

· 高血压专题研究 ·

不同降压方案对中老年高血压患者认知功能和血压变化影响的网状 Meta 分析



扫描二维码
查看更多

吴章宝¹, 刘延敏², 李军³

作者单位: 1.067000河北省承德市, 承德医学院 2.261000山东省潍坊市, 潍坊医学院附属医院护理部 3.067000河北省承德市, 承德医学院附属医院全科医疗科

通信作者: 李军, E-mail: lijun.961231@163.com

【摘要】 目的 采用网状Meta分析方法评估不同降压方案对中老年高血压患者认知功能及血压变化的影响。

方法 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网公开发表的不同降压方案治疗中老年高血压患者的随机对照试验(RCT), 检索时限从建库至2023年1月。提取纳入文献的资料, 使用Cochrane偏倚风险评价工具对纳入文献进行质量评价。采用Review Manager 5.3、Stata 16.0软件进行数据分析和图形绘制。采用累积排序概率曲线下面积(SUCRA)比较不同降压方案对中老年高血压患者认知功能评分变化幅度及血压变化幅度的影响。结果 共纳入13篇文献, 包含9 564例中老年高血压患者, 涉及6种降压方案。网状Meta分析结果显示, 接受血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)治疗的中老年高血压患者认知功能评分变化幅度大于接受常规干预[标准均数差(SMD)=0.46, 95%CI(0.23~0.70)]、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)[SMD=0.33, 95%CI(0.06~0.61)]、β-受体阻滞剂(BB)[SMD=0.48, 95%CI(0.17~0.78)]、利尿剂治疗的中老年高血压患者[SMD=0.32, 95%CI(0.01~0.63)]; 接受钙通道阻滞剂(CCB)治疗的中老年高血压患者认知功能评分变化幅度大于接受常规干预[SMD=0.37, 95%CI(0.04~0.70)]、BB治疗的中老年高血压患者[SMD=0.38, 95%CI(0.02~0.74)]。接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者认知功能评分变化幅度的SUCRA从大到小依次为ARB(93.6%)、CCB(81.2%)、利尿剂(47.1%)、ACEI(43.4%)、常规干预(17.9%)、BB(16.8%)。接受ARB、BB、利尿剂治疗的中老年高血压患者SBP变化幅度大于接受常规干预治疗的中老年高血压患者[SMD=0.99, 95%CI(0.53~1.45)]; SMD=0.66, 95%CI(0.09~1.24); SMD=0.60, 95%CI(0.10~1.09)]。接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者SBP变化幅度的SUCRA从大到小依次为ARB(81.9%)、CCB(71.7%)、BB(51.7%)、利尿剂(45.6%)、ACEI(45.3%)、常规干预(3.9%)。接受ARB治疗的中老年高血压患者DBP变化幅度大于接受常规干预治疗的中老年高血压患者[SMD=0.92, 95%CI(0.01~1.82)]。接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者DBP变化幅度的SUCRA从大到小依次为ARB(82.5%)、BB(65.5%)、利尿剂(44.3%)、ACEI(41.8%)、CCB(37.0%)、常规干预(28.9%)。结论 现有证据表明, 与常规干预、ACEI、BB、CCB、利尿剂相比, ARB在改善中老年高血压患者认知功能及降低SBP、DBP方面可能是最优方案。

【关键词】 高血压; 老年人; 降压药; 认知; 网状Meta分析

【中图分类号】 R 544.1 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.319

Effect of Different Antihypertensive Regimens on Cognitive Function and Blood Pressure Changes in Middle-aged and Elderly Patients with Hypertension: a Network Meta-analysis

WU Zhangbao¹, LIU Yanmin², LI Jun³

1.Chengde Medical University, Chengde 067000, China

2.Nursing Department, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261000, China

3.Department of Family Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China

Corresponding author: LI Jun, E-mail: lijun.961231@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of different antihypertensive regimens on cognitive function and

blood pressure changes in middle-aged and elderly patients with hypertension using network meta-analysis. Methods Databases including PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, VIP were retrieved to search for randomized controlled trials (RCT) of different antihypertensive regimens in the treatment of middle-aged and elderly patients with hypertension. The search deadline was from the establishment of the database to January 2023. The data of the included

literature was extracted, the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool was used to evaluate the quality of the included literature. Review Manager 5.3 and Stata 16.0 software were used for data analysis and graphic rendering. The surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) was used to compare the effect of different antihypertensive regimens on cognitive function and blood pressure changes range in middle-aged and elderly patients with hypertension. **Results** A total of 13 literature were included in this study, including 9 564 middle-aged and elderly patients with hypertension and 6 kinds of antihypertensive regimens. The results of network meta-analysis showed that: the cognitive function score change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with angiotensin II receptor blocker (ARB) was larger than that in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with conventional intervention [standard mean difference (SMD) =0.46, 95%CI (0.23–0.70)], angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) [SMD=0.33, 95%CI (0.06–0.61)], beta-receptor blocker (BB) [SMD=0.48, 95%CI (0.17–0.78)], diuretic [SMD=0.32, 95%CI (0.01–0.63)]; the cognitive function score change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with calcium channel blocker (CCB) was higher than that in middle-aged and elderly patients treated with conventional intervention [SMD=0.37, 95%CI (0.04–0.70)], BB [SMD=0.38, 95%CI (0.02–0.74)]. SUCRA of cognitive function score change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with different antihypertensive regimens was ARB (93.6%), CCB (81.2%), diuretic (47.1%), ACEI (43.4%), conventional intervention (17.9%), BB (16.8%) in descending order. The SBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with ARB, BB, diuretic was higher than that in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with conventional intervention [SMD=0.99, 95%CI (0.53–1.45); SMD=0.66, 95%CI (0.09–1.24); SMD=0.60, 95%CI (0.10–1.09)]. SUCRA of SBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with different antihypertensive regimens was ARB (81.9%), CCB (71.7%), BB (51.7%), diuretic (45.6%), ACEI (45.3%), conventional intervention (3.9%) in descending order. The DBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with ARB was higher than that in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with conventional intervention [SMD=0.92, 95%CI (0.01–1.82)]. SUCRA of DBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with different antihypertensive regimens was ARB (82.5%), BB (65.5%), diuretic (44.3%), ACEI (41.8%), CCB (37.0%), conventional intervention (28.9%) in descending order. **Conclusion** The available evidence shows that compared with conventional intervention, ACEI, BB, CCB and diuretic, ARB may be the best regimen for improving cognitive function and reducing SBP and DBP in middle-aged and elderly patients with hypertension.

