

Advances in research on the effects of vascular aging on cognitive impairment in hypertension

Kongchao Wu Cui Zhao*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Blood pressure is a risk factor for age-related cognitive impairment. Chronic hypertension continuously damages the structural and functional integrity of cerebral vessels, leading to brain damage, enhancing the pathology of Alzheimer's disease, and promoting cognitive impairment. However, the specific mechanisms remain to be determined. In addition, it is not clear whether cognitive impairment can be prevented with hypertension medications. The relevant mechanisms of vascular aging may provide insights into these problems. Therefore, this review focuses on the mechanism, assessment of vascular aging, and the relationship between vascular aging and hypertensive cognitive impairment, providing a way forward for future research on hypertensive cognitive impairment.

Keywords

hypertension; vascular aging; cognitive impairment; mechanism

血管衰老对高血压认知障碍影响的研究进展

武孔超 赵翠*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

高血压为年龄相关认知障碍的危险因素, 慢性高血压不断损害脑血管结构和功能的完整性, 导致脑损伤、增强阿尔茨海默病病理和促进认知障碍, 然而具体机制仍有待确定。此外, 通过高血压药物能否预防认知障碍的问题尚未明了。血管衰老的相关机制可能为这些问题提供见解, 因此本综述围绕血管衰老机制、评估、血管衰老与高血压认知障碍关系进行阐述, 为未来高血压认知障碍的研究提供前进的道路。

关键词

高血压; 血管衰老; 认知障碍; 机制

1 引言

随着全球人口老龄化, 痴呆的患病率急剧上升, 预计到2030年将达到7800万例, 到2050年逼近1.39亿[1]。研究显示长期高血压认知障碍的风险将提高60%[2], 可能机制包括血管衰老、炎症、神经血管功能障碍以及血脑屏障损伤等[3]。其中, 血管衰老起着至关重要的作用。研究表明, 长期高血压会引发脑血管衰老, 降低脑部血液供应, 破坏血脑屏障, 造成微血管稀疏和神经血管功能紊乱, 最终导致认知能力下降[4]。动物实验中发现, 长期高血压会导致血管僵硬增加, 进而减少海马区的血液供应, 最终引起老年大鼠的认知功能障碍[5]。由此可见, 血管衰老可能是导致高

血压认知障碍的关键机制, 并且与疾病进展密切相关。因此, 积极探索血管衰老在认知障碍中的影响意义重大, 为预防、诊断和治疗认知障碍提供重要依据。

2 血管衰老概述

血管衰老是指随着年龄的增长, 血管经历结构和功能的变化, 主要特征为动脉僵硬增加, 弹性减退, 管腔扩张, 脉搏波速度上升的现象等[6]。分析其机制:

2.1 血管衰老的机制

2.1.1 内皮细胞的衰老

随着血管衰老, 内皮细胞在形态上呈现扁平且增大的特性, 功能上增强内皮缩血管肽-1及其它血管活性物质的影响, 降低一氧化氮的利用, 促使血管紧缩、血流量减少, 进而提升全身血管阻力与收缩压, 导致高血压的发生[7, 8]。

2.1.2 慢性炎症和氧化应激

血管衰老中内皮细胞分泌促炎细胞因子, 如白细胞介素、纤溶酶原激活剂抑制剂-1、单核细胞趋化蛋白-1

【作者简介】武孔超(1996-), 男, 中国河北张家口人, 在读硕士, 从事全科医学研究。

【通讯作者】赵翠(1981-), 女, 中国河北承德人, 博士, 主任医师、副教授, 从事全科医学研究。

等[9],它们通过激活NF- κ B通路调节肿瘤坏死因子- α 、细胞间黏附分子-1、血管细胞粘附分子-1、一氧化氮合酶、环氧合酶-2的表达促进血管衰老。此外,肿瘤坏死因子- α 可通过激活NADPH氧化酶或引发线粒体功能障碍,增加活性氧的生成,从而加剧氧化应激反应,加速血管衰老。炎症衰老的另一关键途径是Notch通路。随早老素表达增加,Notch活性在血管衰老过程中上升,导致一氧化氮合酶减少、一氧化氮生物利用率下降及氧化应激增加,从而加速血管衰老[7,10]。

