

心房颤动与认知功能障碍

尹春丽^{1,2}, 蒋欣¹ 综述 吕佩源¹, 李永秋² 审校

1. 河北省人民医院神经内科, 河北省石家庄市 050051

2. 唐山市工人医院神经内科, 河北省唐山市 063000

摘要:心房颤动是导致认知功能下降的血管性危险因素, 本文将从流行病学调查、病理生理机制及治疗方面对目前心房颤动与认知功能障碍的研究进展进行综述。

关键词:心房颤动; 认知功能; 病理生理

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.02.017

痴呆是老年人常见的致残疾病之一, 最常见的痴呆类型为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 其次是血管性痴呆 (vascular dementia, VD), 无论是 AD 还是 VD, 在其起病和疾病进展过程中, 血管性因素均起到了重要作用, 且其发生与年龄密切相关, 65 ~ 69 岁的人群痴呆发病率为 4/1000, 而 80 ~ 84 岁的人群发病率为 33.5/1000^[1]。心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上最常见的室上性心律失常, 是心房呈无序激动和无效收缩的房性节律。它的发病率亦随年龄增长而增加。在年龄 < 60 岁的人群中, AF 发病率约为 1%; 而在 75 ~ 84 岁人群中, 其发病率上升至 12%; 在年龄 > 80 岁的人群其发病率可能更高^[2]。心律失常与认知功能障碍的研究早在大约 40 年前就开展了, 并提出了心源性痴呆的概念^[3]。只是到近期 AF 与认知功能障碍的关系才真正成为调查研究的对象。除了已知 AF 可以导致卒中发作而影响认知功能外, AF 也可以造成脑低灌注或血栓栓塞导致无症状性或静息性脑梗死而增加认知功能下降的风险。本文将从流行病学、病理生理机制及治疗三方面阐述 AF 与认知功能障碍的研究进展。

1 流行病学

1.1 AF 并发脑卒中导致认知功能障碍

病理及临床研究已经证实 AF 与卒中后认知功能障碍相关。1985 年, Ratcliff 等^[4]对连续入组的 48 例痴呆 (平均年龄 82.7 岁) 患者尸检研究证实, 心血管疾病与脑梗死相关, 其中 AF 与脑梗死

及痴呆发病有关。Dunlin 等^[5]报道了 ACT (Adult Changes in Thought) 研究的尸检结果, 在基于人群的对痴呆危险因素研究的前瞻性队列研究中, 伴有 AF 的患者脑梗死患病率明显增加。一项纳入 7 个研究结果的 Meta 分析显示 AF 与卒中后认知障碍显著相关 ($OR: 2.4; 95\% CI 1.7 \sim 3.5$)^[6]。随后的 Meta 分析也证实了这一结果 ($OR: 2.7; 95\% CI 1.82 \sim 4.00$)^[7]。

卒中明显增加痴呆的风险, 卒中后 3 月至 1 年痴呆的患病率 13% ~ 32%, 而 3 年至 5 年患病率为 24% ~ 33%^[8]。而考虑到卒中后认知功能下降尚未达到痴呆诊断标准的患者, 卒中后认知障碍的发病率更高。AF 是脑栓塞的主要原因, 约占所有卒中的 20%, 其患卒中的风险是非 AF 的 5 倍。因此, AF 是卒中后痴呆的独立危险因素^[8]。

1.2 AF 不合并脑卒中同样导致认知功能障碍

Mead 等^[9]及 Kwork 等^[6]的系统回顾及 Meta 分析发现不伴脑卒中的 AF 患者与认知功能下降及痴呆的关系并不确定。而 Santangeli 等^[10]对 8 个前瞻研究结果 Meta 分析显示, AF 增加非脑卒中患者痴呆的患病率。共纳入 77668 例研究对象 (61 ~ 84 岁), 15% 患 AF, 随访 (7.7 ± 9.1) 年, 6.5% 的患者发展为痴呆, AF 是痴呆的独立危险因素。另一纳入 21 个研究的 Meta 分析发现无论有无卒中, AF 与认知功能下降及痴呆均相关^[7]。伴有卒中的患者认知功能下降的风险 ($OR: 1.4; 95\% CI 1.19 \sim 1.64$) 要高于非卒中患者 ($OR: 1.37; 95\% CI$

