

阿尔茨海默病与心脏类疾病的关系研究进展

杨超 王梦 马明

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)04-0493-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.032

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种致死性神经退行性疾病。传统学说认为 AD 与 β -淀粉样蛋白($A\beta$)学说、tau 蛋白学说、细胞周期调节蛋白障碍、氧化应激、炎症机制关系密切。近年来研究表明心脏类疾病还在 AD 的发病机制中起着关键的作用,与心衰、冠心病、房颤、心脏瓣膜疾病等关系密切。此外,传统医学心主神明,理论依据丰富且源远流长,验证了二者的联系密切。这些对于重新认识 AD 及其发病机制可能有新的突破,未来随着研究的深入将有较大的科研及临床指导意义。

阿尔茨海默病是一种起病隐匿,以认知功能和记忆功能损害为主的进行性发展的神经系统退行性疾病^[1]。随着老年人口的快速增长,AD 发病率逐渐升高,据 2010 年失智症统计全球约有 3560 万 AD 患者,且呈快速增长趋势,至 2030 年将达 6500 万人,到 2050 年将达到 1 亿人,且多发生于发展中国家^[2-3]。本病已经成为继心血管疾病、肿瘤、脑卒中后位居第 4 位的老年人死亡原因,所以早期研究、早期防控、对症治疗有着很大的意义。

目前 AD 的发病机制有 β -淀粉样蛋白($A\beta$)学说、tau 蛋白学说、细胞周期调节蛋白障碍、氧化应激、炎症机制等。然而,以上机制都未提及到 AD 发病的危险因素,尤其是与心脏疾病的关系,目前的研究较少。然而越来越多的研究表明 AD 与心脏疾病关系紧密,尤其与心衰^[4]、冠心病^[5]、房颤^[6]、心脏瓣膜疾病^[7]等关系密切。心脏疾病促进 AD 的发生,加速 AD 的进展,心脏疾病的各种危险因素也是 AD 的危险因素,针对于此我们应当尽量避免或减少 AD 与各种心脏病的危险因素,现将它们的研究进展综述如下。

1 现代医学中心脏疾病与 AD 的关系

1.1 AD 与心力衰竭(heart failure, HF)

当 HF 时大脑神经元处于一种慢性缺血缺氧状态,神经元会出现代谢危机,缺乏能量会导致酸中毒和氧化反应。有研究证实,HF 与认知功能障碍的发生相关,HF 可以导致脑血流及代谢紊乱,从而使脑结构改变和 $A\beta$ 、tau 蛋白沉积可能对认知功能减退起重要作用^[8]。此外,低灌注脑酸中毒与 tau 和 $A\beta$ 聚集有关^[9]。有研究表明 AD 患者总的灌注与局部脑灌注量减少为特征,脑部的灌注相对于健康人减少了 20%^[10],灌注量的减少与 AD 关系密切^[4]。越来越多的神经影像学研究证实 HF 可以导致脑结构的改变,正是因为这

个改变有助于 AD 的早期诊断^[11]。大脑萎缩、局部萎缩或者大脑脱髓鞘的改变在 HF 患者中可以见到^[12]。Woo 等^[13]发现在 HF 患者中脑回路发生改变,降低了轴突结构的完整性。此外,Hampshire 等^[14]研究证实认知功能的减退与额叶皮层功能减退有关。HF 患者更容易导致内侧颞叶萎缩,而内侧颞叶萎缩是 AD 的早期特征,往后可进展为痴呆^[15]。很多研究表明 HF 患者可以出现脑神经退行性改变,影像学检查显示白质的高信号^[16],影响认知功能^[17]。

1.2 AD 与冠心病(coronary artery heart disease, CHD)的关系

AD 的遗传生物学研究已经证实患者的 ApoE ϵ 4 基因突变可以导致认知功能减退,而 ApoE ϵ 4 基因可以显著增加 LDL-C 水平,从而增加冠心病患者的独立性的风险因子^[18],因此可以推断 AD 与冠心病有一定的关系。多项研究显示 CHD 与 AD 关系密切^[5],可以引起海马体积缩小,这与 AD 影像学表现有一致性^[19]。CHD 是 HF 的危险因素,也是导致 AD 不可缺少的一部分^[20],CHD 治疗不佳时会导致 HF,伴随的是血压波动较大,进而导致认知损害^[21]。AD 的病因假说中褪黑素(MT)水平降低,衰老过程会加速,若给予 CHD 患者口服 MT,可以减少夜间 CHD 病变的发生率^[22]。因此,可以推断 AD 与 CHD 有关,可能与 MT 减少有关。布朗克斯老龄化研究证明患有心脏疾病的老年妇女其痴呆的风险率增加了 5 倍^[23]。