【Key words】 Hypertension; Aged; Antihypertensive agents; Cognition; Network Meta-analysis

认知功能指外界环境的信息经大脑摄取、学习并提取的过程,其最关键的组成部分包括学习和记忆新信息的能力^[1],认知障碍易引起个体基础认知功能及高级认知功能障碍,包括语言能力、学习和记忆能力、执行功能、感知运动功能、注意力和社会认知功能的受损^[2]。我国学者在一项纵向研究中提出,与认知功能正常者相比,认知障碍与更高的死亡风险独立相关,特别是在65~79岁人群中^[3],因此,应定期筛查老年人认知障碍情况。持续认知障碍会导致痴呆,截至2020年我国年龄≥60岁的老年人痴呆患病人数约为1 507万,约占老年人口的6.04%,认知障碍和痴呆已经严重影响中老年人的生活质量,危害其身心健康^[4]。高血压作为目前已知的脑血管疾病的重要危险因素,其可增加认知障碍和痴呆的风险,而长期高血压可导致脑血管结构功能性改变,进一步引起大脑白质损伤、萎缩及卒中和病理性蛋白沉积,最终导致认知障碍^[5]。相关文献表明,约11%的高血压患者同时合并认知障碍^[6]。老年高血压患者合并认知障碍不仅表现为处理速度和执行功能减退,更重要的是记忆力、运动速度等认知领域的严重损伤,进而影响老年人的生活质量^[7]。因此,应严格控制老年高血压患者的血压,选择合理降压方案,从而早期预防或延缓认知障碍的发生。国内一项比较血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)与血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin II

receptor blocker, ARB)对高血压合并轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者认知功能评分影响的研究发现,ACEI组服药后简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、词汇流畅性测验、正序和倒序数字广度试验、Stroop色词测验、中文听觉词汇学习测验评分较服药前无明显变化,而ARB组服药后各认知功能评分较服药前明显上升^[8];另一项研究显示,钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、ACEI和β-受体阻滞剂(beta-receptor blocker, BB)可降低高血压患者的MMSE评分^[9]。本研究采用网状Meta分析评估不同降压方案对中老年高血压患者认知功能及血压变化的影响。本研究已在PROSPERO进行注册(注册号:CRD42023425195)。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型:双盲或单盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);(2)研究对象:年龄≥45岁的中老年原发性高血压病患者,SBP≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或DBP≥90 mmHg;(3)干预措施:试验组使用不同降压方案,且干预及随访时间在1个月以上,对照组采用安慰剂或不同于试验组的降压药物作为对照;(4)结局指标:治疗前后认知功能和血压变化幅度,认知功能采用量表筛查,包括MMSE、蒙特利尔认知评估量表

(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、韦克斯勒记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)等。排除标准:(1)研究对象存在脑血管疾病,或存在影响结局指标的严重合并症者;(2)综述、个案报道及会议摘要等文献;(3)无法提取结局指标或结局指标数据不明确的文献;(4)干预措施不明或设置空白对照组的文献;(5)非中、英文语言文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网公开发表的不同降压方案治疗中老年高血压患者的RCT,检索时限从建库至2023年1月。英文检索词包括:hypertension、essential hypertension、primary hypertension、antihypertensive drug、antihypertensive agent、antihypertensive therapy*、angiotensin converting enzyme inhibitors、angiotensin-converting enzyme antagonists、ACE inhibitors、angiotensin II receptor blocker、type 2 angiotensin receptor antagonists、angiotensin 2 receptor antagonists、adrenergic beta antagonists、adrenergic beta-receptor blockader、calcium channel blocking drug*、calcium channel antagonist*、exogenous calcium inhibitor*、thiazide diuretic*、benzothiadiazine diuretic*、sodium chloride symporter inhibitor*、cognition、cognitive function。中文检索词:降压治疗、抗高血压药物、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、长效钙通道拮抗剂、 β -受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂、认知功能。采取主题词和自由词相结合的方式检索,此外,追溯纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名经过培训的研究者按照文献纳入与排除标准独立进行文献筛选及资料提取,并进行交叉核对,意见不一致时由第3名研究者协助判断。使用自制电子表格提取资料,包括第一作者、发表年份、国家/地区、样本量、年龄、干预措施、随访时间、结局指标(认知功能评分变化幅度、SBP变化幅度、DBP变化幅度)。

1.4 质量评价

由两名经过培训的研究者使用Cochrane偏倚风险评价工具^[10]对纳入文献进行质量评价,包括随机分配方法、分配方案隐藏、对受试者及试验人员实施盲法、对结局评估员实施盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源7个条目。每个条目的评估结果“正确”“不正确”“不清楚”分别对应“低偏倚风险”“高偏倚风险”“未知偏倚风险”,7个条目均为“低偏倚风险”则文献质量为A级,部分为“低偏倚风险”为B级,均不是“低偏倚风险”为C级。