2.1.3 血管平滑肌细胞表型转换

血管衰老进程中,线粒体功能障碍、端粒缩短、DNA损伤、氧化应激、慢性炎症、血管平滑肌基因组不稳定等多种损伤因素导致血管平滑肌细胞转变为衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP),一方面血管平滑肌细胞表达整合素蛋白、粘着斑蛋白、细胞骨架蛋白增加血管僵硬,另一方面血管平滑肌细胞分泌大量基质金属蛋白酶,促进弹性蛋白分解以及胶原蛋白合成,降低细胞外基质的弹性,并吸引炎症细胞浸润,诱导血管平滑肌细胞转化为巨噬细胞特性的炎症表型,从而加速血管的衰老[11]。

2.1.4 表观遗传学机制

血管衰老的表观遗传学机制首先体现在DNA甲基化层面,特别是DNA甲基转移酶-1表达量的减少,DNA甲基化降低,平滑肌细胞发生迁移,加剧了血管衰老。其次,组蛋白乙酰转移酶通过乙酰化减弱组蛋白与DNA的结合,加速血管衰老。此外,非编码RNA可通过调控细胞核内的转录过程和细胞质中的基因翻译,影响血管的衰老[12]。

可见,血管衰老涉及以上多方面机制,深入探讨上述机制为延缓血管衰老、防治老年高血压、认知障碍等慢性疾病提供更多理论依据。

2.2 血管衰老的评估方法

2.2.1 血管衰老的检测

血管衰老检测常采用无创的指标,包括脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)、心-踝血管指数(cardio ankle vascular index, CAVI)、踝-肱指数(ankle-brachial index, ABI)、血流介导的血管舒张(flow-mediated dilation, FMD)、反射波增强指数(augmentation index, AIx)等。

2.2.2 其他血管衰老检测指标

随着年龄增长,血管逐渐出现形态结构异常,进而导致功能下降引起血流动力学失衡。临床上多采用血管超声、CT血管造影(CT angiography)和磁共振血管成像(MR angiography, MRA)等多层次、多维度地分析衰老血管形态和功能的变化。这些影像学工具为描述血管的衰老过程及其向血管疾病演变提供了直观、可视和定量的标志。

2.3 血管衰老的生物标志物

衰老的血管细胞会释放的一系列细胞因子,称为

SASP,包括促炎因子白介素、肿瘤坏死因子、生长因子、趋化因子、基质金属蛋白酶和细胞粘附分子等,加速血管结构和功能的改变,导致血管衰老[13,14]。

3 血管衰老和高血压、认知障碍的关系

3.1 血管衰老与高血压

研究证实,高血压与血管衰老之间并不是简单的线性关系,而是复杂的相互作用关系。血管衰老可能在高血压发生前就已经出现,而高血压的发生又进一步加剧了血管的衰老过程。Wu等人的一项纵向队列研究表明,在降压治疗后,动脉僵硬度的改善先于血压的下降,通过改善动脉僵硬,可能有效预防血压升高[15]。另一项Ling等人针对5369名老年高血压患者的研究中发现,在严格控制收缩压下,动脉僵硬者达到目标收缩压的可能性明显低于非动脉僵硬者,提示动脉僵硬对降压治疗效果的影响[16]。另一方面大多数研究发现高血压会加速血管衰老,导致动脉硬化和其他心血管疾病的风险增加。Sathe等人纳入3032名年龄在18至80岁高血压患者的研究中,发现动脉僵硬严重程度与血压水平及高血压等级存在显著关联[17]。此外在日本大规模前瞻性研究中发现,baPWV的增加可能与高血压的发生发展密切相关[18]。Wu等人通过对1820名参与者的横断面研究发现,高血压患者的年龄、收缩压升高与baPWV呈正相关性[19]。Liu等人对30384名中国成年人研究,进一步证实了收缩压变化与baPWV进展显著相关,并建议将降低血压作为控制baPWV的治疗目标[20]。总之,高血压与血管衰老密切相关。在重视改善血压的同时,应尽早积极发现血管衰老,以预防相关疾病的进展。

3.2 血管衰老与高血压认知障碍

随着衰老的进展,痴呆发生率逐渐升高,提示衰老与痴呆密切相关。但阿尔茨海默病目前主流的病理机制考虑与 β 蛋白的缠结和tau蛋白磷酸化有关,很多重大的研究都集中在这些方面,而衰老特别是血管衰老相关的因素常常被忽视。随着研究的深入,所有形式的痴呆都存在血管损伤因素[21],开拓了血管衰老与认知障碍研究的新领域。