1.3 AD 与房颤(atrial fibrillation; AF)的关系

AF 是心律失常最为常见的类型,也是引起 AD 的不可忽视的 1 个因素。有人证实在 AF 患者学习、记忆、注意力及执行能力均下降^[6]。此外,神经影像学检查显示 AF 患者海马体积减小^[24]。Rotterdam 等^[25]研究发现 AF 与任何类型的痴呆都相关,且 AF 与 AD 之间的关系比 AD 与血管性痴呆的关系更紧密。Marzona 等^[26]通过对 AF 患者 4 年的随访发现,AF 老年患者中简易精神状态检查量表(MMSE)评分下降 3 分者所占比例较正常老年人组多出 3.5%,其独立日常生活能力评分明显下降者所占比例是正常老年人组的 2 倍。分析 AF 导致 AD 的可能机制如下:不规则或者快速的心室率可以导致血压波动较大,心脏射血分数降低,使大脑出现低灌注,脑白质疏松或变性改变^[27];尽管国际建议,AF 并发 AD 患者需要使用维生素 K 拮抗剂或者最新的抗凝药物,然而几乎一半的患者并没有接受抗凝药物治疗,这可能增加血栓形成的风险,并进一步损害脑组织^[28];AF 患者不合理使用抗凝药物后会增加脑内微出血倾向,可能造成海马受牵连出现记忆、认知等的减退或丧失^[29]。

1.4 AD与心脏瓣膜疾病(valvular heart disease; VHD)的关系

在VHD中AD与其关系研究并不多,但是有人提出主动脉和二尖瓣损伤可能导致低灌注,进而形成AD^[7]。尸体解剖发现瓣膜损伤在AD患者中非常常见^[30]。超声心动图发现,AD患者与健康对照组相比,主动脉增厚和反流性的可能性更大^[31]。另一个超声心动图研究显示AD患者与健康对照组相比其心脏充盈度异常^[32]。Wolters等研究证实严重主动脉瓣钙化可以导致大脑神经元的损害,可能与脑血管血流动力学改变有关^[33]。Deright等总结了19个调查试验对象有5万多人,证实了心血管危险因素评分与认知功能障碍评分关系密切,可作为认知功能障碍风险性的评估,继而干预不良生活方式,可以降低认知功能障碍的发生率^[34]。二尖瓣脱垂与心肺旁路术(cardio-pulmonary bypass, CPB)后可以发生类似AD的神经病理改变,这似乎可以解释为什么85%以上的CPB患者在术后出现认知功能减退。

1.5 AD与急性心肌梗死(acute myocardial infarction; AMI)的关系

AMI的心肌损伤的发生与AD关系密切^[35],而MT是导致AD发生的重要因素,MT是迄今发现的最强的内源性自由基清除剂,MT的缺失与AD发病密切相关^[36]。通过结扎小鼠冠状动脉左前降支,测定体内MT及其受体水平,发现体内MT一过性升高,其受体明显减少。胸前心脏超声观察左心室运动受影响程度与MT受体减少成正比关系。有人已通过实验证实夜间MT水平与急性心梗患者C反应蛋白的变化相关^[37]。有趣的是,Liu等研究表明心脏疾病与痴呆关系密切,早期的冠状动脉介入手术或减轻心脏负担可以延缓痴呆的发生^[38]。

2 传统医学“心主神明”与AD的关系

《素问·灵兰秘典论》“心者,君主之官也,神明出焉。”首先提出了心与神的关系,心神论由此产生。《内经》称“心”,为“五脏六腑之大主,精神之所舍也”,将精神、情智、意识、思维统归于心,曰“心藏神”。《灵枢·本神篇》曰:“所以任物者谓之心,心有所忆谓之意,意之所存谓之思,因思而远慕谓之虑,因虑而处物谓之智”。说明前人对心的理解,人体脏腑、气血在心的这种中枢神经系统活动的影响下进行统一协调的生理生活。中医诊断中并无AD或老年性痴呆病名,然而古代文献中早有认知障碍、健忘兼见各种神明失司症状是由心气不足所致的记载。明代《永乐大典》引《鬼谷子》阴符篇:“心气不固则思虑不达,思虑不达则志意不实,志意不实则应对不猛,应对不猛则失志而心气虚,志失而心气虚则丧其神矣”。指出心气虚与思维、判断、语言等功能的关系。明·张介宾在《类经脏象类》中说:“心为一身之主,禀虚灵而含造化,具一理而应万机,脏腑百骸,唯所是命,聪明智慧,莫不由是,故曰神明出焉。”进一步阐述了“心主神明”的内涵。心脏主宰着人体思维心理,又主导五脏六腑、形体官窍等。国家级名老中医黎少尊教授根据心主神明、心主血脉等传统中医理论提出从心论治痴呆,自拟疏心汤益心气显著改善患者学习记忆、认知等功能,疗效突出。

