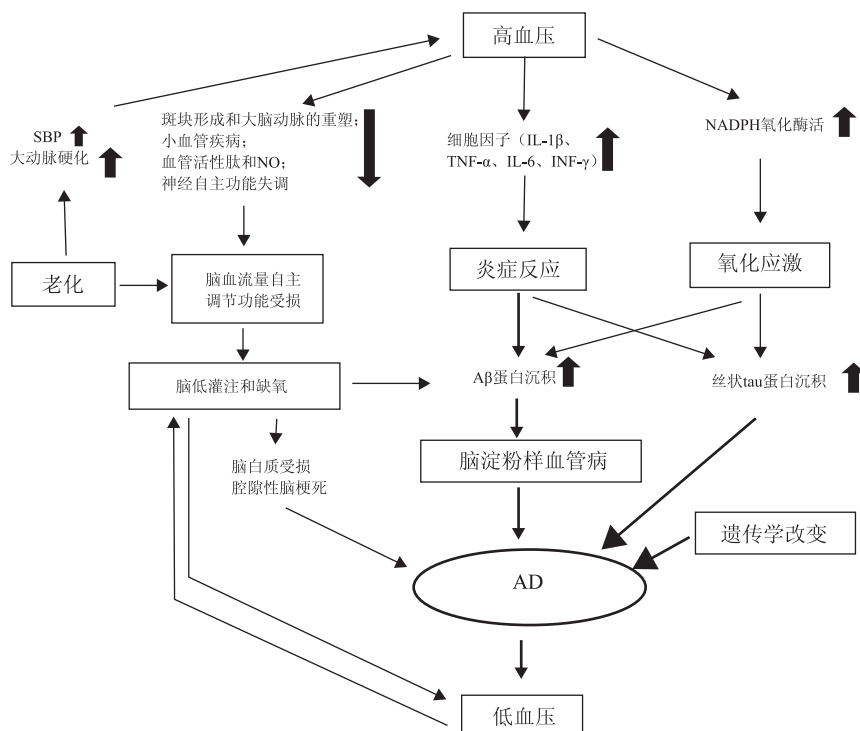


图 2 血压对阿尔茨海默病发展的影响的可能机制^[1] AD 为阿尔茨海默病; CAA 为脑淀粉样血管病; CBF 为脑血流量; SBP 为收缩压; IL-1 β 为白细胞介素-1 β ; IL-6 为白细胞介素-6; TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ; NO 为一氧化氮; INF- γ 为干扰素 γ ; NADPH 氧化酶为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯-氧化酶

低血压可能至少部分的是神经退行性疾病的直接后果,并且相反地其能恶化 AD 的结局。通过降压药物治疗慢性高血压,以期解决高血压和 AD 关联的具有重大公共卫生问题,值得进一步研究。

