

# 心房颤动与认知障碍的研究进展

张惠 葛亚楠 常树艺 董艳红

【中图分类号】 R541.7<sup>+</sup>5 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)01-0089-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.018

心房颤动(Atrialfibrillation, AF)是老年人最常见的心律失常。越来越多的证据表明 AF 除了脑卒中风险外,还可能通过多种机制导致认知功能障碍(Cognitive impairment, CI),其中脑低灌注、脑萎缩、心脏自主神经功能异常、基因因素等同样发挥着重要作用,两者之间涉及的多种病理生理机制目前仍不明确,本研究主要对 AF 导致认知功能障碍的可能机制进行相关综述。

AF 是心房电激活的不协调,导致心房无效收缩、血流动力学发生改变和一系列并发症包括心力衰竭、脑卒中、认知能力下降等。AF 是老年人最常见的心律失常,随着人口的老齡化,AF 的发病率、病死率及致残率也随之增加,2019 年发表的《AF 的全球流行病学》文章显示在过去 20 年中 AF 的发病率增加了 33%。AF 的患病率与年龄有关,在成年人中接近 2%~4%,在 70 岁及以上人群中超过 16%<sup>[1-2]</sup>。在中国男性和女性房颤患病率分别从 45~54 岁年龄段的 0.8%和 0.6%上升到 75 岁以上年龄段的 5.4%和 4.9%<sup>[3]</sup>。

## 1 AF 与认知功能的相关性

AF 与脑卒中密切相关,可使脑卒中的风险增加 5 倍<sup>[1]</sup>。脑卒中是 AF 患者认知功能下降的主要原因。有研究显示,有脑卒中史的 AF 患者认知功能障碍风险更高,表明 AF 加速认知功能下降<sup>[4]</sup>。然而,无脑卒中史的 AF 患者认知功能障碍也很常见,越来越多的研究表明 AF 是认知功能障碍的独立危险因素。一项研究中 2682 名参与者在基线没有痴呆和脑卒中,1 年后至少接受了 1 次神经心理学评估,结果显示与无 AF 患者比较,AF 与较差的注意力明显相关,提示 AF 与认知功能障碍关联更强<sup>[5]</sup>。一项荟萃分析纳入了 11 项前瞻性队列中评估了非脑卒中 AF 患者与认知功能障碍发病率之间的关系,纳入 112 876 例患者,荟萃分析得出的汇总调整认知功能障碍 AF 的汇总风险比(Hazard ratio, HR) = 1.34[95%置信区间(Cognitive impairment, CI) = 1.24~1.44],表明与非 AF 患者比较,AF 患者的发生认知功能障碍的风险升高 34%,研究结果揭示了 AF 患者与认知功能障碍之间的独立关联<sup>[6]</sup>。Kim 等<sup>[7]</sup>人招募了超过 10000 例参与者进行基于队列研究显示无脑卒中史的 AF 患者,其患痴