3 小结与展望

传统的AD的发病机制不仅是A β 学说、tau蛋白学说等,越来越多的数据和证据表明AD的发病有非常多的危险因素,尤其是与心脏疾病关系密切,这些都是不可忽视的。“心源性痴呆”自1977年就有人提出^[39],然而直到现在对其研究少之又少,且对AD危险因素的研究还不系统。因此,首先了解AD特定结构的改变必不可少。AD与心衰、冠心病、房颤、心脏瓣膜疾病等关系密切,尸体解剖发现瓣膜损伤在AD患者中非常常见,所以了解心脏异常特定解剖是非常必要的;然后,需要了解AD病理机制背后的相似性,通过鉴别这些相似性,得出病机的特异性。有研究表明AD患者总的灌注与局部脑灌注量减少为特征,脑部的灌注相对于健康人减少了20%^[9]。我们不仅需要知道共性,还需要关注其特异性,有研究证实AD疾病快速进展者呈现顶颞叶和额叶广泛区域血流量减低,而缓慢进展者呈现半球小片散在的低灌注^[40]。最后,应着力研究AD与心脏类疾病共同基因的危险因素与联系。近年来,2个大型国际基因组研究表明,组合的基因标记物能更准确地预测个体AD易感性如载脂蛋白E4基因(apoE4),而apoE基因多态性在急性心肌梗死患者及冠心病患者中E4等位基因分布频率明显增高,这对于探索两者疾病相同基因的病因联系提供了依据。随着人类基因组研究的飞快发展,基因将来会很好地用于指导AD的预防、诊断与治疗。

目前有关AD与心脏类疾病的关系的研究尚比较零散,未形成1个合理的理论框架,未来对心脏类疾病的研究大体有以下几个发展方向:(1)对心脏特定区域进行研究,探索相应部位的损害是AD的发病危险因素和联系;(2)在遗传学、细胞解剖学、神经生理学、分子生物学等多领域进行研究,以期阐明发病机制;(3)将心脏神经生理置于整个大脑小脑环路,研究神经投射纤维;(4)采用多模态分析方法将多种扫描与功能性磁共振、脑灌注成像等技术相结合,探索AD病脑部信号改变的病理生理学意义及灌注的变化;(5)继续在临床实践中丰富和完善心主神明的理论,制定痴呆中医规范化的临床路径,使心主神明走向世界,以推动中医药的发展。

参 考 文 献

- [1] Sassi C, Guerreiro R, Gibbs R, et al. Investigating the role of rare coding variability in Mendelian dementia genes (APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT, and PRNP) in late-onset Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(12): 2881. e1-2881. e6.
- [2] Wimo A, Alzheimer PM. s disease international world alzheimer report 2010; the global economic impact of dementia[J]. London: alzheimer's disease international[Z], 2010: 1-56.
- [3] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 88(4): 640-651.
- [4] Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, et al. Heart failure and Alzheimer's disease[J]. J Intern Med, 2015, 277(4): 406-425.
- [5] Joshi A, Jimenez E, Mendez MF. Initial heart rate reactivity to socioemotional pictures in Early-Onset alzheimer's disease[J]. J