1.5 统计学方法

采用Review Manager 5.3、Stata 16.0软件进行数据分析和图形绘制。计量资料采用标准均数差(standard mean difference, SMD)及其95%CI描述。首先进行一致性检验,存在闭合环时,应用Network包进行全局不一致性检验,若 $P>0.05$,则不一致性不显著,反之则不一致性显著。不一致性显著时应选择随机效应模型,进行亚组分析和敏感性分析,寻找异质性来源,无法确定其来源时应仅做描述性分

PubMed检索策略:

#1: hypertension [MeSH] OR essential hypertension [Title/Abstract] OR primary hypertension [Title/Abstract] OR antihypertensive drug [MeSH] OR antihypertensive agent [Title/Abstract] OR antihypertensive therapy* [Title/Abstract]

#2: angiotensin converting enzyme inhibitors [MeSH] OR angiotensin-converting enzyme antagonists [Title/Abstract] OR ACE inhibitors [Title/Abstract]

#3: angiotensin II receptor blocker [MeSH] OR type 2 angiotensin receptor antagonists [Title/Abstract] OR angiotensin 2 receptor antagonists [Title/Abstract]

#4: adrenergic beta antagonists [MeSH] OR adrenergic beta-receptor blockader [Title/Abstract]

#5: calcium channel blocking drug* [MeSH] OR calcium channel antagonist* [Title/Abstract] OR exogenous calcium inhibitor* [Title/Abstract]

#6: thiazide diuretic* [MeSH] OR benzothiadiazine diuretic* [Title/Abstract] OR sodium chloride symporter inhibitor* [Title/Abstract]

#7: cognition [MeSH] OR cognitive function [Title/Abstract]

#8: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#9: #7 AND #8

析;不一致性不显著时应用节点劈裂法再次进行局部不一致性检验,若 $P>0.05$,则局部不一致性不显著,选择固定效应模型进行网状Meta分析。采用累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)比较不同降压方案治疗中老年高血压患者的效果。纳入认知功能评分变化幅度的文献数量 ≥ 10 篇,绘制漏斗图以评估其发表偏倚。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索获得相关文献1 773篇,最终纳入Meta分析的文献13篇^[8-9, 11-21]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入的13篇文献^[8-9, 11-21]中,共包含9 564例中老年高血压患者,其中中文文献4篇^[8-9, 18, 21]、英文文献9篇^[11-17, 19-20],包括10篇^[8, 12-20]双臂研究、3篇^[9, 11, 21]三臂研究。涉及6种降压方案,包括常规干预(等剂量安慰剂或其他降压治疗)、ACEI、ARB、BB、CCB、利尿剂。纳入文献的基本特征见表1。13篇文献偏倚风险均为B级,纳入文献的质量评价见图2。

2.3 网络关系和一致性检验结果

13篇文献^[8-9, 11-21]报道了认知功能评分变化幅度,8篇文献^[11, 13-17, 19-20]报道了SBP变化幅度,7篇文献^[13-17, 19-20]报道了DBP变化幅度,不同降压方案对中老年高血压患者认知功能及血压变化影响的网络关系见图3。认知功能及血压变化网络关系图均存在闭环,应用Network包对其进行不一致性检验,结

果显示, 认知功能评分变化幅度、SBP变化幅度、DBP变化幅度的 P 值分别为0.124、0.438、0.508。再次运用节点劈裂法进行局部不一致性检验, 结果显示, 仅ARB与利尿剂比较SBP变化幅度的证据存在局部不一致性($P=0.048$), 见表2。

2.4 网状Meta分析结果

2.4.1 认知功能评分变化幅度

网状Meta分析结果显示, 接受ARB治疗的中老年高血压患者认知功能评分变化幅度大于接受常规干预 [$SMD=0.46$, 95% $CI(0.23 \sim 0.70)$]、ACEI [$SMD=0.33$,

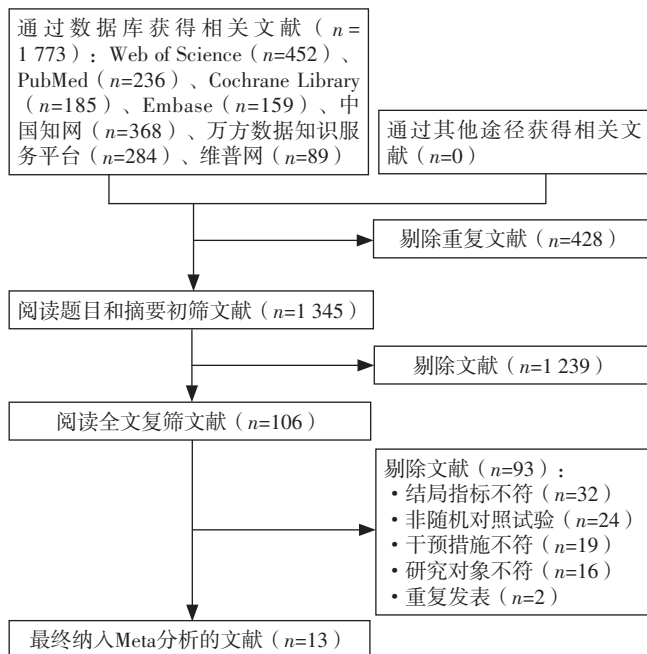


图1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
FANG 2019	?	?	●	●	?	+	+
FOGARI 2003	+	?	?	?	+	+	+
FOGARI 2004	+	?	+	+	+	+	?
GE 2016	+	?	●	●	+	+	?
KATADA 2014	+	?	?	?	+	+	?
LITHELL 2004	+	+	+	+	+	?	?
PETERS 2008	+	+	+	+	?	?	?
PRINCE 1996	+	?	+	●	+	+	+
STARR 2005	+	?	+	+	+	+	+
TEDESCO 1999	+	+	+	+	?	+	?
WANG 2016	+	?	?	?	+	+	?
ZHANG 2019	+	+	+	+	+	+	?
ZHANG NA 2014	+	?	?	?	+	+	+

