

· 综述 ·

抗高血压药物与老年痴呆关系的流行病学研究现状

仇成轩

【关键词】 抗高血压药物; 老年痴呆; 流行病学

Epidemiological studies of antihypertensive medications and risk of dementia: an overview QIU Cheng-xuan. Jining Medical College, Jining 272013, China

【Key words】 Antihypertensive drugs; Dementia; Epidemiology

阿尔茨海默病是老年痴呆症的主要类型,约占全部痴呆病例的 60%~70%^[1]。其次是血管性痴呆,约占 15%~20%。除年龄和遗传因素外,其病因尚不清楚,临床上亦无确切有效的治疗方法。近年来流行病学研究倾向于支持阿尔茨海默型痴呆亦是一种血管性疾病^[2],即血管性危险因素及其相关疾病(如长期高血压、动脉粥样硬化和糖尿病等)参与了该型痴呆的脑组织病理改变过程以及促使该病变表现为临床痴呆的过程。本文简要综述有关药物控制高血压与老年痴呆及阿尔茨海默病关系的社区人群流行病学研究及临床随机化试验研究的文献。

1. 流行病学观察性研究:

(1)横断面研究:几项人群横断面研究表明,某些抗高血压药物与老年痴呆患病率呈负相关。在瑞典一个 ≥ 75 岁的社区人群中进行的横断面研究发现,服用利尿剂类药物者老年痴呆和阿尔茨海默病患病率明显低于未服药者($OR = 0.3$)^[3]。在美国一个老年保健社区人群中,通过查阅和分析医学记录(包括用药记录)未发现总的抗高血压药物与老年痴呆患病率有关联,但使用利尿剂类药物则与阿尔茨海默病患病率呈临界负相关($OR = 0.6$)^[4]。另外,在非洲裔美国人群中研究发现,以抗高血压药物为主的作用于血管系统的药物与阿尔茨海默病患病率较低有关,并且在随后的研究中证实抗高血压药物有助于保持老年人认知功能^[5]。

(2)随访研究:欧美国家已开展多项社区人群队列研究探讨药物控制高血压与老年痴呆的关系,其中美国东波斯顿和加拿大老年健康队列研究均未发现抗高血压药物与阿尔茨海默病有统计学关联^[6,7],且该两项研究亦未发现高血压与阿尔茨海默病有联系。但多项人群队列研究则显示使用抗高血压药物能降低老年痴呆发病的危险性。荷兰鹿特丹研究认为,抗高血压药物与老年痴呆(特别是血管性痴呆)危险性的显著性降低有关,但对阿尔茨海默病的预防作用较弱^[8]。美国巴尔的摩老年人前瞻性研究发现,阿尔茨海默病危险性降低与使用钙通道阻滞剂类抗高血压药物有关^[9]。瑞典一项社区老年人群(≥ 75 岁)随访研究称抗高血压药物

(主要是利尿剂类)降低痴呆及阿尔茨海默病的危险性达 30%~40%^[10]。该研究结果被美国 Cache 县的研究所证实^[11]。在一个男性日裔美国人队列中发现高血压患者服用抗高血压药物的时间与痴呆危险性降低有显著关系^[12]。在非洲裔美国人中亦观察到某些作用于血管系统的药物(主要是抗高血压药物,其他如降血脂和抗糖尿病药物)对老年痴呆有一定预防作用^[5]。值得一提的是,瑞典的研究还提示服用抗高血压药物能在一定程度上消除 APOE $\epsilon 4$ 等位基因对老年痴呆和阿尔茨海默病的危险性作用,特别是消除高血压和 $\epsilon 4$ 基因在促使老年痴呆发病过程中的交互作用^[13]。另一些队列研究发现,在服用抗高血压药物者中高血压与老年痴呆或认知功能损害的危险性之间联系的强度减弱,间接支持抗高血压药物对降低老年痴呆危险性的作用^[14]。总之,观察性研究提示使用抗高血压药物与老年痴呆危险性降低有关,但这类研究在确立因果关系与检验因果关系假设方面有其方法学的局限性。综合分析观察性研究结果有助于建立科学合理的检验假设,作为进一步开展临床随机化对照试验的重要依据。

2. 临床随机化对照试验:20 世纪八、九十年代,国际上先后开展一系列有关药物控制高血压的大规模多中心临床随机化安慰剂对照试验,首要目的是验证使用不同类抗高血压药物能有效预防心脑血管疾病的假设,其中一些试验亦将老年痴呆和认知功能作为观察的结局变量。