呆的风险要比无 AF 患者高 14%,表明 AF 增加了认知功能障碍的风险,进一步证实了 AF 是痴呆的独立危险因素。

## 2 AF 导致认知功能障碍的机制

AF 患者认知功能障碍的机制除了脑卒中,可能还与脑低灌注、脑萎缩、心脏自主神经功能异常、基因因素、血小板活化有关。

### 2.1 脑低灌注

脑灌注不足引起的脑损害是 AF 独立造成认知功能下降的机制之一,AF 患者的无序除极导致心房无效收缩,使左心室充盈减少、房室协调性下降,导致心输出量降低,引起脑灌注不足。脑灌注不足导致氧化应激、神经炎症、神经递质系统功能异常、线粒体功能异常、脂质代谢紊乱和生长因子的改变,使脑组织的能量代谢处于紊乱的状态。其中神经炎症机制尤为重要,其参与了神经损伤、脑白质病变、海马损伤。动物模型研究发现,脑低灌注诱导的炎性细胞因子[如白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)、一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, INOS)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )]的表达显著增加,进一步可导致神经细胞功能障碍甚至神经细胞死亡<sup>[8]</sup>。ALOSC 等人通过对 AF 合并心力衰竭(Heart failure, HF)的患者脑灌注进行了研究分析,最终结果显示 AF 合并心力衰竭患者大脑中动脉脑血流量明显减少,且这些患者表现出更差的注意力、执行力和记忆力。进一步支持低灌注对认知功能的潜在影响<sup>[9]</sup>。心脏复律可使心脏输出量和脑灌注量增加,在一项 AF 患者心律转复磁共振成像研究显示复律后全脑灌注增加 4.9 mL $\cdot$ 100 g<sup>-1</sup> $\cdot$ min<sup>-1</sup>,灰质灌注增加 5.6 mL $\cdot$ 100 g<sup>-1</sup> $\cdot$ min<sup>-1</sup>,脑血流增加 58.6 mL/min ( $P < 0.05$ )<sup>[10]</sup>。Jin 等人对 358 例 AF 患者进行了复律,其中 308 例进行 AF 射频消融,50 例进行了口服药物治疗,1 年后的随访结果显示消融组认知功能障碍得到明显的改善,证明可通过消融恢复窦性心律进而改善认知功能障碍,这进一步支持低灌注对 AF 患者认知功能的影响<sup>[11]</sup>。然而,在另一项预防脑卒中房颤的早期治疗试验研究中 1395 例接受早期心律控制(抗心律失常药物或消融)治疗的患者与 1394 例接受常规治疗的患者在 2 年后的认知功能评估中没有发现明显差异<sup>[12]</sup>,需要进一步的研究来证实心房颤动复律对认知功能的影响。

### 2.2 脑萎缩

脑萎缩是脑容量的局部减少,导致脑储备能力下降,引

基金项目:河北省自然科学基金(H2020307042)  
作者单位:075000 河北省张家口市河北北方学院研究生院[张惠(河北省人民医院神经内三科) 葛亚楠(河北省人民医院神经内三科)];华北理工大学研究生院[常树艺(河北省人民医院神经内三科)];河北省人民医院神经内三科[董艳红(通信作者)]

起神经元丢失、皮质变薄、神经退行性变,从而影响细胞代谢和高级认知功能。一项横断面研究显示,与没有 AF 的人比较,AF 患者的总脑容量更小,在记忆测试中得分更低<sup>[13]</sup>。Silva 等对 26 例无脑卒中的 AF 患者和 26 例年龄和性别匹配的无 AF 患者进行磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)比较,发现与无 AF 患者比较,无脑卒中史的 AF 患者额叶和小脑发生萎缩<sup>[14]</sup>。海马萎缩与记忆功能密切相关,被认为是疾病进展的可靠核磁共振生物标志物。相反,AF 是否与海马体积减少相关仍然存在争议。一项研究发现,与没有 AF 的参与者比较,既往无脑卒中的 AF 患者表现出的学习和记忆以及注意力和执行功能较差,海马体积也较小<sup>[15]</sup>。Moazzami 等人也在一项基于社区的前瞻性队列研究中发现 AF 与较低脑容量之间有关联,且受影响最大的区域是深部灰质和海马体积,这种关联性在老年人中更强<sup>[16]</sup>。然而,在对 1044 名参与者进行的 MRI 脑容量变化的横断面中分析发现,AF 与较低的总灰质体积和梗死的存在有关,而与海马体积无关<sup>[17]</sup>。

内嗅皮层为海马体提供了主要输入通路,在空间记忆的形成和巩固中尤为重要,并可能加工各种记忆元素的细节<sup>[18]</sup>。Qureshi 等人招募了 33 例患者,所有患者在指定的时间间隔(6 个月或 12 个月)接受 1.5 T 结构 MRI,并进行为期 2~3 年的研究,以评估 AF 患者与内嗅皮层体积之间的关系,与年龄和性别匹配的对照组比较,图像显示 AF 患者的双侧的内嗅皮质体积显著降低( $P=0.01$ )<sup>[19]</sup>。