图2 纳入文献偏倚风险评估结果

Figure 2 Bias risk assessment results of included literature

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of the involved literature

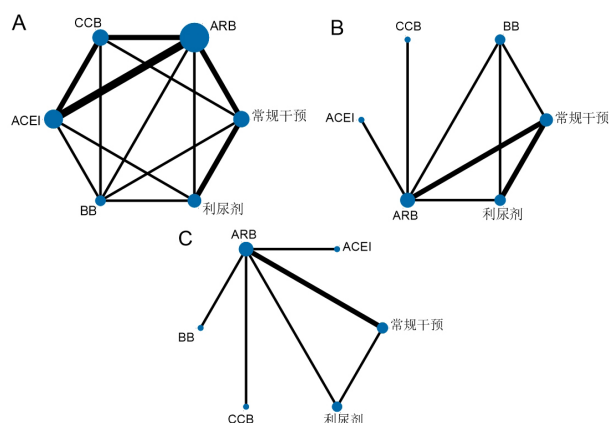
第一作者	发表年份	地区/国家	样本量 (例)	年龄 (岁)	干预措施	随访时间 (月)	结局指标
葛树勇 ^[8]	2016	中国	T1: 30/T2: 30	T1: 72.67 ± 4.95/T2: 72.50 ± 5.28	T1: 贝那普利5 mg, 1次/d; T2: 厄贝沙坦150 mg, 1次/d	2.8	①
方立 ^[9]	2019	中国	T1: 60/T2: 36/T3: 84	57 ~ 68	T1: 依那普利20 mg, 1次/d; T2: 美托洛尔50 mg, 1次/d; T3: 苯磺酸氨氯地平5 mg, 1次/d	24	①
PRINCE ^[11]	1996	英国	T1: 640/T2: 633/C: 1 311	65 ~ 74	T1: 阿替洛尔50 mg, 1次/d; T2: 氢氯噻嗪25 mg+阿米洛利25 mg, 1次/d; C: 等剂量安慰剂50 mg, 1次/d	54	①②
STARR ^[12]	2005	英国	T1: 41/T2: 40	70 ~ 85	T1: 卡托普利12.5 mg, 2次/d; T2: 苯氯噻嗪2.5 mg, 1次/d	6.07	①
LITHELL ^[13]	2004	欧洲	T: 1 253/C: 845	T: 76.2 ± 4.4/C: 76.5 ± 4.6	T: 坎地沙坦8 ~ 16 mg, 1次/d; C: 等剂量安慰剂, 1次/d	44	①②③
TEDESCO ^[14]	1999	美国	T1: 19/T2: 14	T1: 60 ~ 73/T2: 61 ~ 70	T1: 氯沙坦50 mg, 1次/d; T2: 氢氯噻嗪25 mg, 1次/d	26	①②③
FOGARI ^[15]	2004	欧洲	T1: 73/T2: 71	T1: 70.4 ± 5.7/T2: 70.3 ± 5.7	T1: 缬沙坦160 mg, 1次/d; T2: 依那普利20 mg, 1次/d	3.73	①②③
PETERS ^[16]	2008	英国	T: 1 687/C: 1 649	T: 83.5 ± 3.1/C: 83.5 ± 3.1	T: 吲达帕胺缓释片1 ~ 5 mg, 1次/d; C: 等剂量安慰剂, 1次/d	24	①②③
KATADA ^[17]	2014	日本	T1: 10/T2: 10	T1: 68.7 ± 5.7/T2: 73.9 ± 7.6	T1: 缬沙坦80 mg, 1次/d; T2: 氨氯地平5 mg, 1次/d	6	①②③
张娜 ^[18]	2014	中国	T: 47/C: 48	T: 67.9 ± 10.3/C: 70.5 ± 6.1	T: 氨氯地平2.5 mg, 1次/d; C: 其他非钙通道阻滞剂, 1次/d	6	①
ZHANG ^[19]	2019	中国	T: 366/C: 366	T: 70.62 ± 6.12 / C: 70.75 ± 6.31	T: 替米沙坦40 mg起始, 如有需要增至80 mg, 1次/d; C: 等剂量安慰剂, 1次/d	59.8	①②③
FOGARI ^[20]	2003	欧洲	T1: 57/T2: 54	T1: 83.9 ± 4.2/T2: 83.3 ± 4.4	T1: 氯沙坦50 mg, 1次/d; T2: 阿替洛尔50 mg, 1次/d, 以上方案如有需要增至100 mg, 1次/d	6	①②③
王海鹏 ^[21]	2016	中国	T1: 30/T2: 30/T3: 30	T1: 59.8 ± 3.8 / T2: 54.3 ± 4.1/T3: 60.3 ± 4.2	T1: 缬沙坦80 mg, 1次/d; T2: 福辛普利钠片10 mg, 1次/d; T3: 苯磺酸氨氯地平5 mg, 1次/d	12	①

