

房颤致认知功能障碍的发病机制研究进展

钟诗贤 彭军

【中图分类号】 R541.7⁺5 R742.8⁺9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)02-0275-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.035

房颤及认知功能障碍作为老年常见慢性病,其患病率随着中国老龄化日益增高。越来越多的证据表明房颤与认知功能障碍之间存在一定关联,这种关联的机制可能是多因素的,包括脑低灌注、无症状脑梗死、脑容量、脑微出血、炎症等,但目前均尚未明确。鉴于近年国内关于两者关联的文献较少,本研究检索近 5 年的国内外文献,主要针对房颤致认知功能障碍的发病机制进行阐述,以期提高对这两种疾病的认识,更好地帮助临床工作及研究。

1 概述

房颤(Atrial fibrillation, AF)及认知功能障碍(Cognitive impairment, CI)作为老年人常见慢性病,其患病率随年龄增加而升高^[1-5],随着中国人口老龄化及慢性疾病负担的增加,二者也逐渐受到重视。我国最近的相关大型研究显示,中国>55 岁患房颤的终身风险约 18.87%^[4];预估到 2050 年我国将有 830 万超过 60 岁的房颤患者^[6];2018 年一项上海的研究显示在人群中房颤的标准化患病率在>65 岁、>70 岁、>80 岁、>90 岁中分别为 3.02%、3.49%、6.00%、9.16%,而接受华法林抗凝治疗的比例约 4.92%^[3]。与房颤不同的是,CI 早期症状不明显,极易受到患者及家属的忽视,它包括从轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)至各种类型、程度的痴呆^[7]。最近来自福建的调查显示在>65 岁的人群中 CI 的患病率为 12.97%^[8];2017 年胡承平等^[9]人的研究则显示 MCI 在人群中的总体患病率为 16%。

房颤与认知功能障碍在老年人中越来越常见,严重影响着患者及家属的生活质量,增加了家庭经济及精神负担,因此需要引起广泛关注,对于二者的研究也有着重要意义。

2 房颤致认知功能障碍的机制

近年,关于房颤与 CI 的研究越来越多,多项研究提示房颤与 CI 独立相关,与是否有脑卒中史无关^[10-15];但在有明确脑卒中史的人群中房颤致认知功能下降的机率增加,且这种关系在持续性房颤和永久性房颤中比在阵发性房颤中更明显^[16]。关于房颤与 CI 之间的关联机制目前尚未明确,现将已提出的可能机制归纳如下:

2.1 慢性脑低灌注(Chronic cerebral hypoperfusion, CCH)

2.1.1 房颤与脑低灌注 房颤患者心律不齐可导致心功能

不全、心输出量降低,进一步可引起脑低灌注^[17]。Michael 等^[18]人对心衰患者的研究提示,在控制年龄、心衰程度等因素后合并有房颤的患者脑血流速度(Cerebral blood flow velocity, CBFV)仍然更低 $[F(1, 180) = 8.30, P < 0.01]$ 。这一结论在 Anselmino 等^[19]人模拟脑血流动力学的研究中得到验证,该研究还进一步提出在房颤患者的远端循环,尤其是小动脉和毛细血管可发生局部低灌注和高血压事件;在该模型中 Anselmino 等人以窦性心律(Sinus rhythm, SR)第 5 和第 95 百分位的脑血流动力学变量为参考值,对超过 5 000 个心动周期的脑循环进行了分析,结果显示在模拟房颤时每搏平均流速低于 SR 的第 5 百分位可发生低灌注,当每搏平均压力高于 SR 的第 95 百分位可发生高血压;在研究期间观察到小动脉发生了 303 次低灌注事件(最长持续时间为连续 2 次搏动),毛细血管发生了 387 次高血压事件(最长持续时间为连续 5 次搏动),而在模拟 SR 期间既没有低灌注也没有高血压事件的发生。这或许也是解释无症状脑梗死和脑微出血的机制之一。