基金项目: 河北省科技支撑计划 (14277787D); 河北省中医药管理局项目 (2013026)

收稿日期: 2015-12-17; 修回日期: 2016-04-07

作者简介: 尹春丽 (1979-), 女, 在读博士, 副主任医师, 主要从事认知障碍的研究工作。

通讯作者: 吕佩源 (1962-), 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 教授, 主要从事脑血管病及认知功能障碍的研究。Email: peiyuanlu@163.com。

1.08 ~ 1.73)。最近一项对 5150 例基线期无卒中患者随访 7 年的研究中发现,伴有 AF 的患者认知功能下降更快^[11]。

2 AF 导致认知功能障碍机制

无论有无卒中发生,AF 与认知功能障碍的发病均有关,目前认为有以下机制。

2.1 血栓形成

AF 可直接改变左心房血流状态,形成血栓,栓子进入脑循环造成脑卒中。梗死的数目、位置、体积、卒中的严重程度及卒中复发是卒中后痴呆的决定因素^[8]。多发性脑梗死或位于皮质及皮质下重要部位的梗死是导致卒中后认知功能下降的机制。

2.2 静息性脑梗死

Chen 等^[12]对社区人群动脉硬化危险因素调查发现,在无明确卒中史的认知功能下降患者中 AF 与核磁共振 MRI 显示静息性脑梗死相关。

2.3 脑血流动力学改变

脑血流动力学改变所致低灌注,是潜在但尚未被证实的机制。Pantoni 等^[13]研究显示,AF 导致心排量减少及心率变异,影响脑灌注,在老年人自动调节机制受损时更明显。在近期的研究中,Aloslo 等^[14]利用经颅多普勒测定 187 名无卒中史的心衰患者其大脑中动脉血流速度,结果显示伴有 AF 患者左心室射血分数及脑灌注较无 AF 者更低,认知功能更差。AF 可能是造成脑低灌注及认知功能下降的原因^[14]。在无神经系统症状的 AF 患者中,局部脑血流量较正常对照组减低。减低的程度因年龄不同而有差别,在年轻患者中更高,35 ~ 50 岁占 17.5%,而 > 60 岁的仅占 5.5%。有研究显示,在 AF 患者中快或慢的心室率都是痴呆的主要预测因素。提示减少的心排量与认知功能下降有关^[15]。

2.4 炎症反应及血栓前状态

AF 是促炎症反应及血栓前状态的危险因素。通过上调各种血液介质,包括血栓前标志物,血小板活化,炎症标记物,心房血液淤滞,最终导致心脏及血管内皮功能失调^[2,16]。与内皮功能相关的生物学标志物被认为是更好诠释 AF 病理生理机制的有利证据。也有利于临床制定个体化治疗方案时危险因素分层^[17]。尽管 AF 与炎症反应及血栓前状态有关,但与认知功能障碍的确切机制尚不清楚。

2.5 正常老化、变性和血管性改变

在评价认知功能下降与痴呆关系时,须谨记正

常老化,变性和血管性改变可能共存或相互影响,尽管这种相互影响的机制目前尚不十分清楚。例如,MRI 扫描发现,内侧颞叶萎缩是 AD 的特异性标识而腔隙性脑梗死、皮质下白质高信号、血管周围间隙扩大、微出血和脑萎缩均是脑小血管病的表现。AD 病理特征包括老年斑、神经纤维缠结、神经元和突触数量减少、经常伴有脑淀粉样血管病。而脑低灌注、炎症反应、氧化应激及内皮功能障碍等因素参与了 AD 进程。

