

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.12.1414

· 短篇论著 ·

氯沙坦联合螺内酯对老年自发性高血压大鼠基底动脉及认知功能的影响

李晟¹, 刘宇², 宋奇颖², 李丽¹, 赵晓芳¹, 李晗¹, 王蕾^{1*}

1. 山西医科大学附属白求恩医院综合医疗科, 太原 030032

2. 山西医科大学药理学教研室, 太原 030001

[摘要] **目的** 研究血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 氯沙坦与醛固酮受体拮抗剂螺内酯联合应用对老年自发性高血压大鼠 (SHR) 基底动脉功能及认知功能的影响。**方法** 将 18 只老年雄性 SHR 随机分为 SHR 对照组、SHR 氯沙坦组和 SHR 氯沙坦联合螺内酯组, 每组 6 只, 以 6 只相应周龄的雄性 Wistar-Kyoto (WKY) 大鼠作为阴性对照。适应性饲养 4 周后灌胃给药, SHR 氯沙坦组给予氯沙坦 20 mg/(kg·d), SHR 氯沙坦联合螺内酯组给予氯沙坦 20 mg/(kg·d) + 螺内酯 10 mg/(kg·d), 药物干预 4 周。使用无创尾套法定期测量并记录各组大鼠血压, 用 Y-迷宫实验评价各组大鼠的空间记忆能力, 用离体血管环技术检测大鼠基底动脉的收缩功能。**结果** SHR 对照组收缩压较 WKY 大鼠对照组升高, SHR 氯沙坦组和 SHR 氯沙坦联合螺内酯组收缩压较 SHR 对照组降低, 且 SHR 氯沙坦联合螺内酯组降低幅度更大, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Y-迷宫实验中, SHR 对照组大鼠自发交替反应率与 WKY 大鼠对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), SHR 氯沙坦组的自发交替反应率较 SHR 对照组降低 ($P < 0.05$), SHR 氯沙坦联合螺内酯组自发交替反应率较 SHR 氯沙坦组和 WKY 大鼠对照组降低 ($P < 0.05$)。SHR 对照组大鼠基底动脉在低浓度 KCl 溶液中收缩反应较 WKY 大鼠对照组更强, 而在高浓度 KCl 溶液中收缩反应减弱; 单独使用氯沙坦干预能够增强大鼠基底动脉收缩反应, 而联合使用氯沙坦与螺内酯可使血管收缩反应明显减弱。**结论** ARB 类药物联合醛固酮受体拮抗剂可有效控制血压, 但血压控制过低对老年自发性高血压大鼠的认知功能可能产生不利影响。

[关键词] 老年人; 高血压; 氯沙坦; 螺内酯; 认知功能; 基底动脉**[中图分类号]** R 544.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)12-1414-06

Effects of losartan combined with spironolactone on basilar artery and cognitive functions of elderly spontaneously hypertensive rats

LI Sheng¹, LIU Yu², SONG Qi-ying², LI Li¹, ZHAO Xiao-fang¹, LI Han¹, WANG Lei^{1*}

1. Department of General Medicine, Shanxi Bethune Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, Shanxi, China

2. Department of Pharmacology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of losartan (an angiotensin receptor blocker [ARB]) combined with spironolactone (an aldosterone receptor antagonist) on basilar artery and cognitive functions of elderly spontaneous hypertension rats (SHR). **Methods** Eighteen elderly male SHR rats were evenly randomized into SHR group (SHR control group), L group (losartan 20 mg/[kg·d]), and L+S group (losartan 20 mg/[kg·d] and spironolactone 10 mg/[kg·d] at the same time); six age-matched male Wistar Kyoto (WKY) rats with normal blood pressure served as controls (WKY group). Drug intervention lasted for 4 weeks by gavage after 4 weeks of adaptation. The blood pressure of rats in each group was measured by noninvasive tail-cuff method. Spatial memory ability was tested by Y-maze, and systolic and diastolic functions of rat basilar artery were tested with isolated vascular rings. **Results** The systolic blood pressure (SBP) of rats in SHR group was significantly higher than that in WKY group, while the SBP of rats in L group and L+S group was significantly lower than that in SHR group, with more significant decline in L+S group (all $P < 0.05$). In the Y-maze test, no significant difference was found in spontaneous alternation rates between SHR group and WKY group ($P > 0.05$). The spontaneous alternation rate of L group was significantly lower than that of SHR group ($P < 0.05$). The spontaneous alternation rate of L+S