2.1.2 心功能不全与认知障碍 心功能不全作为房颤导致脑低灌注的重要机制,其与认知障碍的相关性已被多项研究证明。Meguro 等^[20]人发现,在没有痴呆的心衰患者中海马旁回存在显著的局部萎缩,从而提出心功能较差者有潜在的 CI 风险。一项纳入了 250 例调查对象的研究则进一步显示,左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)低于 60%者 CI 的患病率显著增高,二者呈线性相关($\chi^2 = 33.63, P < 0.01$)^[21],即患病率随 LVEF 的下降而升高,且简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分与 LVEF 呈正比($r = 0.372, P < 0.01$)。

2.1.3 脑低灌注与认知功能 除了上述心功能不全与认知障碍的相关性以外,脑低灌注也与认知障碍直接相关。Michael 等^[18]人还提出,在房颤患者中低 CBFV 与较差的认知功能显著相关,包括注意力/执行功能 $[r(54) = 0.28, P = 0.04]$ 、记忆 $[r(54) = 0.26, P = 0.05]$ 、语言 $[r(54) = 0.28, P = 0.04]$ 等方面,而无房颤的患者 CBFV 与认知功能无关($P > 0.10$),从而得到房颤可能通过脑低灌注加剧心衰患者 CI 的结论。另有研究证实即使针对一般人群,脑灌注不足也与 CI 风险增加有关($aHR 1.31, 95\%CI 1.07 \sim 1.61$)^[22]。

2.1.4 作用机制 有文献认为长期慢性的脑低灌注造成了神经元及脑细胞的能量危机,从而诱导了神经退行性改变,导致 CI 的发生^[23]。近年,来自首都医科大学的一项动物实验显示,慢性脑低灌注是痴呆的重要危险因素,这一机制可能与 miR-181c 基因有关,它可能是通过调节靶基因 TRIM2

的表达及介导 NF- κ B 泛素化实现对认知功能的影响,并预期 miR-181c 的过表达可能有助于改善认知障碍^[24]。其他最新研究提出的可能解释还包括自噬功能障碍^[25]、白质完整性破坏及小胶质细胞活化^[26]等。

2.2 无症状脑梗死 (Silent cerebral infarction, SCI)

2.2.1 房颤与 SCI 黎计明等^[27]人的研究显示房颤是 SCI 的重要危险因素,房颤患者 SCI 的患病率明显高于非房颤者 (80.0% vs. 52.8%, $P = 0.018$)。关于房颤患者 SCI 好发部位的排序,目前国内外多项研究结论并不统一,但以皮层或皮层下、脑白质、基底节等多见^[27],其部位、大小与 CI 是否有特定关系还有待进一步探讨。

2.2.2 SCI 与认知功能 一项纳入了 935 名调查对象的前瞻性研究显示,无论有无房颤,SCI 均与 CI 显著相关;在 SCI 患者中房颤患者有更显著的认知能力下降,在无 SCI 患者中房颤与认知下降无关;从而表明 SCI 可能介导了房颤与 CI 之间的关系^[28]。Jonathan 等^[29]人的研究也得到类似结论,即伴有皮层或皮层下梗死的房颤患者 CI 发生率增加。

2.2.3 作用机制 目前认为 SCI 的发生可能与房颤导致的微栓塞有关。有研究显示皮质分水岭区域的微栓塞可能在 CI 中起到重要作用^[30]。另外,上述脑血流动力学的研究也提供了可能的病理生理学解释,即房颤患者远端循环局部低灌注事件的发生^[19]。

2.3 脑容量

一项纳入 4251 名非痴呆调查对象的研究提示,房颤患者的总脑容量较低^[31],这与另一项针对 685 名调查对象的研究结果^[10]相符,且这种关联在永久性房颤中比在阵发性房颤中更明显,但此前有部分研究提示房颤与脑容量无关,尚不排除这一结果与研究对象年轻化、样本量小有关。

2.3.1 灰质/白质 目前,已有多项研究证实房颤与灰质体积减少有关,而与白质的关系尚未明确^[29,31]。最新的动物实验提出双侧颈动脉狭窄可引起脑灌注不足,通过介导小胶质细胞的激活,可进一步影响白质完整性,从而导致认知障碍^[26]。关于这一点,还需要大量临床、影像学及生理等多方面的研究共同探讨。