### 2.3 心脏自主神经功能异常

心脏传导受迷走神经和交感神经的支配和调节,迷走神经和交感神经改变是心律失常触发的重要诱因。近年来的研究表明,自主神经系统的改变在 AF 发生与维持中扮演着重要角色。AF 的存在也影响着自主神经的分布和传导,从而形成 1 个恶性循环<sup>[20]</sup>。心率变异性(Heart rate variability, HRV)是人体心脏自主神经系统变化的指标,被认为是心脏交感神经和副交感神经分支变化的反映<sup>[21]</sup>。Hazzouri 等<sup>[22]</sup>人发表了一项来自同一社区的墨西哥裔美国人一项前瞻性队列研究,结果显示 HRV 降低与认知功能的整体测试表现不佳有关。心率变异三角指数(Heart rate variability triangular index, HRVI)是 HRV 的重要指标之一,HRVI 受损可能反映自主神经系统的失衡,可能是 AF 患者预后的独立预测因子;另一项多中心队列研究中纳入 AF 患者 1 685 例,按照基线 5 min 心电图有无房颤分为 710 例(AF 组)和 975 例窦性心律(Sinus rhythm, SR)组,与 SR 组比较,AF 组患者 HRV 指标明显受损,较低的 HRVI 及较高的平均心率(Mean heart rate, MHR)与蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分较低相关,即 AF 患者心脏自主神经功能受损与认知功能下降相关<sup>[23]</sup>。无症状脑梗死(Silent cerebral infarction, SCD)是一种影像学检查发现的无临床症状的脑梗死,其发生率是症状性脑梗死的 5 倍,虽然 SCI 患者没有神经系统缺损症状,但其与较差的认知功能密切相关<sup>[24]</sup>。Peter 等人提出 HRVI 受损的 AF 患者可能与 SCI 有关,研究纳入 1358 例既往无脑卒中的 AF 患者接受脑部 MRI 和 5 min 静息心电图,分为 SR 组[阵发性和持

续性房颤患者在心电图检查时为窦性心律(Sinus rhythm, SR),  $n=816$ ]和 AF 组(阵发性、持续性和永久性房颤患者,  $n=542$ ),结果显示 SR 与 AF 组的 SCI 患病率比值为 10.5%:19.9% ( $P<0.001$ );在调整 SR 组变量后  $HRVI<15$  是唯一与 SCI 损伤相关的 HRV 参数[优势比(Odds ratio, OR) = 1.67; 95% 置信区间(Cognitive impairment, CI) = 1.03~2.70;  $P=0.037$ ]。此外,在 SR 组中右半球脑梗死患者 HRVI 受损较左半球脑梗死患者的严重<sup>[25]</sup>。这是因为右半球特别是岛叶区域在心脏自主神经控制中发挥着重要作用<sup>[26]</sup>。

### 2.4 基因因素

近年来,AF 的基因组预测取得了长足的进展。载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)是由星形细胞合成和分泌的一种多态蛋白,根据等位基因的不同可将其分为  $\epsilon 2$ (E2/E2 和 E2/E3)、 $\epsilon 3$ (E3/E3)和  $\epsilon 4$ (E2/E4、E3/E3 和 E3/E4)3 个亚群。最近的一项研究发现,AF 患者的 APOE $\epsilon 4$  基因高于一般人群(16.99%:14.75%)<sup>[27]</sup>,由此推测 AF 患者认知功能障碍的发展可能受到遗传因素的影响。有证据表明, APOE $\epsilon 4$  等位基因可能通过影响脑星形胶质细胞的合成和分泌,驱动病理淀粉样蛋白表达,导致  $A\beta$  清除受损,从而加速认知功能的下降。在 AF 人群中 APOE $\epsilon 4$  基因型可能通过这一过程减少  $A\beta$  在大脑中的清除,导致  $A\beta$  聚集<sup>[28]</sup>。一项纳入了 310 例调查对象的前瞻性研究显示,并随访 24 个月,结果显示携带 APOE $\epsilon 4$  的永久性心房颤动(Permanent non-valvular atrial fibrillation, pNVAf)患者与较差的简易精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE)呈正相关<sup>[29]</sup>。苗海军等<sup>[30]</sup>人也得到类似的结论,该研究纳入 301 例 AF 患者,根据认知功能障碍标准将 AF 患者分认知功能障碍组 55 例和认知功能正常组 246 例,通过对 AF 患者心房颤动的全基因组关联分析,对主要的 AF 相关基因和认知功能障碍相关基因进行基因测序、基因分型,结果发现携带 ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  基因型个体 AF 患者发生认知功能障碍的风险是携带  $\epsilon 2/\epsilon 3$  基因型个体的 6.843 倍,进一步支持了 ApoE $\epsilon 4$  基因型对认知功能的潜在影响。