[收稿日期] 2019-04-27 **[接受日期]** 2020-09-02**[基金项目]** 山西省回国留学人员科研资助项目 (2017-124), 山西省重点研发计划项目 (201803D31145). Supported by Research Project for Scholars Returning from Abroad of Shanxi Province (2017-124) and Key Research and Development Project of Shanxi Province (201803D31145).**[作者简介]** 李晟, 硕士生. E-mail: 1579549039@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 14735367017, E-mail: wang_leicn@163.com

group was significantly lower than those of L group and WKY group (both $P < 0.05$). The systolic response of rat basilar artery in SHR group was stronger than that in WKY group in a low-concentration KCl solution, while it was weakened in a high-concentration KCl solution; losartan alone could enhance the systolic response of basilar artery, but the combined use of losartan and spironolactone could significantly reduce the systolic response. **Conclusion** ARBs combined with aldosterone receptor antagonists can effectively control blood pressure, but adverse effects may appear on the cognitive function of elderly SHR if the blood pressure becomes too low.

[Key words] aged; hypertension; losartan; spironolactone; cognitive function; basilar artery

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(12): 1414-1419]

高血压的发生与年龄关系密切。随着年龄增长,血管会发生结构和功能的改变,经历血管重塑、僵硬增加及内皮功能障碍等过程,在细胞水平上表现为内皮细胞损伤、细胞外基质成分比例改变、纤维化及钙化等,这些改变会因高血压而加剧^[1-2]。高血压引起的血管重塑涉及机体所有脏器,其中脑组织结构及功能的损害与老年人认知和记忆功能的下降有关^[3]。认知功能下降是老年人脑退行性变的结果,也是导致其生活质量差的重要原因^[4]。关于老年高血压患者血压相关指标与其认知功能的关系尚未形成统一观点,有学者认为血压控制良好的老年高血压患者认知功能下降与其血压变异程度呈正相关^[5],也有学者认为高血压持续时间是老年高血压患者认知功能下降的重要因素^[6],还有研究发现中年时非高血压人群进入老年阶段后出现血压下降也是认知障碍的一个预测因素^[7]。

在老年高血压患者的血压管理中,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blocker, ARB)是临床常用的药物,这两类药物均对高血压患者的认知功能减退有一定的预防作用,但ARB在预防痴呆方面较ACEI更有优势^[8]。Moran等^[9]也曾观察到服用ARB类药物的老年高血压患者脑萎缩较服用ACEI类药物者慢。研究发现,ACEI、ARB类药物单独使用或两者联用3~12个月后可出现不同程度的血浆醛固酮水平升高,即醛固酮逃逸现象,会削弱其降压效果,因此,醛固酮受体拮抗剂可作为降压治疗的“附加”疗法,特别是对于难治性高血压、伴有器官损害的高血压和超重高血压患者具有重要意义^[10]。本研究以老年自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)为研究对象,探讨ARB类药物氯沙坦联合醛固酮受体拮抗剂螺内酯对SHR血压、脑血管功能及认知功能

的影响。

1 材料和方法

1.1 动物分组及干预 30周龄雄性SHR 18只、Wistar-Kyoto(WKY)大鼠6只,体重304~355 g,SPF级,购自北京维通利华实验动物技术有限公司[实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0011]。适应性饲养4周后,将18只SHR随机分为SHR氯沙坦组、SHR氯沙坦联合螺内酯组和SHR对照组,每组6只,SHR氯沙坦组给予氯沙坦20 mg/(kg·d),SHR氯沙坦联合螺内酯组给予氯沙坦20 mg/(kg·d)+螺内酯10 mg/(kg·d),SHR对照组给予等体积的生理盐水。WKY大鼠作为阴性对照组,给予等体积生理盐水。给药方式为灌胃给药,每天1次,连续给药4周。