2.3.2 海马 关于海马体积,目前已知学习、记忆功能与海马体积显著相关。有文献提出 MCI 患者海马体积明显缩小,体积及萎缩率可作为 MCI 进展的预测因子^[32]。关于房颤与海马体积的关系,有研究认为明显相关^[10],也有研究显示二者无关^[29],目前这种阴性结果不排除由研究对象的基线特征(如年龄、教育等)差异所致,仍有待证实。

此外,有研究显示 SCI 患者左额上回、左额下回、左额上回、右额中回和双侧海马旁回的灰质体积明显减少^[33],这就将上述机制与此联系起来,当然这一点还需要更多的研究去证实。

2.4 脑微出血 (Cerebral microbleeds, CMBs)

有研究显示房颤患者 CMBs 的患病率显著增加,且 CMBs 可作为随后 SCI 发作的预测因子 ($HR = 5.414$, 95% CI 1.03~28.43, $P = 0.046$),通过 SCI, CMBs 可与 CI 间接联系起来^[34]。此外,纳入 4841 名调查对象的研究证实了 CMBs 与 CI 的直接联系,研究结果显示微出血灶 >4 个、多

脑叶微出血与 CI 相关,且微出血发生的区域与认知功能中的特定领域相关^[35]。

关于这一机制,之前有人提出是脑淀粉样血管病、高血压病、动脉粥样硬化所致的血管壁损伤促进了 CMBs 的发生^[36];这里要再次提到 Anselmino 等人的血流动力学研究,因为该研究提出的房颤患者远端循环的局部高血压事件可能是 CMBs 发生的机制之一^[19]。此外,房颤的抗凝治疗也与此密切相关。

2.5 炎症

2.5.1 房颤与炎症 炎症是导致房颤的重要病理生理机制之一,多种炎性标志物、miRNA、活性氧等均与房颤有关^[37]。近年有研究提出,全身性炎症是房颤发生的强预测因子,通过整合白蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值、淋巴细胞与单核细胞比值而建立的新的系统性炎症评分 (SIS) 可作为评价全身炎症状态的指标,且高 SIS 得分与左心房、右心房直径呈正相关^[38]。最近的研究进一步提出,全身性炎症通过白细胞介素-6 水平的升高下调心脏连接蛋白,导致间隙连接功能障碍,从而诱导心房电重构^[39];同时房颤又可反过来加强炎症,房颤发生以后产生的炎症反应可进一步增强心脏结构重塑及电重构,即“AF begets AF” (房颤加重房颤) 现象^[40]。

2.5.2 炎症与认知障碍 房颤可促进炎性介质的释放,血管病、心功能不全导致的低灌注也可促进神经炎症、血脑屏障损伤、神经变性^[41]。此前已有多项研究提到炎性介质与认知功能的关系如白细胞介素、肿瘤坏死因子、C 反应蛋白等。在最新的文献中有学者提出了以免疫衰老、血管老化、脑老化为特征的认知老化模型,该模型更系统地解释了认知功能减退,其中免疫衰老最为关键,并提出炎症是这 3 个特征涉及 CI 的共同机制^[42]。关于炎症,该模型提到了炎性衰老、血管炎症、神经炎症均与认知功能下降有关,且三种炎症过程相互关联。目前,炎性衰老与认知功能下降的关系已得到多项研究证实^[43-44],其中氧化应激起到重要作用,其导致的恶性循环可引起慢性炎症^[45]。文章还指出在血管炎和神经炎症中起到重要作用的血脑屏障失调、神经血管单元功能障碍、血管内皮细胞代谢变化等均可引起神经变性及认知功能下降。

3 结束语

房颤及 CI 的发病率随着人口老龄化呈现上升趋势,严重影响着患者及家属的生活质量。目前许多研究已经表明了房颤与 CI 独立相关,房颤作为 CI 的独立危险因素,其发病机制可能与脑低灌注、无症状脑梗死、脑容量、脑微出血、炎症等有关,且部分机制之间存在一定关联。因此,对这两种疾病关系的研究对于早期识别、预防、治疗房颤患者的 CI 有着重要意义。现有的研究多以回顾性及动物实验为主,未来还需多学科结合进行大样本、多中心的前瞻性研究,以帮助更好地认识两种疾病的关系。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. China country assessment report