### 2.5 血小板活化

血小板不仅在正常止血和血栓形成中发挥关键作用,也可能在 AF 和认知功能障碍中起作用。近年来的研究提出了心律失常本身可以导致血小板活化的假说<sup>[31]</sup>。AF 可能通过血小板活化来参与多种血管疾病过程包括血脑屏障通透性改变、神经炎症、脑  $A\beta$  生成和沉积增加,进而导致神经元损伤,导致认知功能障碍甚至痴呆。血小板是  $\beta$  淀粉样蛋白的主要载体,约占外周循环中  $A\beta$  总量的 90%,血小板活化可将大量  $A\beta$  分泌到血液中,这些  $A\beta$  可通过血脑屏障主动转运至大脑并促进淀粉样蛋白沉积。最近一项动物研究表明,血小板活化增加了脑内  $A\beta$  的沉积,导致小鼠的学习和记忆受损,并在一定程度上破坏了小鼠的血脑屏障并增加了其通透性<sup>[32-33]</sup>。Stellos 等发现,认知功能衰退较快的阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者血小板活化生物标志物(活化的糖蛋白 IIb-IIIa 复合体和 P-选择素)的表达水平明显高于认知功能衰退较慢的患者<sup>[34]</sup>。这为 AF 患者血小

板活化与认知功能障碍之间的联系提供了新的见解。

### 3 总结和展望

AF 导致认知功能障碍是多个共同潜在发病机制导致的,其中低灌注、脑萎缩、心脏自主神经功能异常、基因因素等可能起着重要作用,未来仍需要大量的观察研究、长期随访来阐明两者之间的关系,以期能够早期识别、早期干预、延缓 AF 患者认知功能障碍。

### 参 考 文 献

- [1] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association of Cardio-Thoracic surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 546-547.
- [2] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 217-221.
- [3] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. *Heart (British Cardiac Society)*, 2021, 107(7): heartjnl-2020-317915.
- [4] Kokkinidis DG, Zareifopoulos N, Theochari CA, et al. Association between atrial fibrillation and cognitive impairment in individuals with prior stroke: a Meta-Analysis and Meta-Regression analysis[J]. *Stroke*, 2020, 51(6): 1662-1666.
- [5] 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.
- [6] Liu DS, Jing C, Jian WM, et al. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Journal of Geriatric Cardiology*, 2019, 16(3): 298-306.
- [7] Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(28): 2313-2323.
- [8] Zhang J, Liu Y, Zheng Y, et al. TREM-2-p38 MAPK signaling regulates neuroinflammation during chronic cerebral hypoperfusion combined with diabetes mellitus[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 2.
- [9] Alosco 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.
- [10] Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Improved brain perfusion after electrical cardioversion of atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2020, 22(4): 530-537.
- [11] Jin MN, Kim TH, Kang KW, et al. Atrial fibrillation catheter ablation improves 1-Year Follow-Up cognitive function, especially in patients with impaired cognitive function[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(7): e007197.
- [12] Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control therapy in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1305-1316.
- [13] 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.
- [14] Silva DS, Caseli BG, De Campos BM, et al. Cerebral structure and function in stroke-free patients with atrial fibrillation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105887.
- [15] 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.
- [16] Moazzami K, Shao IY, Chen LY, et al. Atrial fibrillation, brain volumes, and subclinical cerebrovascular disease (from the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study [ARIC-NCS])[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(2): 222-228.
- [17] Graff-Radford J, Madhavan M, Vemuri PA, et al. Atrial fibrillation, cognitive impairment, and neuroimaging[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2016, 12(4): 391-398.
- [18] Rozov A, Rannap M, Lorenz F, et al. Processing of hippocampal network activity in the receiver network of the medial entorhinal cortex layer V[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(44): 8413-8425.
- [19] Qureshi A, Saed A, Tasneem N, et al. Neuroanatomical correlates of atrial fibrillation: a longitudinal MRI study[J]. *J Vasc Interv Neurol*, 2014, 7(5): 18-23.
- [20] Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines[J]. *Circulation*, 2008, 118(9): 916-925.
- [21] Mejia-Mejia E, Budidha K, Abay TY, et al. Heart rate variability (HRV) and pulse rate variability (PRV) for the assessment of autonomic responses[J]. *Front Physiol*, 2020, 11(1): 779.
- [22] Zeki AA, Haan MN, Deng Y, et al. Reduced heart rate variability is associated with worse cognitive performance in elderly Mexican Americans[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2014, 63(1): 181-187.
- [23] Hammerle P, Aeschbacher S, Springer A, et al. Cardiac autonomic function and cognitive performance in patients with atrial fibrillation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(1): 60-69.
- [24] Azeem F, Durrani R, Zerna C, et al. Silent brain infarctions and cognition decline: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(2): 502-512.
- [25] Hammerle P, Eick C, Poli S, et al. Association of heart rate variability with silent brain infarcts in patients with atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(3): 684461.
- [26] Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement[J]. *Stroke*, 2004, 35(9): 2094-2098.
- [27] Deng X, Hou J, Deng Q, et al. Association between the APOE gene polymorphism and lipid profile and the risk of atrial fibrillation[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 123.
- [28] Jung JH, Jeon S, Baik K, et al. Apolipoprotein E4, amyloid, and cognition in Alzheimer's and Lewy body disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 106(7): 45-54.
- [29] Falsetti L, Vitocchi 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.