多项研究表明血管衰老与认知障碍密切相关。Appiah等人通过Framingham血管年龄评价公式发现血管衰老与认知障碍呈正相关[22]。一项由1488名成年人(年龄范围:22.8-83.9岁)参与的前瞻性研究发现,通过3D-pcASL的检测发现,当PWV增加时,海马血流量和体积减少,认知障碍风险显著上升[23]。血管衰老新的替代标志物ePWV可以识别认知衰老和痴呆的风险,间接反映血管衰老与痴呆之间的关联[24]。低ABI对认知包括记忆和视觉空间有显著的影响,可能是早期预测认知下降的工具,也可间接表明血管衰老与认知密切相关[25]。此外,有研究表明baPWV升高可以增加脑小血管病患者认知障碍风险,且不受年龄及脑小血管病严重程度等因素影响[26]。一项针对记忆衰退的老

年患者横断面研究表明,阿尔茨海默病患者的 baPWV 显著高于轻度认知障碍患者和无痴呆症状者 [27]。Shi 等人进行认知障碍患者的前瞻性研究,结果提示低 ABI 组的阿尔茨海默病特征性脑区糖代谢显著低于中高 ABI 组 [28]。

血管衰老也是高血压与老年人认知健康联系起来的重要因素。Gutteridge 等人发现较高的血压变异性通过增加动脉僵硬度,进而导致认知功能障碍 [29]。一项横断面研究中证实,高血压与短期记忆呈负相关,并且高血压可能是老年人应对血管衰老,以维持脑部血液供应的一种适应机制 [30]。Gosalia 等人的研究进一步表明,baPWV 增加与老年高血压患者记忆和执行功能损害有关 [31]。Hao 等人则通过评估血管衰老替代指标 ePWV 与认知之间存在相关性,得出利用 ePWV 可以评估降压治疗对认知结果的影响 [32]。然而,一项基于社区研究发现,认知障碍主要由近主动脉搏动血流动力学决定的而非 PWV[33]。中国的一项横断面中发现 cfPWV 和 ABI 测量的血管衰老与认知能力之间未发现显著关联 [34]。因此,关于血管衰老与认知障碍之间的关系,未来仍需要更多的研究问题亟待解决。

综上所述,血管衰老与高血压、认知障碍、阿尔茨海默病、脑小血管病等疾病密切相关。应重视血管衰老机制在这些疾病中的重要作用,以预防认知障碍发生,改善疾病的预后。

4 总结

随着年龄的增长血管发生不可逆性衰老,并且是认知障碍发展的危险因素,特别是在高血压患者中。目前痴呆尚无有效的治疗方法,尤其是高血压认知障碍的患者中。血管衰老可能是连接高血压和认知障碍的关键。因此,更加精确的无创血管衰老检测、血管衰老生物学标志物以及血管衰老在高血压与认知障碍中的潜在价值,都值得进一步深入探索。

参考文献

- [1] Yin, Y., et al., Epidemiology of Dementia in China in 2010-2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*, 2024. 12(3).
- [2] Gannon, O., et al., Angiotensin II-mediated hippocampal hypoperfusion and vascular dysfunction contribute to vascular cognitive impairment in aged hypertensive rats. *Alzheimers Dement*, 2024. 20(2): p. 890-903.
- [3] Santisteban, M.M., C. Iadecola and D. Carnevale, Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. *Hypertension*, 2023. 80(1): p. 22-34.
- [4] Liu, C., et al., Association between the incident hypertension duration and cognitive performance in older adults: data from the NHANES 2011-2014. *Aging clinical and experimental research*, 2024. 36(1): p. 181.
- [5] Perrotta, M., D. Carnevale and L. Carnevale, Mouse models of

cerebral injury and cognitive impairment in hypertension. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023. 15: p. 1199612.