(1)老年人收缩性高血压试验项目(SHEP):该研究首先在 65 岁及以上的美国老年人中证实了采用以噻嗪类利尿剂为主的方案控制单纯收缩性高血压,能显著降低脑中风和心血管疾病的危险性,但并不能影响认知功能损害和老年痴呆发病的危险性^[15]。而随后对试验数据进一步分析发现,药物治疗组与安慰剂对照组的失访率有明显不同,并可能影响对认知功能的评价,其结果是倾向于掩盖了抗高血压药物对认知功能下降和老年痴呆的潜在预防作用^[16]。英国医学研究委员会的一项临床随机化对照试验采用类似于 SHEP 试验的高血压控制方案,治疗老年人轻、中度高血压患者^[17],经过 54 个月的观察亦未发现该方案对认知功能有任何影响。但研究者认为,如果适当延长随访观察时间,并采用更为敏感的认知功能评价方法,则有可能观察到抗高血压药物的影响作用。

(2)欧洲收缩性高血压研究(Syst-Eur)^[18]:该研究是一项采用钙离子通道阻滞剂为主(酌情添加血管紧张素转化酶抑制剂或利尿剂)治疗老年人单纯收缩性高血压的临床随机化对照试验。研究者在试验开始后的第 2 年即发现该抗高血

压方案能显著降低心脑血管疾病的发病率,同时发现药物治疗组老年痴呆(主要是阿尔茨海默病)的发病率亦降低了 50% ($P=0.05$)。依据伦理学规则,在证实抗高血压药物对心脑血管疾病的预防作用后该试验随即终止,之后安慰剂组的高血压患者根据病情需要亦开始接受抗高血压治疗,研究者对所有试验对象继续观察 2 年,结果痴呆新发病例从试验最初 2 年观察到的 39 例增加到 78 例,分析累计 4 年观察资料发现试验初始治疗组痴呆发病率降低了 55%,进一步证实了用钙通道阻滞剂控制血压对预防老年痴呆的长期效应。

(3) 培哚普利(perindopril)预防复发性脑中风试验研究(PROGRESS)^[19]:该试验旨在患有中风或一过性缺血性卒中患者中证实使用以血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂培哚普利为主(酌情添加利尿剂)的高血压控制方案能否降低复发性脑中风及老年痴呆和认知功能下降的危险性。结果表明该方案能显著降低复发性中风和主要血管性疾病的危险性,但其降低总痴呆危险性的作用未达到显著性水平。进一步分析发现该方案确能显著降低伴随中风复发而发生的痴呆(即中风后痴呆)和认知功能下降(或称血管性认知功能损害)的危险性,并能明显延缓简明精神状态量表(MMSE)计分的下降。类似的心脏结局预防评价(HOPE)试验亦发现^[20],在心血管病高发人群中服用一种 ACE 抑制剂雷米普利(ramipril)能把与中风有关的认知功能下降的危险性降低 41%。

(4) 老年人认知能力及预后试验研究(SCOPE)^[21]:该项多中心试验研究最初设计为评价以血管紧张素受体阻滞剂坎地沙坦(candesartan)为主(酌情加利利尿剂)的高血压治疗方案的效果,研究对象为轻、中度高血压患者。但在试验初期有关药物控制高血压对心脑血管疾病的预防作用被正式确认,在涉及抗高血压药物的临床试验中设立安慰剂对照组已不再符合医学伦理规则,研究者为此及时修正试验方案,即对照组患者如有必要则用常规抗高血压治疗方案取代安慰剂。因而该试验实际上则设计为比较基于坎地沙坦的抗高血压方案与常规治疗方案的效果,经 4 年观察,未发现两组老年痴呆发病率、认知功能下降速度及 MMSE 计分有显著差异,其结论是两种抗高血压方案均能较好地保持认知功能。

3. 有关研究的方法学问题:理论上,横断面研究或回顾性病例对照分析为探讨某种疾病的病因因素提供初步证据,队列研究可进一步检验因果关系,而随机化对照试验则能最大限度地消除人为因素对结果的影响,达到验证因果关系的目的。但一些方法学问题在解释和推论研究结果时应充分考虑,以便得出正确结论。① 研究人群基本特征:大多数研究(特别是临床试验)是在六、七十岁的老年人群中进行的,其结果恐难推论到其他年龄组,尤其是 80 岁以上者^[22]。此外有关研究结果亦应在不同种族(如亚裔、非洲裔和白种人)人群中重复验证。② 药物种类及依从性问题:抗高血压药物对痴呆潜在的预防作用可能不单纯依赖于对血压降低的程

度,还可能与药物种类有关。例如,与利尿剂类药物不同,钙离子通道阻滞剂自身有神经保护作用,这或许能部分地解释为什么美国 SHEP 试验和英国医学委员会的试验未发现以利尿剂为主的抗高血压方案对痴呆和认知功能损害有明显预防作用,而采用钙离子通道阻滞剂为主的 Syst-Eur 试验则发现该类药物的预防作用。此外多数观察性研究只定性评价抗高血压药物的作用,未考虑用药剂量和持续时间。最近一项调查显示药物的显著作用与持续用药时间有关^[12]。③ 痴呆诊断问题:虽然多数流行病学研究采用国际标准,经过仔细体检和神经心理学测评对老年痴呆和阿尔茨海默病做出临床诊断,但神经病理学研究证实老年人脑组织退行性病变和脑血管损害多同时存在^[1,23],因此某些研究发现抗高血压药物对阿尔茨海默病的预防作用实际上可能是对伴有血管病变的混合性痴呆的作用。④ 失访问题:失访是队列研究和临床随机化试验难以避免的,失访者和受访者某些基本特征的差异可能影响观察结果^[16],进而影响研究结论及其可推广性。⑤ 其他:如重要混杂因素未能得到合理有效的控制,或者研究样本较小或观察时间相对较短,导致把握度较低而不足以观察到有统计学意义的结果,因而难以做出结论。