1.2 尾动脉血压检测 药物干预前后使用无创尾套法定期测量并记录大鼠清醒、安静状态的尾动脉血压,重复测量3次,取平均值记为当次血压水平。

1.3 Y-迷宫实验 给药4周后,用Y-迷宫评估大鼠的空间记忆能力。实验装置由呈现“Y”字型的3个支臂组成,分别为A、B和C臂,每个支臂长60 cm、高18 cm、宽10 cm,臂间交叉呈120°角。实验操作时,每次将1只大鼠放入固定某臂的末端,容许其自由进出3个臂。在5 min内,记录大鼠进臂总次数及进臂顺序。实验过程中保持环境安静,并在每只大鼠实验结束后彻底清除Y-迷宫内残余的气味,以免对其他大鼠的实验结果产生干扰。大鼠连续进入3个不同的臂被定义为1次正确交替反应,记录正确交替反应次数,用自发交替反应率反映大鼠的空间记忆能力,计算公式:自发交替反应率(%)=正确交替反应次数/(进臂总次数-2)×100%。

1.4 血管收缩和舒张功能测定 Y-迷宫实验结束后处死大鼠,立即取脑,转移至4℃ pH 7.4的羟乙基哌嗪乙磺酸(hydroxyethyl piperazine

ethanesulfonic acid, HEPES) 溶液中, 在显微镜下立即分离基底动脉, 剪下长度约为 2 mm 的动脉血管环。在血管环中穿入 2 根直径为 40 μm 的钨丝, 固定在 Multi Myograph system-610M 浴槽 (丹麦 Danish Myo Technology A/S 公司) 内的传感器上, 溶液更换为 K-H 液 5 mL, 持续通入 95% O₂ 与 5% CO₂ 混合气体并恒温保持 37 °C。每隔 15 min 更换 1 次浴槽内液体, 稳定 60~90 min 后, 以 60 mmol/L KCl 溶液预收缩, 检测血管活性。将预收缩幅度 < 2 mN 或收缩无法维持的血管舍弃。再稳定 60 min 后, 以浓度梯度为 20、40、60、80、100 mmol/L 的 KCl 溶液收缩血管, 以 WKY 组在 100 mmol/L KCl 溶液条件下收缩幅度的平均水平为 100%, 获得收缩曲线, 检测血管收缩功能; 再分别以 60 mmol/L KCl 溶液和 0.3 μmol/L U46619

(血栓素 A2 类似物) 预收缩血管, 待血管稳定后, 向浴槽中分别依次加入浓度为 1×10⁻⁷、1×10⁻⁶、1×10⁻⁵、1×10⁻⁴、1×10⁻³、0.01、0.1 mmol/L 的乙酰胆碱 (acetyl choline, Ach) 溶液及 1×10⁻⁵、1×10⁻⁴、1×10⁻³、0.01、0.1 mmol/L 的硝普钠 (sodium nitroprusside, SNP) 溶液 5 mL 舒张血管, 获得舒张曲线 (Ach 通过血管内皮作用舒张血管, 当血管内皮功能受损时血管无明显舒张反应, 而 SNP 直接通过肌源性机制作用, 二者相对比可检测血管内皮依赖的舒张功能及肌源性舒张功能)。每次加入某一浓度的药品后, 均需待血管达到稳定平台后再加入下一浓度。每两个曲线之间血管均在 K-H 液中稳定约 30 min。实验过程如图 1 所示。得到的数据通过 LabChart 7 曲线进行处理。

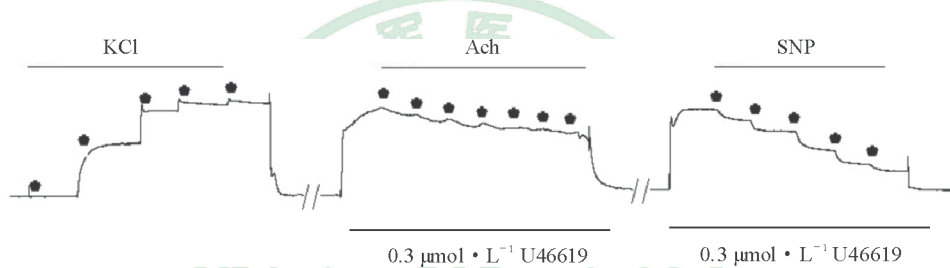


图 1 血管舒缩功能测定过程示意图

KCl: 氯化钾 (5 个黑点代表依次加入浓度为 20、40、60、80、100 mmol/L 的 KCl 溶液); Ach: 乙酰胆碱 (7 个黑点代表依次加入浓度为 1×10⁻⁷、1×10⁻⁶、1×10⁻⁵、1×10⁻⁴、1×10⁻³、0.01、0.1 mmol/L 的 Ach 溶液); SNP: 硝普钠 (5 个黑点代表依次加入浓度为 1×10⁻⁵、1×10⁻⁴、1×10⁻³、0.01、0.1 mmol/L 的 SNP 溶液)