- on ageing and health [R]. Geneva: WHO, 2016.
- [2] Lane DA, Skjoth F, Lip GY, et al. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5): e005155.
 - [3] 周俊, 李志明, 李双, 等. 上海市社区老年人群心房颤动的流行病学调查[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2018, 38(9): 1314-1318.
 - [4] Guo Y, Tian Y, Wang H, et al. Prevalence, incidence, and life-time risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation[J]. Chest, 2015, 147(1): 109-119.
 - [5] 聂晓璐, 吕晓珍, 卓琳, 等. 2001-2015 年中国轻度认知功能障碍患病率的 Meta 分析[J]. 中华精神科杂志, 2016, 49(5): 298-306.
 - [6] Tse HF, Wang YJ, Ai-Abdullah MA, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation-An Asian stroke perspective[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(7): 1082-1088.
 - [7] 徐运. 神经系统疾病鉴别诊断学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2008: 58.
 - [8] 杨红清, 刘光庆, 吕秋实, 等. 社区老年人认知障碍患病率及影响因素的研究[J]. 福建中医药, 2018, 49(2): 1-3.
 - [9] Hu CP, Yu DH, Sun XR, et al. The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis[J]. International Psychogeriatrics, 2017, 29(10): 1595-1608.
 - [10] Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy[J]. Eur Heart J, 2008, 29(17): 2125-2132.
 - [11] Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC-NCS(atherosclerosis risk in communities neurocognitive study)[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(6): e007301.
 - [12] Nishtala A, Piers RJ, Himali JJ, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(2): 166-172.
 - [13] Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia SA, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia[J]. Eur Heart J, 2017, 38(34): 2612-2618.
 - [14] Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, et al. Correlates of dementia and mild cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS)[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(7): e006014.
 - [15] Tiwari S, Lochen ML, Jacobsen BK, et al. Atrial fibrillation is associated with cognitive decline in stroke-free subjects: the Tromso Study[J]. European Journal of Neurology, 2017, 24(12): 1485-1492.
 - [16] Gorzelak-Pabis P, Zyzak S, Krewko LA. Assessment of the mean time in the therapeutic INR range and the SAME-TT2R2 score in patients with atrial fibrillation and cognitive impairment[J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(7/8): 494-501.
 - [17] Roy B, Woo MA, Wang DJ, et al. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(10): 1294-1302.
 - [18] Allosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, et al. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2015, 38(2): 178-186.
 - [19] Anselmino M, Scarsoglio S, Saglietto AA, et al. Transient cerebral hypoperfusion and hypertensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment[J]. Sci Rep, 2016, 6: 28635.
 - [20] Meguro T, Meguro Y, Kunieda T. Atrophy of the parahippocampal gyrus is prominent in heart failure patients without dementia[J]. Esc Heart Failure, 2017, 4(4): 632-640.
 - [21] 邵锦英, 商苏杭, 霍康, 等. 左心室射血分数与认知损害的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12): 1271-1274.
 - [22] Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, et al. Cerebral perfusion and the risk of dementia a Population-Based study[J]. Circulation, 2017, 136(8): 719.
 - [23] De La Torre J C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia [J]. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2012, 2012: Article ID 367516.
 - [24] Fang C, Li Q, Min GW, et al. MicroRNA-181c ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(10): 8370-8385.
 - [25] Zou WY, Song YF, Li YM, et al. The role of autophagy in the correlation between neuron damage and cognitive impairment in rat chronic cerebral hypoperfusion[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 776-791.
 - [26] Ben-Ari H, Lifschitz T, Wolf G, et al. White matter lesions, cerebral inflammation and cognitive function in a mouse model of cerebral hypoperfusion[J]. Brain Res, 2019, 1711: 193-201.
 - [27] 黎计明, 罗伟良. 60 岁以上非瓣膜性房颤住院患者无症状性脑梗死与轻度认知障碍的临床研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(8): 473-478.
 - [28] Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline-the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Stroke, 2014, 45(9): 2568-2574.
 - [29] Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri PA, et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging[J]. Alzheimers & Dementia, 2016, 12(4): 391-398.
 - [30] Kapasi A, Leurgans SE, James BD, et al. Watershed microinfarct pathology and cognition in older persons[J]. Neurobiol Aging, 2018, 70: 10-17.
 - [31] Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts[J]. Stroke, 2013, 44(4): 1020-1025.
 - [32] Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, et al. Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: A review[J]. J Am Geriatr Soc, 2008, 56(5): 920-934.
 - [33] Yang T, Zhang L, Xiang MQ, et al. Cognitive impairment and gray matter volume abnormalities in silent cerebral infarction [J]. Neuroreport, 2015, 26(15): 890-895.
 - [34] Saito T, Kawamura Y, Tanabe Y, et al. Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2014, 23(6): 1616-1622.