4. 作用途径和预防机理:抗高血压药物的确切作用机理尚不清楚,推测可能通过不同途径预防或延缓老年痴呆和阿尔茨海默病的发病过程。首先,各类抗高血压药物可通过不同机制(如 ACE 抑制剂可抑制肾素血管紧张素系统或减少血管平滑肌增生等)延缓脑血管动脉粥样硬化过程,预防或减少脑血管缺血性损害的数量和严重程度,如预防缺血性脑梗死及腔隙梗死和减少脑白质损害^[20,24]。其次,老年高血压患者的脑血流循环和代谢通常明显减低,服用抗高血压药物可通过改善大脑局部血液循环,预防脑缺血、缺氧性损害^[24,25]。第三,某些抗高血压制剂(如钙离子拮抗剂)本身可能有中枢神经保护作用^[18]。细胞内钙离子浓度增高可增进 β-淀粉样蛋白的毒性,导致神经细胞死亡和神经纤维缠结形成,而钙离子拮抗剂通过降低神经元细胞内过多的自由钙离子浓度保护神经细胞。此外,抗高血压药物亦可通过抑制或消除高血压与 APOEε4 基因的交互作用降低痴呆发病的危险性^[13]。

5. 结论与展望:观察性流行病学研究和有限的临床随机化试验显示,老年高血压和脑血管病患者用药物适当控制高血压或许能有效地预防或延迟老年痴呆症的发病,对血管性痴呆及与脑血管病相关的认知功能下降的预防作用更为明显。推测其作用机理可能与药物降低血压、减少脑血管损害(如脑白质病)、改善脑血流循环以及某些药物本身的神经保护作用有关。鉴于现有研究对某些问题的结论尚不一致,今后应重点探讨抗高血压药物与阿尔茨海默型痴呆及早期轻度认知功能损害的关系,研究不同类别的抗高血压药物与老年痴呆和阿尔茨海默病的关系,探讨服用抗高血压药物对老年痴呆其他危险因素(包括遗传易感性和其他环境与生物因

素)的效应修饰作用。在研究设计阶段应注意克服现有研究的方法学缺陷。在开展社区人群观察性研究时应特别重视将流行病学资料与颅脑影像学资料(如 MRI 和 PET)及神经病理学资料结合起来,从而有助于认识抗高血压药物的作用机理。

参 考 文 献

- [1] 李立明. 流行病学进展. 10 卷. 北京: 北京医科大学出版社, 2002:117-142.
- [2] Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. *Ageing Res Rev*, 2002, 1(1):61-77.
- [3] Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*, 1999, 56(8):991-996.
- [4] Hajjar I, Catoe H, Sixta S, et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(1):67-73.
- [5] Murray MD, Lane KA, Gao S, et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18):2090-2096.
- [6] 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. *Arch Neurol*, 2001, 58(10):1640-1646.
- [7] Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(5):445-453.
- [8] in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(3):407-412.
- [9] Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, et al. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(2):157-163.
- [10] 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. *Arch Neurol*, 2003, 60(2):223-228.
- [11] Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the cache county study. *Arch Neurol*, 2006, 63(5):689-692.
- [12] Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia. Efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*, 2006, 37(5):1165-1170.
- [13] Qiu C, Winblad B, Fastbom J, et al. Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD. *Neurology*, 2003, 61(5):655-660.
- [14] Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(1):49-55.
- [15] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA*, 1991, 265(24):3255-3264.
- [16] Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*, 2001, 153(1):72-78.
- [17] Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the medical research council treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ*, 1996, 312(7034):801-805.
- [18] Forette F, Seux M, Staessen JA, et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18):2046-2052.
- [19] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163(9):1069-1075.
- [20] Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*, 2002, 324(7339):699-702.
- [21] Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21(5):875-886.
- [22] Peters R, Beckett N, Nunes M, et al. A substudy protocol of the hypertension in the very elderly trial assessing cognitive decline and dementia incidence (HYVET-COG): an ongoing randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging*, 2006, 23(1):83-92.
- [23] Neuropathology Group of MRC CFAS. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*, 2001, 357(9251):169-175.
- [24] Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*, 2005, 4(8):487-499.
- [25] Qiu C, Winblad B, Marengoni A, et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9):1003-1008.

(收稿日期:2006-04-27)

(本文编辑:尹廉)