注: T为试验组, T1 ~ 3表示不同试验臂; C为对照组; ①表示认知功能评分变化幅度, ②表示SBP变化幅度, ③表示DBP变化幅度。

95%CI (0.06 ~ 0.61)]、BB [SMD=0.48, 95%CI (0.17 ~ 0.78)]、利尿剂治疗的中老年高血压患者 [SMD=0.32, 95%CI (0.01 ~ 0.63)]，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；接受CCB治疗的中老年高血压患者认知功能评分变化幅度大于接受常规干预 [SMD=0.37, 95%CI (0.04 ~ 0.70)]、BB治疗的中老年高血压患者 [SMD=0.38, 95%CI (0.02 ~ 0.74)]，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表3。接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者认知功能评分变化幅度的SUCRA从大到小依次为ARB (93.6%)、CCB (81.2%)、利尿剂 (47.1%)、ACEI (43.4%)、常规干预 (17.9%)、BB (16.8%)，见图4。

2.4.2 SBP变化幅度

网状Meta分析结果显示，接受ARB治疗的中老年高血压患者SBP变化幅度大于接受常规干预治疗的中老年高血压患者 [SMD=0.99, 95%CI (0.53 ~ 1.45)]；接受BB治疗的中老年高血压患者SBP变化幅度大于接受常规干预治疗的中老年高血压患者 [SMD=0.66, 95%CI (0.09 ~ 1.24)]；接受利尿剂治疗的中老年高血压患者SBP变化幅度大于接受常规干预治疗的中老年高血压患者 [SMD=0.60, 95%CI (0.10 ~ 1.09)]，



注：A表示认知功能评分变化幅度，B表示SBP变化幅度，C表示DBP变化幅度；ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂，CCB=钙通道阻滞剂，ARB=血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂，BB=β-受体阻滞剂；圆点表示不同干预方案，圆点越大表示涉及该方案的患者越多，直线表示干预方案间存在直接比较，直线越粗表示直接比较证据越多。

图3 不同降压方案对中老年高血压患者认知功能及血压变化影响的网络关系图

Figure 3 Network relation diagram of effect of different antihypertensive regimens on cognitive function and blood pressure changes in middle-aged and elderly patients with hypertension

表3 不同降压方案对中老年高血压患者认知功能评分变化幅度影响的网状Meta分析结果 [SMD (95%CI)]

Table 3 Network meta-analysis results of effect of different antihypertensive regimens on the cognitive function score change range in middle-aged and elderly patients with hypertension

干预方案	常规干预	ACEI	ARB	BB	CCB
ACEI	0.13 (-0.17 ~ 0.44)	—	—	—	—
ARB	0.46 (0.23 ~ 0.70) ^a	0.33 (0.06 ~ 0.61) ^a	—	—	—
BB	0.01 (-0.27 ~ 0.30)	0.15 (-0.19 ~ 0.49)	0.48 (0.17 ~ 0.78) ^a	—	—
CCB	0.37 (0.04 ~ 0.70) ^a	0.23 (-0.09 ~ 0.56)	0.10 (-0.23 ~ 0.42)	0.38 (0.02 ~ 0.74) ^a	—
利尿剂	0.14 (-0.11 ~ 0.39)	0.01 (-0.32 ~ 0.34)	0.32 (0.01 ~ 0.63) ^a	0.16 (-0.16 ~ 0.47)	0.23 (-0.15 ~ 0.60)

注：—表示无此项数据；^a表示 $P<0.05$ 。

差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表4。接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者SBP变化幅度的SUCRA从大到小依次为ARB (81.9%)、CCB (71.7%)、BB (51.7%)、利尿剂 (45.6%)、ACEI (45.3%)、常规干预 (3.9%)，见图5。

2.4.3 DBP变化幅度

网状Meta分析结果显示，接受ARB治疗的中老年高血压患者DBP变化幅度大于接受常规干预治疗的中老年高血压患者 [SMD=0.92, 95%CI (0.01 ~ 1.82)]，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表5。接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者DBP变化幅度的SUCRA从大到小依次为ARB (82.5%)、BB (65.5%)、利尿剂 (44.3%)、ACEI (41.8%)、CCB (37.0%)、常规干预 (28.9%)，见图6。

2.5 发表偏倚

漏斗图分析结果显示，报道不同降压方案对中老年高血压患者认知功能评分变化幅度影响的文献大部分分布于中线上部，且双侧大致对称，提示存在发表偏倚的可能性较小，见图7。

表2 不同降压方案对中老年高血压患者认知功能及血压变化幅度影响的局部不一致性检验结果

Table 2 Local inconsistency test results of different antihypertensive regimens on cognitive function and blood pressure changes in middle-aged and elderly patients with hypertension

干预方案	认知功能评分变化幅度		SBP变化幅度		DBP变化幅度	
	P值	tau值	P值	tau值	P值	tau值
常规干预-ARB	0.059	0.176	0.531	0.449	0.508	0.848
常规干预-BB	0.985	0.213	0.602	0.449	—	—
常规干预-CCB	0.519	0.204	—	—	—	—
常规干预-利尿剂	0.163	0.186	0.206	0.380	0.508	0.848
ACEI-ARB	0.883	0.209	0.998	0.383	0.999	0.722
ACEI-BB	0.926	0.208	—	—	—	—
ACEI-CCB	0.662	0.206	—	—	—	—
ACEI-利尿剂	0.906	0.208	—	—	—	—
ARB-BB	0.481	0.197	0.446	0.431	0.998	0.722
ARB-CCB	0.227	0.191	0.998	0.383	0.999	0.722
ARB-利尿剂	0.106	0.184	0.048	0.293	0.508	0.848
BB-CCB	0.910	0.207	—	—	—	—
BB-利尿剂	0.184	0.162	0.514	0.451	—	—