[30] 苗海军,张雷,倪幼诗,等.老年心房颤动患者认知功能障碍的相关基因研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(11): 1343-1347.

[31] Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(18): 1790-1793.

[32] Wu T, Chen L, Zhou L, et al. Platelets transport  $\beta$ -amyloid

from the peripheral blood into the brain by destroying the blood-brain barrier to accelerate the process of Alzheimer's disease in mouse models[J]. *Aging*, 2021, 13(5): 7644-7659.

[33] Inyushin M, Zayas-Santiago A, Rojas L, et al. Platelet-generated amyloid beta peptides in Alzheimer's disease and glaucoma[J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(8): 843-856.

[34] Stellos K, Panagiota V, Kögel A, et al. Predictive value of platelet activation for the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease patients[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(11): 1817-1820.

(2022-06-01 收稿)

(上接第 62 页)

[11] Tiedt S, Brandmaier S, Kollmeier H, et al. Circulating metabolites differentiate acute ischemic stroke from stroke mimics [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(4): 736-746.

[12] Hong J, Park E, Lee J, et al. Exercise training mitigates ER stress and UCP2 deficiency-associated coronary vascular dysfunction in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15449.

[13] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 $\alpha$  ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2832-2848.

[14] Stanzione R, Forte M, Cotugno M, et al. Uncoupling protein 2 as a pathogenic determinant and therapeutic target in cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2022, 20(4): 662-674.

[15] Zheng J, Chen P, Zhong J, et al. HIF-1 $\alpha$  in myocardial ische-

mia-reperfusion injury (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 352.

[16] 张国英. 血清 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 与冠心病严重程度的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(5): 879-880.

[17] 徐建盟,王涛,隋英英. 血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 MMP-9 表达与颅内动脉瘤破裂出血术后脑血管痉挛的关系[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(3): 262-265.

[18] Yang X, Zhang Y, Geng K, et al. Sirt3 protects against ischemic stroke injury by regulating HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling and Blood-Brain barrier integrity[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(6): 1203-1215.

[19] Deberge M, Lantz C, Dehn S, et al. Hypoxia-inducible factors individually facilitate inflammatory myeloid metabolism and inefficient cardiac repair [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20200667.

(2022-05-25 收稿)

(上接第 70 页)

[12] 廖雪燕,许凯华,谢鉴津,等. CT 灌注成像, Lp-PLA2, Hcy 与老年缺血性卒中动脉粥样硬化及预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6): 1308-1312.

[13] 郭娜,马英,王琳莹,等. 脑卒中患者血清 Hcy 及 NSE 水平与癫痫发作的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 177-181.

[14] 黄述春,赵延文,胡定菊,等. 老年急性大血管闭塞性脑卒中患者机械取栓治疗效果不佳的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 530-533.

[15] Zq S, Dou SS, Zhu JG, et al. Apelin-13 inhibits apoptosis and excessive autophagy in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1044-1051.

[16] Yf W, Yin P, Liu L, et al. Effects of APELIN-13 on the expression of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in rats with experimental autoimmune neuritis[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(5): 1369-1376.

[17] Shen X, Yuan G, Li B, et al. Apelin-13 attenuates early brain injury through inhibiting inflammation and apoptosis in rats after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3): 2107-2118.

[18] 张海增,全慧,单晓琼,等. Apelin-13 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制尼古丁诱导的 H9c2 细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8): 1352-1358.

[19] Duan JL, Jia C, Yang ZF, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 signaling[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 24.

[20] 黄天志,蔡真,黄骥. 急性脑卒中病人血浆组织蛋白酶 S 和血小板反应蛋白-1 水平变化及其与预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(6): 1106-1109.

[21] 李昭霞,路屹,骆嵩. 血清糖化血红蛋白水平与急性小动脉闭塞型脑卒中患者神经功能缺损程度及预后的相关性[J]. *山东医药*, 2022, 62(3): 76-78.

(2022-05-13 收稿)