证据表明,对于脑血流量自身调节和血脑屏障功能来说,与白天工作时候的血压相比,夜间血压发生的缓慢下降,所以夜间血压是脑血流量自身调节和血脑屏障功能的更好预测因子。因此,进一步的前瞻性随机研究,进行 24 h 动态血压监测,比较不同的抗高血压药物在中年时期的高血压防治效果,对于延缓晚发性 AD 发病具有重要意义。同时,AD 高血压患者的降压治疗更需要进行动态血压监测和家庭血压管理,以监测和调整抗高血压剂量,在实现降压达标的同时,避免低血压的发生。由于低血压是 AD 发生危险因素之一,也要避免出现有害的直立性低血压和其他低血压的发生。所以,无论是 AD 高血压的有效防控,还是 AD 低血压的预防,对于 AD 患者都具有重要意义。对于 AD 患者的血压管理(动态血压监测和家庭血压管理等)也有待进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Feldstein CA. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32(3): 753-763.
- [2] Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, et al. Low blood pressure and dementia in elderly People; the Kungsholmen project [J]. *BMJ*, 1996, 312(734): 805-808.
- [3] Landin K, Blennow K, Wallin A, et al. Low blood pressure and blood glucose levels in Alzheimer's disease[J]. Evidence for a hypometabolic disorder? *J Intern Med*, 1993, 233(4): 357-363.
- [4] Qiu C, Von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project; a 6-year follow-up study[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(2): 223-228.
- [5] Verghese J, Lipton RB, Hall CB, et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals[J]. *Neurology*, 2003, 61(12): 1667-1672.
- [6] Power MC, Weuve J, Gagne JJ, et al. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epidemiology*, 2011, 22(5): 646-659.
- [7] Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(10): 1640-1646.
- [8] Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, et al. Low blood pressure and early death of elderly People with dementia[J]. *Lancet*, 1998, 352(9133): 1035-1036.
- [9] Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; report of the NINCDS-ADRDA 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.
- [10] Siennicki-Lantz A, Lilja B, Elmst hl S. Orthostatic hypotension in Alzheimer's disease: result or cause of brain dysfunction? [J]. *Aging (Milano)*, 1999, 11(3): 155-160.
- [11] Allan LM, Ballard CG, Allen J, et al. Autonomic dysfunction in dementia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(7): 671-677.
- [12] Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, et al. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people [J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5521.
- [13] Freidenberg DL, Shaffer LE, Macalester S, et al. Orthostatic hypotension in patients with dementia: clinical features and response to treatment[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2013, 26(3): 105-120.
- [14] Vitiello B, Veith RC, Molchan SE, et al. Autonomic dysfunction in patients with dementia of the Alzheimer type[J]. *Biol Psychiatry*, 1993, 34(7): 428-433.
- [15] Zakrzewska-Pniewska B, Gawel M, Szmidt-Salkowska E, et al. Clinical and functional assessment of dysautonomia and its correlation in Alzheimer's disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2012, 27(8): 592-599.
- [16] Jensen-Dahm C, Waldemar G, Staehelin Jensen T, et al. Autonomic dysfunction in patients with mild to moderate alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(3): 681-689.
- [17] Femminella GD, Rengo G, Komici K, et al. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease: tools for assessment and review of the literature[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(2): 369-377.
- [18] Elmst hl S, Petersson M, Lilja B, et al. Autonomic cardiovascular responses to tilting in patients with Alzheimer's disease and in healthy elderly women[J]. *Age Ageing*, 1992, 21(4): 301-307.
- [19] Jensen-Dahm C, Waldemar G, Jensen T, et al. Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *European Journal of Neurology*, 2015, 22(1, SI): 223.
- [20] Fong SS, Navarrete CD, Perfecto SE, et al. Behavioral and autonomic reactivity to moral dilemmas in frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease[Z]. *Soc Neurosci*, 2016; 1-10.
- [21] Kuperstein F, Brand A, Yavin E. Amyloid abeta1-40 preconditions non-apoptotic signals in vivo and protects fetal rat brain from intrauterine ischemic stress[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(4): 965-974.
- [22] Shah NS, Vidal JS, Masaki K, et al. Plasma beta-amyloid, and the risk for alzheimer disease; the Honolulu Asia aging study [J]. *Hypertension*, 2012, 59(4): 780-786.
- [23] Purnell C, Gao S, Callahan CM, et al. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2009, 23(1): 1-10.
- [24] Snowdon DA, Nun Study. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(5 Pt 2): 450-454.
- [25] Knopman DS, Roberts R. Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20(3):

699-709.