1.5 统计学处理 采用 GraphPad prism 6.01 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多个样本均数间的比较采用单因素方差分析, 采用 Tukey 法进行两两比较。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 各组大鼠血压变化情况 由图 2 可见, 药物干预前, SHR 对照组、SHR 氯沙坦组、SHR 氯沙坦联合螺内酯组大鼠收缩压差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但均高于 WKY 大鼠对照组 ($P < 0.05$); 药物干预后, SHR 氯沙坦组和 SHR 氯沙坦联合螺内酯组大鼠收缩压均低于 SHR 对照组 ($P < 0.05$), SHR 氯沙坦联合螺内酯组大鼠收缩压低于 SHR 氯沙坦组 ($P < 0.05$), SHR 氯沙坦联合螺内酯组大鼠与 WKY 大鼠对照组收缩压差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SHR 对照组大鼠收缩压与给药前相比无明显变化, 而 SHR 氯沙坦组、

SHR 氯沙坦联合螺内酯组大鼠收缩压均较给药前降低 ($P < 0.05$)。

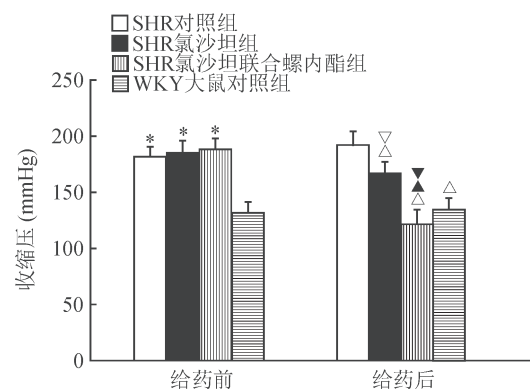


图 2 各组大鼠给药前后的血压变化

1 mmHg = 0.133 kPa. SHR: 自发性高血压大鼠。* $P < 0.05$ 与给药前 WKY 大鼠对照组比较; $\Delta P < 0.05$ 与给药后 SHR 对照组比较; $\blacktriangle P < 0.05$ 与给药后 SHR 氯沙坦组比较; $\nabla P < 0.05$ 与给药前 SHR 氯沙坦组比较; $\blacktriangledown P < 0.05$ 与给药前 SHR 氯沙坦联合螺内酯组比较. $n = 6, \bar{x} \pm s$

2.2 各组大鼠 Y-迷宫实验结果 实验过程中, 各组大鼠进臂总次数差异无统计学意义 ($P>0.05$, 图 3A)。以自发交替反应率作为评价大鼠空间记忆功能的指标, 可见 SHR 对照组大鼠自发交替反应率与

WKY 大鼠对照组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$), SHR 氯沙坦组大鼠自发交替反应率低于 SHR 对照组 ($P<0.05$), SHR 氯沙坦联合螺内酯组大鼠自发交替反应率低于其他 3 组 (P 均 <0.05 , 图 3B)。

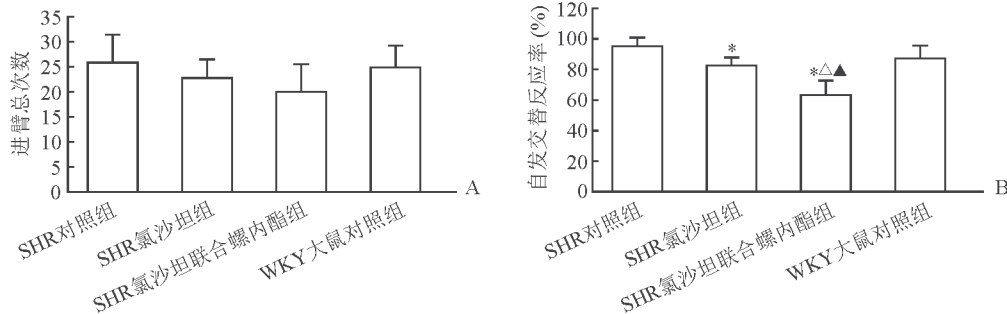


图 3 Y-迷宫实验中各组大鼠进臂总次数 (A) 及自发交替反应率 (B) 比较

SHR: 自发性高血压大鼠。* $P<0.05$ 与 SHR 对照组比较; $^{\Delta}P<0.05$ 与 SHR 氯沙坦组比较; $^{\Delta}P<0.05$ 与 WKY 大鼠对照组比较。 $n=6, \bar{x} \pm s$