- [6] Li, A., et al., Vascular Aging: Assessment and Intervention. *Clin Interv Aging*, 2023. 18: p. 1373-1395.
- [7] Bu, L.L., et al., New Dawn for Atherosclerosis: Vascular Endothelial Cell Senescence and Death. *Int J Mol Sci*, 2023. 24(20).
- [8] Bloom, S.I., et al., Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol*, 2023. 20(1): p. 38-51.
- [9] Hwang, H.J., et al., Factors and Pathways Modulating Endothelial Cell Senescence in Vascular Aging. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(17).
- [10] Bloom, S.I., et al., Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol*, 2023. 20(1): p. 38-51.
- [11] Cao, G., et al., How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease. *Cell Commun Signal*, 2022. 20(1): p. 180.
- [12] Lin, Z., et al., Targeting Epigenetic Mechanisms in Vascular Aging. *Front Cardiovasc Med*, 2021. 8: p. 806988.
- [13] Clayton, Z.S., et al., Cellular Senescence Contributes to Large Elastic Artery Stiffening and Endothelial Dysfunction With Aging: Amelioration With Senolytic Treatment. *Hypertension*, 2023. 80(10): p. 2072-2087.
- [14] Sun, Y., et al., The multifaceted role of the SASP in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Cell Biosci*, 2022. 12(1): p. 74.
- [15] Wu, S., et al., Arterial stiffness and blood pressure in treated hypertension: a longitudinal study. *J Hypertens*, 2023. 41(5): p. 768-774.
- [16] Ling, Q., et al., Temporal Relationship Between Arterial Stiffness and Systolic Blood Pressure Under Intensive or Standard Control: A Post Hoc Analysis of the STEP Trial. *Hypertension*, 2022. 79(12): p. 2755-2763.
- [17] Sathe, S., et al., Noninvasive Measurement of Aortic Pressure and Evaluation of Arterial Stiffness in Patients with Hypertension: An Observational Study. *J Assoc Physicians India*, 2022. 70(7): p. 11-12.
- [18] Nakano, H., et al., Bidirectional Longitudinal Relationships Between Arterial Stiffness and Hypertension Are Independent of Those Between Arterial Stiffness and Diabetes: A Large-Scale Prospective Observational Study in Employees of a Japanese Company. *J Am Heart Assoc*, 2022. 11(13): p. e025924.
- [19] Wu, P., et al., The association between orthostatic blood pressure changes and arterial stiffness. *Blood Press Monit*, 2022. 27(4): p. 239-246.
- [20] Liu, R., et al., Systolic Blood Pressure Trajectories and the Progression of Arterial Stiffness in Chinese Adults. *Int J Environ*

- Res Public Health, 2022. 19(16).
- [21] Kara, B., et al., Vascular and Nonvascular Mechanisms of Cognitive Impairment and Dementia. Clin Geriatr Med, 2023. 39(1): p. 109-122.
- [22] Appiah, D., et al., The Association of Heart/Vascular Aging with Mild Cognitive Impairment in a Rural Multiethnic Cohort: The Project FRONTIER Study. J Prev Alzheimers Dis, 2022. 9(2): p. 315-322.
- [23] Li, X., et al., Hippocampal volume mediates the association of arterial stiffness with cognitive impairment in adult population. J Hypertens, 2024. 42(9): p. 1566-1572.
- [24] Heffernan, K.S., J.M. Wilmoth and A.S. London, Estimated Pulse Wave Velocity Is Associated With a Higher Risk of Dementia in the Health and Retirement Study. Am J Hypertens, 2024. 37(11): p. 909-915.
- [25] Guo, H.F., et al., Correlation between ankle-brachial index and subtle cognitive decline. Brain Behav, 2023. 13(6): p. e3019.
- [26] Yamagishi, S., et al., Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity is Associated with Incident Dementia in Patients with Cerebral Small-Vessel Disease. J Atheroscler Thromb, 2024.
- [27] Hirasawa, A., et al., Relationship between arterial stiffness and cognitive function in outpatients with dementia and mild cognitive impairment compared with community residents without dementia. J Geriatr Cardiol, 2022. 19(8): p. 594-602.
- [28] Moon, S.W., et al., Low Ankle-Brachial Index Relates to Alzheimer-Signature Cerebral Glucose Metabolism in Cognitively Impaired Older Adults. J Alzheimers Dis, 2023. 93(1): p. 87-95.
- [29] Gutteridge, D.S., et al., Cross-sectional associations between short and mid-term blood pressure variability, cognition, and vascular stiffness in older adults. Cereb Circ Cogn Behav, 2023. 5: p. 100181.
- [30] Coelho-Junior, H.J., et al., Associations between hypertension and cognitive, mood, and behavioral parameters in very old adults: results from the IISIRENTE study. Frontiers in Public Health, 2024. 11.
- [31] Gosalia, J., et al., Increased pulse wave velocity is related to impaired working memory and executive function in older adults with metabolic syndrome. Geroscience, 2022. 44(6): p. 2831-2844.
- [32] Hao, P., et al., Estimated Pulse Wave Velocity and Cognitive Outcomes: A Post hoc Analysis of SPRINT-MIND. Am J Hypertens, 2024. 37(7): p. 485-492.
- [33] Lin, C.H., et al., Excess pressure but not pulse wave velocity is associated with cognitive function impairment: a community-based study. J Hypertens, 2022. 40(9): p. 1776-1785.
- [34] Chen, S., et al., Association between vascular aging and cognitive function in Chinese adults. BMC Public Health, 2024. 24(1): p. 2149.