- [26] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence[J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(9):819-828.
- [27] Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study[J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(1):49-55.
- [28] Launer LJ, Hughes T, Yu B, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study[J]. *Hypertension*, 2010, 55(6):1352-1359.
- [29] Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later Life: longitudinal, population based study[J]. *BMJ*, 2001, 322(730):1447-1451.
- [30] Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(10):1556-1560.
- [31] Wu C, Zhou D, Wen C, et al. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China[J]. *Life Sci*, 2003, 72(10):1125-1133.
- [32] Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study[J]. *Hypertension*, 2011, 58(1):22-28.
- [33] Yang YH, Roe CM, Morris JC. Relationship between late-life hypertension, blood pressure, and Alzheimer's disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2011, 26(6):457-462.
- [34] Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study [J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(1):57-62.
- [35] Stewart R, Xue QL, Masaki K, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study[J]. *Hypertension*, 2009, 54(2):233-240.
- [36] Korf ES, White LR, Scheltens P, et al. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study[J]. *Hypertension*, 2004, 44(1):29-34.
- [37] Joas E, Bckman K, Gustafson D, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late Life in relation to dementia in women followed for 37 years[J]. *Hypertension*, 2012, 59(4):796-801.
- [38] Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function[J]. *Neurology*, 2002, 58(8):1175-1181.
- [39] Qiu C, Winblad B, Viitanen M, et al. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study[J]. *Stroke*, 2003, 34(3):594-599.
- [40] Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(4):545-551.
- [41] Li G, Rhew IC, Shofer JB, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(8):1161-1167.
- [42] Qiu C. Epidemiological findings of vascular risk factors in Alzheimer's disease: implications for therapeutic and preventive intervention[J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(11):1593-1607.
- [43] Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension[J]. *Circulation*, 1976, 53(4):720-727.
- [44] Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction[J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6):476-484.
- [45] Vasilevko V, Passos GF, Quiring D, et al. Aging and cerebrovascular dysfunction: contribution of hypertension, cerebral amyloid angiopathy, and immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 12(7):58-70.
- [46] Capone C, Faraco G, Park L, et al. The cerebrovascular dysfunction induced by slow pressor doses of angiotensin II precedes the development of hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(1):H397-H407.
- [47] Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, et al. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 1994, 23(5):565-568.
- [48] Immink RV, Van den born BJ, van montfrans GA, koopmans RP, karemaker JM, van lieshout JJ; impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension[J]. *Circulation*, 2004, 110(15):2241-2245.
- [49] Hainsworth AH, Markus HS. Do in vivo experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(12):1877-1891.
- [50] Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Stroke*, 1996, 27(12):2262-2270.
- [51] Kalaria RN. Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Ther*, 1996, 72(3):193-214.
- [52] Cai Z, Wang C, He W, et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10(10):1695-1704.
- [53] Thore CR, Anstrom JA, Moody DM, et al. Morphometric analysis of arteriolar tortuosity in human cerebral white matter of preterm, young, and aged subjects[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(5):337-345.
- [54] Baumbach GL, Heistad DD, Siems JE. Effect of sympathetic nerves on composition and distensibility of cerebral arterioles in rats[J]. *J Physiol*, 1989, 416(1):123-140.
- [55] De La Torre JC, Mussivand T[J]. Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res*, 1993, 15(3):146-153.
- [56] Launer LJ, Petrovitch H, Ross GW, et al. AD brain pathology: vascular origins? Results from the HAAS autopsy study[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(10):1587-1590.
- [57] De La Torre JC. Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2008, 5(3/4):126-132.
- [58] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS beta-Amyloid in alzheimer's disease[J]. *Science*, 2010, 330(612):1774.

(上接第 281 页)

- [59] Maalikjy Akkawi N, Borroni B, Agosti C, et al. Volume reduction in cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease: a sonographic study[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003, 16(3): 163-169.
- [60] Ruitenberg A, Den Heijer T, Bakker SL, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study[J]. Ann Neurol, 2005, 57(6): 789-794.
- [61] Sparks DL, Scheff SW, Liu H, et al. Increased incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension[J]. J Neurol Sci, 1995, 131(2): 162-169.
- [62] Tian N, Moore RS, Braddy S, et al. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(6): H3388-H3395.
- [63] Van Exel E, Eikelenboom P, Comijs H, et al. Vascular factors and markers of inflammation in offspring with a parental history of late-onset Alzheimer disease[J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(11): 1263-1270.
- [64] Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful Life perspective with more brain[J]. Hypertension, 2007, 49(3): 389-400.
- [65] Thaisethawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies[J]. Neurology, 2004, 62(10): 1804-1809.
- [66] Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia-A double edged sword[J]. Ageing Res Rev, 2009, 8(2): 61-70.

(收稿日期: 2016-12-28 收稿)