注：ARB=血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂，BB=β-受体阻滞剂，CCB=钙通道阻滞剂，ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；—表示无此项数据。

表4 不同降压方案对中老年高血压患者SBP变化幅度影响的网状Meta分析结果〔SMD (95%CI)〕

Table 4 Network meta-analysis results of effect of different antihypertensive regimens on the SBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension

干预方案	常规干预	ACEI	ARB	BB	CCB
ACEI	0.58 (−0.36 ~ 1.52)	—	—	—	—
ARB	0.99 (0.53 ~ 1.45) ^a	0.40 (−0.42 ~ 1.22)	—	—	—
BB	0.66 (0.09 ~ 1.24) ^a	0.08 (−0.93 ~ 1.09)	0.32 (−0.27 ~ 0.91)	—	—
CCB	0.99 (−0.26 ~ 2.23)	0.40 (−1.01 ~ 1.82)	0.00 (−1.15 ~ 1.15)	0.32 (−0.97 ~ 1.62)	—
利尿剂	0.60 (0.10 ~ 1.09) ^a	0.02 (−1.00 ~ 1.03)	0.39 (−0.21 ~ 0.98)	0.07 (−0.56 ~ 0.69)	0.39 (−0.91 ~ 1.69)

注：—表示无此项数据；^a表示 $P<0.05$ 。

表5 不同降压方案对中老年高血压患者DBP变化幅度影响的网状Meta分析结果〔SMD (95%CI)〕

Table 5 Network meta-analysis results of effect of different antihypertensive regimens on the DBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension

干预方案	常规干预	ACEI	ARB	BB	CCB
ACEI	0.19 (−1.52 ~ 1.91)	—	—	—	—
ARB	0.92 (0.01 ~ 1.82) ^a	0.72 (−0.73 ~ 2.18)	—	—	—
BB	0.71 (−1.01 ~ 2.44)	0.52 (−1.54 ~ 2.58)	0.20 (−1.26 ~ 1.66)	—	—
CCB	0.04 (−1.88 ~ 1.96)	0.15 (−2.08 ~ 2.38)	0.87 (−0.82 ~ 2.57)	0.67 (−1.56 ~ 2.91)	—
利尿剂	0.25 (−0.88 ~ 1.39)	0.06 (−1.81 ~ 1.94)	0.66 (−0.52 ~ 1.84)	0.46 (−1.42 ~ 2.34)	0.21 (−1.85 ~ 2.28)

注：—表示无此项数据；^a表示 $P<0.05$ 。

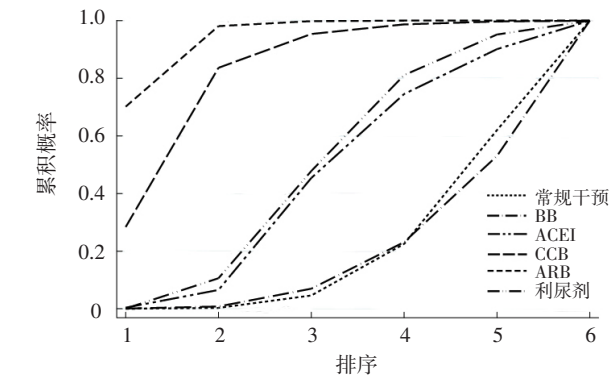


图4 接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者认知功能评分变化幅度的SUCRA图
Figure 4 SUCRA plot of the cognitive function score change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with different antihypertensive regimens

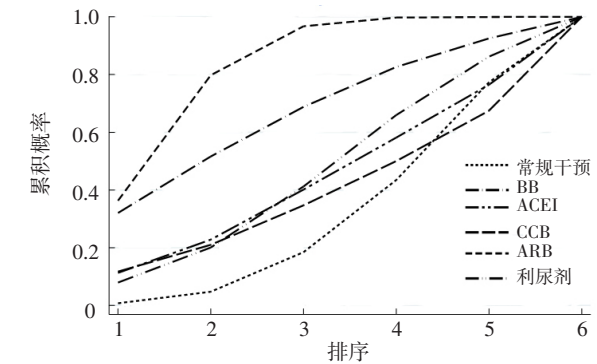


图6 接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者DBP变化幅度的SUCRA图
Figure 6 SUCRA plot of the DBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with different antihypertensive regimens

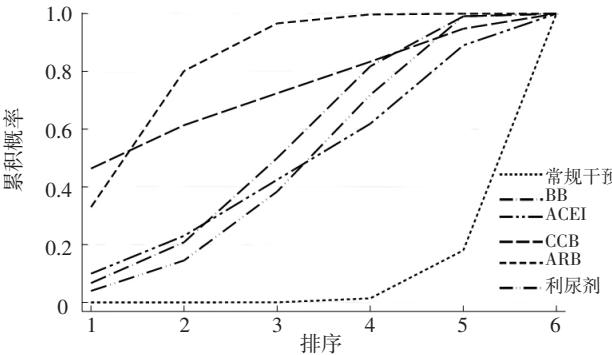


图5 接受不同降压方案治疗的中老年高血压患者SBP变化幅度的SUCRA图
Figure 5 SUCRA plot of the SBP change range in middle-aged and elderly patients with hypertension treated with different antihypertensive regimens