- [35] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 934-943.
- [36] Vernooij MW, Van Der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study[J]. *Neurology*, 2008, 70(14): 1208-1214.
- [37] Zacharia E, Papageorgiou N, Ioannou A, et al. Inflammatory biomarkers in atrial fibrillation[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(5): 837-854.
- [38] Zhang H, Li J, Chen XH, et al. Association of systemic inflammation score with atrial fibrillation: a Case-Control study with propensity score matching[J]. *Heart Lung and Circulation*, 2018, 27(4): 489-496.
- [39] Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, et al. Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of interleukin-6-Mediated changes in connexin expression[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(16): e011006.
- [40] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 230-243.
- [41] Malojcic B, Giannakopoulos P, Sorond FA, et al. Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *BMC Med*, 2017, 15: 27.
- [42] Fard MT, Stough C. A review and hypothesized model of the mechanisms that underpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 56.
- [43] Shang JW, Yamashita T, Fukui Y, et al. Different associations of plasma biomarkers in alzheimer's disease, mild cognitive impairment, vascular dementia, and ischemic stroke[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2018, 14(1): 29-34.
- [44] Trollor JN, Smith E, Baune BT, et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney Memory and Aging Study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 30(6): 569-578.
- [45] Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, et al. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence[J]. *J Proteomics*, 2011, 74(11): 2313-2323.

(2019-07-25 收稿)

(上接第 270 页)

- [42] Marziniak M, Mossner R, Schmitt A, et al. A functional serotonin transporter gene polymorphism is associated with migraine with aura[J]. *Neurology*, 2005, 64(1): 157-159.
- [43] Schürks M, Rist PM, Kurth T. STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses[J]. *J Headache Pain*, 2010, 11(4): 317-326.
- [44] Park JW, Han SR, Yang DW, et al. Serotonin transporter protein polymorphism and harm avoidance personality in migraine without aura[J]. *Headache*, 2006, 46(6): 991-996.
- [45] Deng YF, Huang JP, Zhang HJ, et al. Association of expression of DRD2 rs1800497 polymorphism with migraine risk in Han Chinese individuals[J]. *J Pain Res*, 2018, 11(12): 763-769.
- [46] Mochi M, Cevoli S, Cortelli P, et al. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes[J]. *Neurol Sci*, 2003, 23(6): 301-305.
- [47] Linstra KM, Ibrahimi K, Terwindt GM, et al. Migraine and cardiovascular disease in women[J]. *Maturitas*, 2017, 97(3): 28-31.
- [48] 黄焰, 朱凯云, 闵珊, 等. 偏头痛与卵圆孔未闭关系的研究[J]. *新医学*, 2013, 44(11): 752-755.
- [49] Kaur S, Ali A, Pandey AK, et al. Association of MTHFR gene polymorphisms with migraine in North Indian population[J]. *Neurological Sciences*, 2018, 39(4): 691-698.
- [50] Oliveira AB, Lacerda Bachi AL, Ribeiro RT, et al. Unbalanced plasma TNF-alpha and IL-12/IL-10 profile in women with migraine is associated with psychological and physiological outcomes[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 313(3): 138-144.
- [51] Michalak S, Kalinowska-Lyszczarz A, Wegrzyn D, et al. Increased serum CD14 level is associated with depletion of TNF in monocytes in migraine patients during interictal period[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 412-421.

(2019-09-22 收稿)