2.3 各组大鼠基底动脉血管舒缩功能 用浓度为 20、40、60、80、100 mmol/L 的 KCl 溶液刺激大鼠离体基底动脉血管环收缩, 以 WKY 大鼠对照组在 100 mmol/L KCl 溶液条件下收缩幅度的平均值为 100% 计算各组 SHR 的血管收缩强度, 可见 SHR 对照组大鼠基底动脉在 60 mmol/L KCl 溶液干预时收缩强度最大, 在 40 mmol/L 氯化钾溶液中 SHR 对照组收缩强度大于 WKY 大鼠对照组 ($P<0.05$), 但在 80、100 mmol/L KCl 溶液干预下的收缩强度低于 WKY 大鼠对照组 ($P<0.05$);

SHR 氯沙坦组在 40 mmol/L KCl 溶液干预时收缩强度即达到较高水平, 之后随 KCl 溶液浓度升高血管收缩强度呈持续上升趋势, 在 80、100 mmol/L KCl 溶液干预下的收缩强度均高于 SHR 对照组 ($P<0.05$); SHR 氯沙坦联合螺内酯组血管收缩强度随 KCl 溶液浓度升高呈持续上升趋势, 但血管收缩效应明显降低, 在 40、60、80 mmol/L KCl 溶液干预下的收缩强度均低于 SHR 对照组 ($P<0.05$), 100 mmol/L KCl 溶液干预时与 SHR 对照组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$, 图 4A)。

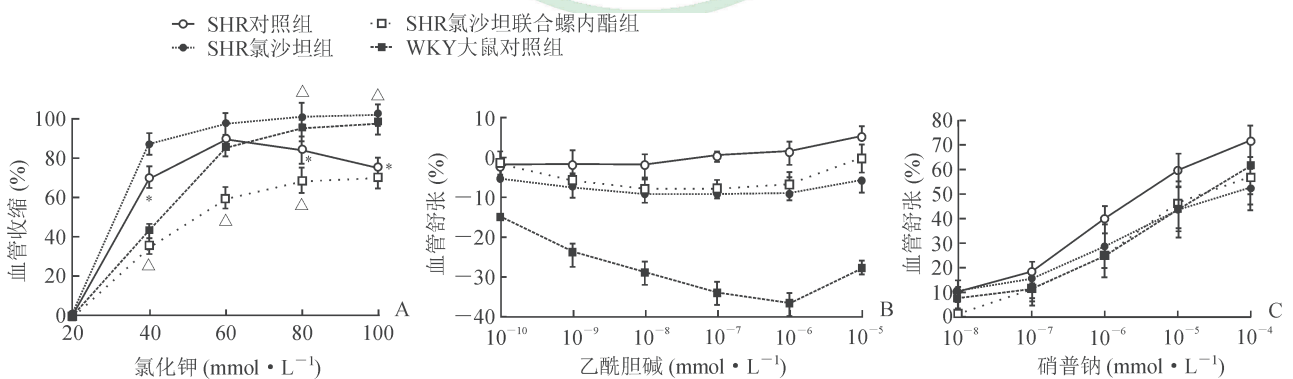


图 4 各组大鼠基底动脉舒缩功能检测结果

A: 氯化钾溶液刺激下大鼠血管收缩强度的变化; B: 乙酰胆碱溶液干预后大鼠血管舒张强度的变化; C: 硝普钠溶液干预后大鼠血管舒张强度的变化. SHR: 自发性高血压大鼠。* $P<0.05$ 与 WKY 大鼠对照组相应浓度氯化钾干预条件比较; $^{\Delta}P<0.05$ 与 SHR 对照组相应浓度氯化钾干预条件比较。 $n=6, \bar{x} \pm s$

用 0.3 $\mu\text{mol/L}$ U46619 刺激血管收缩后分别以浓度为 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} 、0.01、0.1 mmol/L 的 Ach 溶液和 1×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-3} 、0.01、0.1 mmol/L 的 SNP 溶液