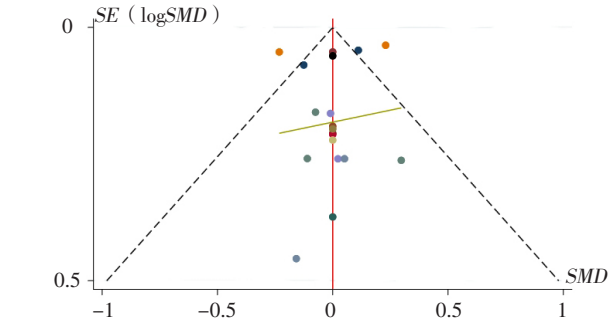


图7 报道不同降压方案对中老年高血压患者认知功能评分变化幅度影响的文献的漏斗图
Figure 7 Funnel plot of the literature reporting the effect of different antihypertensive regimens on cognitive function score change range in middle-aged and elderly patients with hypertension

3 讨论

3.1 降压治疗与认知功能的关系

原发性高血压病与MCI为医院及社区老年人群常见的慢性病，二者关系密切^[22]，长期高血压可促进脑血管结构发生改变，引起血管内皮功能障碍和脑血流灌注降低，促进肾素-血管紧张素系统（renin-angiotension system, RAS）的活化、氧化应激及轻度慢性血管炎症的发生，最终诱导血脑屏障损伤，促进MCI的发生^[23]，因此不同降压方案与MCI之间的关系也备受关注。本研究分析不同降压方案对中老年高血压患者认知功能及血压变化幅度的影响，共纳入13篇RCT，涉及6种降压方案。在认知功能评分变化幅度方面，根据SUCRA排序，ARB（93.6%）的效果最好，因此，ARB在改善中老年高血压患者认知功能方面可能是最优方案。血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ, AngⅡ）是大脑RAS的参与者，其可能通过影响记忆的获得、巩固和回忆来损伤认知功能，ARB可以选择性地阻断AngⅡ对血管紧张素1型受体（angiotensin Ⅱ type 1 receptor, AT1R）的作用，进而达到保护神经元的目的^[24]。国外一项动物实验表明，ARB——坎地沙坦能够逆转大鼠遗忘增加的现象，改善老年大鼠的识别、记忆能力，可以缓解或逆转其认知障碍^[25]。我国一项回顾性研究比较了ACEI、ARB、CCB、BB和利尿剂对痴呆进展的影响，结果显示，随访3年内，接受ARB治疗患者痴呆进展的风险较低〔 $HR=0.45$, $95\%CI(0.25\sim0.81)$ 〕^[26]，但此类结论仍需在临床试验中进一步验证。

本研究结果显示，CCB同样具有改善认知功能的作用。研究证实，自然衰老会导致神经元内钙的降解能力受损，诱发神经元损伤，引起神经元死亡，进而导致认知障碍^[27]。来自美国的横断面研究调查了1 241例门诊患者，结果显示，与其他降压方案比较，使用CCB的患者认知功能评分更高〔 $OR=0.67$, $95\%CI(0.45\sim0.99)$ 〕，且此结果与血压水平无关^[28]。研究证实，CCB在60岁及以上高血压患者中具有特定的神经保护作用，其与认知功能中的主观记忆问题解决相关^[29]。研究显示，与其他降压药物相比，BB对高血压患者认知功能的保护作用较弱^[30]，本研究结果与之一致。

3.2 降压治疗与SBP、DBP的关系

关于降压方案的选择，《中国高血压防治指南（2018年修订版）》^[31]指出，ARB产生的不良反应较少，此外其还能降低心脑血管疾病（如冠心病、卒中、外周动脉疾病）患者并发症发生率及心血管事件发生风险。本研究结果显示，在降低SBP方面，ARB、BB、利尿剂优于常规干预，根据SUCRA排序，ARB（81.9%）的效果最好；在降低DBP方面，ARB优于常规干预，根据SUCRA排序，ARB（82.5%）的效果最好。分析其降压机制为，ARB可通过阻滞组织中的AngⅡ与AT1R结合而阻断RAS的终末环节，此外ARB能够避免“AngⅡ逃逸现象”，可促进其降压作用的长效、耐受、稳定^[32]。因此，ARB在降低中老年高血压患者SBP、DBP方面可能是最优方案。

3.3 本研究的局限性

本研究存在一定的局限性：（1）纳入的13篇RCT总体质

量一般，部分研究未对试验人员实施盲法以及其他偏倚来源不清楚，这可能增加了Meta分析的方法学异质性。（2）部分研究在治疗期间为维持血压处于参考范围，可能同时加入其他类型降压药物；另外部分研究样本量过少，可能导致结局偏差。（3）部分结局指标如不良事件发生率、心率变化幅度等未报告或报告较少，后续研究可进一步完善观察指标。（4）本研究仅针对单药降压方案，而多药联合降压治疗涉及各种药物组合，类型繁杂不一，未来需要更多关注联合用药对认知功能和血压的影响。

4 结论

综上所述，现有证据表明，与常规干预、ACEI、BB、CCB、利尿剂相比，ARB在改善中老年高血压患者认知功能及降低SBP、DBP方面可能是最优方案，但仍需更多大样本量、高质量、多中心的RCT来佐证本研究结果，从而为临床采用ARB治疗高血压提供更有力的证据支持。