- Alzheimers Dis, 2017, 60(4):1325-1332.
- [6] Falsetti L, Viticchi G, Buratti L, et al. Interactions between Atrial Fibrillation, Cardiovascular Risk Factors, and ApoE Genotype in Promoting Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease; A Prospective Cohort Study[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(2):713-725.
 - [7] Chen W, Jin F, Cao G, et al. ApoE4 May be a Promising Target for Treatment of Coronary Heart Disease and Alzheimer's Disease[J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(9):1038-1044.
 - [8] Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure; a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(5):561-571.
 - [9] Qiu L, Ng G, Tan EK, et al. Chronic cerebral hypoperfusion enhances Tau hyperphosphorylation and reduces autophagy in Alzheimer's disease mice[J]. Sci Rep, 2016, 6(6):23964.
 - [10] Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, et al. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease[J]. Vascular Health & Risk Management, 2014, 8(1):599-611.
 - [11] Zamrini E, De Santi S, Tolar M. Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2004, 25(5):685-691.
 - [12] Vogels RL, Van Der Flier WM, Van Harten B, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(10):1003-1009.
 - [13] Woo MA, Palomares JA, Macey PM, et al. Global and regional brain mean diffusivity changes in patients with heart failure[J]. J Neurosci Res, 2015, 93(4):678-685.
 - [14] Hampshire A. Chapter 4-A functional network perspective on the role of the frontal lobes in executive cognition[J]. Executive Functions in Health & Disease, 2017, (1):71-104.
 - [15] Dhikav V, Duraiswamy S, Anand KS. Correlation between hippocampal volumes and medial temporal lobe atrophy in patients with Alzheimer's disease[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2017, 20(1):29-35.
 - [16] Genrikhs EE, Voronkov DN, Kapkaeva MR, et al. Focal unilateral traumatic brain injury causes delayed neurodegenerative changes in the brain of rats[J]. Bull Exp Biol Med, 2017, 164(2):211-213.
 - [17] Peyvandi S, Chau V, Guo T, et al. Neonatal brain injury and timing of neurodevelopmental assessment in patients with congenital heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(18):1986-1996.
 - [18] Guo J E, Mi S B, Yan X C, et al. Effects of Gualou Xiebai Banxia decoction on blood lipid content, oxidative stress and ox-LDL/Lox-1 pathway in ApoE-/- mice[J]. Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica, 2017, 42(4):752.
 - [19] Bleckwenn M, Kleinedam L, Wagner M, et al. Impact of coronary heart disease on cognitive decline in Alzheimer's disease; a prospective longitudinal cohort study in primary care[J]. Br J Gen Pract, 2017, 67(655):e111-e117.
 - [20] Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, et al. The Independent association of hypertension with cognitive function among older adults with heart failure[J]. J Neurol Sci, 2012, 323(1/2):216-220.
 - [21] Goyal D, Macfadyen RJ, Watson RD, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure; a systematic review[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(2):149-156.
 - [22] Garidou ML, Diaz E, Calgari C, et al. Transcription factors May frame Aa-nat gene expression and melatonin synthesis at night in the Syrian hamster pineal gland[J]. Endocrinology, 2003, 144(6):2461-2472.
 - [23] Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, et al. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old [J]. Neurology, 1990, 40(2):1102-1106.
 - [24] Wozakowska-Kaplon B, Opolski G, Kosior D, et al. Cognitive disorders in elderly patients with permanent atrial fibrillation [J]. Kardiologia Pol, 2009, 67(5):487-493.
 - [25] Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study[J]. Stroke, 1997, 28(2):316-321.
 - [26] Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies [J]. CMAJ, 2012, 184(6):E329-E336.
 - [27] Muqtadar H, Testai FD, Gorelick PB. The dementia of cardiac disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2012, 14(6):732-740.
 - [28] Justin BN, Turek M, Hakim AM. Heart disease as a risk factor for dementia[J]. Clin Epidemiol, 2013, 5(1):135-145.
 - [29] Jacobs V, Cutler MJ, Day JD, et al. Atrial fibrillation and dementia[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(1):44-51.
 - [30] Corder EH, Ervin JF, Lockhart E, et al. Cardiovascular damage in Alzheimer disease; autopsy findings from the Bryan ADRC [J]. J Biomed Biotechnol, 2005(2):189-197.
 - [31] Omar PS. Epidemiology and genetics of Alzheimer's disease [J]. Parkinsonism, 2015, 05(1):1-5.
 - [32] Belohlavek M, Jiamsripong P, Calleja AM, et al. Patients with Alzheimer disease have altered transmitral flow echocardiographic analysis of the vortex formation time[J]. Journal of Ultrasound in Medicine, 2009, 28(11):1493-1500.
 - [33] Wolters FJ, Bos D, Vernooij MW, et al. Aortic valve calcification and the risk of dementia; a Population-Based study[J]. Journal of Alzheimers Disease, 2017, 55(3):893-897.
 - [34] Deright J, Jorgensen RS, Cabral MJ. Composite cardiovascular risk scores and neuropsychological functioning; a Meta-Analytic review[J]. Annals of Behavioral Medicine, 2015, 49(3):344-357.
 - [35] Silajd IE, Björkqvist M, Hansson O. Antibodies against phosphorylcholine are not altered in plasma of patients with Alzheimer's disease[J]. BMC Neurol, 2015, 15(1):1-5.
 - [36] Wang YY, Zheng W, Ng CH, et al. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2017, 32(1):50-57.
 - [37] Cutando A, Montero J, Gómez-De Diego R, et al. Effect of topical application of melatonin on serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in patients with type 1 or type 2 diabetes and periodontal disease [J]. Journal of clinical and experimental dentistry, 2015, 7(5):e628-e633.
 - [38] Liu W, Wong A, Law AC, et al. Cerebrovascular disease, amyloid plaques, and dementia [J]. Stroke, 2015, 46(5):1402-1407.
 - [39] Hwang SY, Kim J. An examination of the association of cognitive functioning, adherence to Sodium restriction and Na/K ratios in Korean heart failure patients[J]. J Clin Nurs, 2016, 25(11/12):1766-1776.
 - [40] Hanyu H, Sato T, Hirao K, et al. The progression of cognitive deterioration and regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease; A longitudinal SPECT study[J]. J Neurol Sci, 2010, 290(1/2):96-101.