舒张血管, 以各组血管在 0.3 $\mu\text{mol/L}$ U46619 条件下预收缩幅度的平均值为 100% 计算各组 SHR 的血管舒张强度, 可见 SHR 对照组基底动脉血管经 Ach 干预后血管舒张强度无明显改变, SHR 氯

沙坦组和 SHR 氯沙坦联合螺内酯组经 Ach 溶液干预后血管舒张强度与 SHR 对照组相比无明显改善 (图 4B); 各组大鼠基底动脉血管经 SNP 溶液干预后,舒张强度均无明显差异 (图 4C)。

3 讨论

老年人中高血压人群数量庞大,年龄增长和持续的高血压影响靶器官的结构和功能,与患者的预后密切相关。认知功能是大脑高级神经活动的重要表现,与脑组织的供血、供养有关。老年人认知功能呈退行性改变,长期可导致其自理能力下降,而高血压会加重或导致认知障碍,这可能与脑血流灌注不足有关^[11]。关于高血压与认知功能的关系尚无定论,主要观点包括高血压的暴露与认知障碍有关、两者呈“U”型相关或两者无关^[12]。Muella 等^[13]研究表明,高血压人群发生认知障碍的风险较高,年龄、高血压分级和受教育程度是高血压患者认知功能障碍的重要预测因子。高血压对脑组织的损伤机制尚不明确,可能与动脉粥样硬化斑块形成进而导致脑血管结构发生改变有关;同时脑皮质下小动脉闭塞会对相应的功能区产生影响^[14]。老年人可见大脑皮质毛细血管数量减少,基底膜增厚、纤维化,以及白质改变,这些与衰老相关的异常改变会对脑循环产生不利影响,导致静息脑血流量减少,并进一步导致脑调控功能障碍,这一过程在高血压患者中进一步强化^[15]。Corrada 等^[16]曾在 90 岁以上的老年高血压患者中观察到血压升高对痴呆的发生具有一定的预防作用,这与以往在 70~80 岁老年人中观察到的现象相反,说明老年高血压患者发生痴呆的风险及血压水平与痴呆发生的关系可随年龄增长而发生改变。

现有的研究表明醛固酮在心血管系统及靶器官有致纤维化作用^[17],在高血压人群的血压管理中可联合抗醛固酮治疗,协助控制血压的同时改善靶器官纤维化。老年高血压人群具有动脉硬化明显、脆性增加、血压变异性大等特征^[18-19],联合抗醛固酮治疗对其认知功能的影响尚缺乏有力证据。Hajjar 等^[20]在临床上观察到高醛固酮水平与静息脑血流速度减慢、脑血管对 CO₂ 的反应性降低及脑血管的直立性反应减弱相关,进而影响老年高血压患者的认知功能。Sontag 等^[21]在对 SHR 的空间记忆能力的研究中发现,SHR 与 WKY 大鼠相比较,其空间记忆及参照记忆能力均无明显损伤,

但若考虑到活动能力这一混杂因素,SHR 可以表现出空间记忆及参照记忆能力优于 WKY 大鼠。本研究观察到各组大鼠在相同时间内进臂总次数无明显差异,可以基本排除活动能力对实验结果的影响。实验结果显示 SHR 对照组大鼠的认知功能与 WKY 大鼠对照组相比无明显差异,而 SHR 氯沙坦联合螺内酯组血压明显下降,且认知功能也出现下降。在血管收缩功能方面,SHR 对照组大鼠基底动脉在低浓度 KCl 溶液中收缩反应与 WKY 大鼠对照组相比更强,而在高浓度 KCl 溶液中收缩反应减弱;单独使用氯沙坦干预能够增强大鼠基底动脉收缩反应,而联合使用氯沙坦与螺内酯可使血管收缩反应明显减弱。在血管舒张功能方面,氯沙坦单独使用及与螺内酯联合使用对 SHR 大鼠血管舒张反应均无明显影响。综合分析各组大鼠的血压水平、基底动脉功能及认知功能,我们认为 SHR 氯沙坦联合螺内酯组认知功能下降可能与其血压水平控制过低、基底动脉收缩功能减弱导致脑供血相对不足有关。