作者贡献：吴章宝提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，论文撰写；吴章宝、刘延敏进行数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示；李军负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] OPIE L H. Cognitive decline: mechanisms and proposed role of the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2014, 25 (4): 149-150.
- [2] RUNDEK T, TOLEA M, ARIKO T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI) [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19 (1): 68-88. DOI: 10.1007/s13311-021-01170-y.
- [3] DUAN J, LV Y B, GAO X, et al. Association of cognitive impairment and elderly mortality: differences between two cohorts ascertained 6-years apart in China [J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20 (1): 29. DOI: 10.1186/s12877-020-1424-4.
- [4] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5 (12): e661-671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [5] MAHINRAD S, SOROND F A, GORELICK P B. Hypertension and cognitive dysfunction: a review of mechanisms, life-course observational studies and clinical trial results [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22 (4): 1429-1449. DOI: 10.31083/j.rcm2204148.
- [6] 中国老年医学学会高血压分会, 国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心脑血管病防治联盟. 中国老年高血压管理指南2019 [J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2019, 6 (2): 1-27. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2019.02.001.
- [7] IADECOLA C, DUERING M, HACHINSKI V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (25): 3326-3344. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
- [8] 葛树勇, 王青银. ACEI和ARB类药物对遗忘型轻度认知损害患者认知功能的影响 [J]. *安徽医学*, 2016, 37 (7): 871-873. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2016.07.028.

- [9] 方立, 袁学谦, 张莉峰, 等. 血压变异干预策略对高血压脑白质疏松、预后卒中及认知的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29 (13): 103-108. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.13.020.
- [10] CUMPTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10 (10): ED000142. DOI: 10.1002/14651858.ED000142.
- [11] PRINCE M J, BIRD A S, BLIZARD R A, et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults [J]. BMJ, 1996, 312 (7034): 801-805. DOI: 10.1136/bmj.312.7034.801.
- [12] STARR J M, WHALLEY L J. Differential cognitive outcomes in the hypertensive old people in edinburgh study [J]. J Neurol Sci, 2005, 229/230: 103-107. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.005.
- [13] LITHELL H, HANSSON L, SKOOG I, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization [J]. J Hypertens, 2004, 22 (8): 1605-1612. DOI: 10.1097/01.hjh.0000133730.47372.4c.
- [14] TEDESCO M A, RATTI G, MENNELLA S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients [J]. Am J Hypertens, 1999, 12 (11 Pt 1): 1130-1134. DOI: 10.1016/s0895-7061(99)00156-9.
- [15] FOGARI R, MUGELLINI A, ZOPPI A, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2004, 59 (12): 863-868. DOI: 10.1007/s00228-003-0717-9.
- [16] PETERS R, BECKETT N, FORETTE F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2008, 7 (8): 683-689. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
- [17] KATADA E, UEMATSU N, TAKUMA Y, et al. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients [J]. Clin Neuropharmacol, 2014, 37 (5): 129-132. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000042.
- [18] 张娜, 李东芳. 左氨氯地平对血管性认知障碍伴高血压患者的影响及机制探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12 (9): 1093-1094. DOI: 10.3969/j.issn.16721349.2014.09.032.
- [19] ZHANG H, CUI Y, ZHAO Y X, et al. Effects of sartans and low-dose statins on cerebral white matter hyperintensities and cognitive function in older patients with hypertension: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial [J]. Hypertens Res, 2019, 42 (5): 717-729. DOI: 10.1038/s41440-018-0165-7.
- [20] FOGARI R, MUGELLINI A, ZOPPI A, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients [J]. J Hum Hypertens, 2003, 17 (11): 781-785. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001613.
- [21] 王海鹏, 朱润秀, 袁丹, 等. 缬沙坦、福辛普利钠及苯磺酸氨氯地平治疗高血压合并轻度认知功能障碍患者的对比研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20 (3): 11-14. DOI: 10.7619/jcmp.201603004.
- [22] 杨添添, 常静. 高血压与轻度认知功能障碍 [J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2021, 21 (18): 170-172. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2021.18.064.
- [23] PIRES P W, DAMS RAMOS C M, MATIN N, et al. The effects of hypertension on the cerebral circulation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304 (12): H1598-1614. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2012.
- [24] ONGALI B, NICOLAKAKIS N, TONG X K, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker losartan prevents and rescues cerebrovascular, neuropathological and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model [J]. Neurobiol Dis, 2014, 68: 126-136. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.04.018.
- [25] TROFIMIUK E, WIELGAT P, BRASZKO J J. Candesartan, angiotensin II type 1 receptor blocker is able to relieve age-related cognitive impairment [J]. Pharmacol Rep, 2018, 70 (1): 87-92. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.016.
- [26] DENG Z H, JIANG J R, WANG J, et al. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower risk of progression from mild cognitive impairment to dementia [J]. Hypertension, 2022, 79 (10): 2159-2169. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19378.
- [27] TADIC M, CUSPIDI C, HERING D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16 (1): 208. DOI: 10.1186/s12872-016-0386-0.
- [28] HANON O, PEQUIGNOT R, SEUX M L, et al. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints [J]. J Hypertens, 2006, 24 (10): 2101-2107. DOI: 10.1097/01.hjh.0000244961.69985.05.
- [29] WATFA G, ROSSIGNOL P, KEARNEY-SCHWARTZ A, et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints [J]. J Hypertens, 2010, 28 (12): 2485-2493. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833e4108.
- [30] 申晓芬, 倪伟, 李黎, 等. 老年人高血压和降压治疗与认知功能障碍的关系 [J]. 现代医药卫生, 2019, 35 (5): 682-686. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.05.014.
- [31] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南 (2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24 (1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [32] 林海龙, 王旭开, 王其梗, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素受体拮抗剂治疗高血压: 有无优劣之分? 如何选择? [J]. 中华高血压杂志, 2017, 25 (9): 811-817. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2017.09.005.

(收稿日期: 2023-08-18; 修回日期: 2023-11-13)

(本文编辑: 陈素芳)