综上所述,本研究发现 ARB 类药物氯沙坦联合醛固酮受体拮抗剂螺内酯可有效控制老年 SHR 血压,但血压控制过低对老年 SHR 的认知功能可能产生不利影响。本研究为动物实验,样本量相对小,药物干预时间也较短,观察到的结果具有一定的局限性,相关结论不能直接应用于临床,此外还需检测颅内血管醛固酮受体的表达,以探讨相关机制。

[参考文献]

- [1] HARVEY A, MONTEZANO A C, LOPES R A, RIOS F, TOUYZ R M. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32: 659-668.
- [2] HARVEY A, MONTEZANO A C, TOUYZ R M. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 83: 112-121.
- [3] RÊGO M L, CABRAL D A, COSTA E C, FONTES E B. Physical exercise for individuals with hypertension: it is time to emphasize its benefits on the brain and cognition[J/OL]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2019, 13: 1179546819839411. doi: 10.1177/1179546819839411.
- [4] 邵胜,王翎,钱惠英. 高龄老年高血压患者脉压指数与认知功能关系[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39: 1038-1041.
- [5] CHO N, HOSHIDE S, NISHIZAWA M, FUJIWARA T, KARIO K. Relationship between blood pressure

- variability and cognitive function in elderly patients with good blood pressure control[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31: 293-298.
- [6] 王莉,王广.老年高血压患者认知功能障碍影响因素的调查分析[J].*中医临床研究*,2018,10:32-34.
- [7] MCGRATH E R, BEISER A S, DECARLI C, PLOURDE K L, VASAN R S, GREENBERG S M, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia[J]. *Neurology*, 2017, 89: 2447-2454.
- [8] KUAN Y C, HUANG K W, YEN D J, HU C J, LIN C L, KAO C H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers reduced dementia risk in patients with diabetes mellitus and hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 462-466.
- [9] MORAN C, XIE K, POH S, CHEW S, BEARE R, WANG W, et al. Observational study of brain atrophy and cognitive decline comparing a sample of community-dwelling people taking angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers over time[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68: 1479-1488.
- [10] SANTESE G, STEFANIO C, BELLETTI G, BOIANI M, SCHIPANI A, TRANE R, et al. The role of aldosterone receptor blocker therapy in hypertension and heart failure[J]. *IJC Metab Endocr*, 2015, 8: 34-37.
- [11] 柯天秀.社区老年高血压患者认知功能的改变[J].*中外医疗*,2018,37:69-71.
- [12] IADECOLA C, YAFFE K, BILLER J, BRATZKE L C, FARACI F M, GORELICK P B, et al; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association[J/OL]. *Hypertension*, 2016, 68: e67-e94. doi: 10.1161/HYP.0000000000000053.
- [13] MUELA H C, COSTA-HONG V A, YASSUDA M S, MORAES N C, MEMÓRIA C M, MACHADO M F, et al. Hypertension severity is associated with impaired cognitive performance[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e004579. doi: 10.1161/JAHA.116.004579.
- [14] PERROTTA M, LEMBO G, CARNEVALE D. Hypertension and dementia: epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 347. doi: 10.3390/ijms17030347.
- [15] TADIC M, CUSPIDI C, HERING D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden[J/OL]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 208. doi: 10.1186/s12872-016-0386-0.
- [16] CORRADA M M, HAYDEN K M, PAGANINI-HILLA, BULLAIN S S, DEMOSS J, AGUIRRE C, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13: 103-110.
- [17] 黄素兰,骆秦,李南方.原发性醛固酮增多症患者动脉结构和功能研究现状[J].*中华高血压杂志*,2020,28: 915-918.
- [18] 刘东亮,高素颖,颜应琳,冀瑞俊,于凯,范东娜,等.老年高血压患者颈动脉粥样硬化相关因素分析[J].*心肺血管病杂志*,2020,39:936-941.
- [19] 王邓林.老年高血压患者血压变异性与血压晨峰的相关性分析[J].*中国老年保健医学*,2020,18:93-94.
- [20] HAJJAR I, HART M, MACK W, LIPSITZ L A. Aldosterone, cognitive function, and cerebral hemodynamics in hypertension and antihypertensive therapy[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28: 319-325.
- [21] SONTAG T A, FUERMAIER A B, HAUSER J, KAUNZINGER I, TUCHA O, LANGE K W. Spatial memory in spontaneously hypertensive rats (SHR)[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e74660. doi: 10.1371/journal.pone.0074660.

[本文编辑] 孙 岩