3 治疗

3.1 抗凝及抗血小板药物

口服抗凝药预防血栓对于伴 AF 患者减少卒中风险是有效的。目前在具有卒中中-高风险因素的患者中推荐应用^[2]。尽管已经证实口服抗凝药是有益的,但实际上,尤其是老年患者目前应用偏少。有关抗凝及抗血小板药物对认知功能影响的研究不多。一项小样本病例对照研究显示华法林组的临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR) 及全面衰退量表 (Global Deterioration Scale, GDS) 评分好于阿司匹林组^[18]。最近一项研究结果显示,全部 2605 名予以华法林治疗的 AF 患者,在治疗范围内,抗凝的效果降低,痴呆的风险增加^[19],甚至在调整年龄因素后结果也显著相关。BAFTA 研究显示服用华法林与阿司匹林,早期随访 (9 个月) 与远期随访 (33 个月),MMSE (Mini-mental State Examination) 评分并无差别^[20]。

以上不同的研究结果提示我们需要更好的实验设计评价抗凝药物对 AF 患者认知功能关系的影响。目前新型的口服抗凝药物已经上市,与华法林相比,这些药物对认知结果可能存在的差异需要进一步评价。

3.2 其他内科治疗

阿托伐他汀联合依折麦布对伴 AF 患者中颞叶萎缩影响的随机试验研究显示,与实验组比较,安慰剂组中颞叶萎缩更明显,认知功能更差^[22]。对卒中后预防血管事件发生的一项共 4413 例患者参与的研究结果显示,抗高血压治疗对无 AF 患者认知功能有改善,而伴 AF 组认知功能无改善^[23]。

3.3 手术治疗

AF 的处理包括药物和非药物干预。目的是控制心率和节律,通过改善脑灌注,对认知功能产生积极影响。纵向前瞻性研究结果显示,AF 患者射频消融术能明显降低患者死亡、卒中及痴呆的风

险^[24]。Efimova 等^[25]评价了房室结射频消融术和起搏器植入在 17 名内科治疗无效的心室率增快的 AF 患者中的影响。射频消融能增加脑血流量,改善包括注意力及视空间能力的认知功能。经皮左心耳封堵术对非瓣膜病 AF 患者预防卒中和短暂性脑缺血发作的效果与华法林相当,但对认知方面的影响尚未见报道^[26]。

4 总结及展望

心房颤动伴发认知功能下降比较常见,在伴 AF 的老年患者中明确有无认知功能下降,对制定预防和治疗策略及目标非常必要。今后的工作仍需更大规模的前瞻性研究,明确最佳干预措施,及对认知功能影响的评价。

参 考 文 献

- [1] Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(1): 41-48.
- [2] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-e76.
- [3] Dementia C. Cardiogenic Dementia. *Lancet*, 1977, 1(8001): 27-28.
- [4] Ratcliffe PJ, Wilcock GK. Cerebrovascular disease in dementia: the importance of atrial fibrillation. *Postgrad Med J*, 1985, 61(713): 201-204.
- [5] Dublin S, Anderson ML, Heckbert SR, et al. Neuropathologic changes associated with atrial fibrillation in a population-based autopsy cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(5): 609-615.
- [6] Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2011, 76(10): 914-922.
- [7] Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Int Med*, 2013, 158(5 Part 1): 338-346.
- [8] Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, et al. Post-stroke dementia. *Lancet Neurol*, 2005, 4(11): 752-759.
- [9] Mead GE, Keir S. Association between cognitive impairment and atrial fibrillation: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2001, 10(2): 35-43.
- [10] Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*, 2012, 9(11): 1761-1768.
- [11] Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline A longitudinal cohort study. *Neurology*, 2013, 81(2): 119-125.
- [12] 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. *Stroke*, 2014, 45(9): 2568-2574.
- [13] Pantoni L. Not-so-silent infarcts. *Lancet Neurol*, 2003, 2(6): 335.
- [14] Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, et al. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(2): 178-186.
- [15] Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(3-4): 143-148.
- [16] Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*, 2009, 373(9658): 155-166.
- [17] Vilchez JA, Roldan V, Hernández-Romero D, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(4): 434-443.
- [19] Puccio D, Novo G, Baiamonte V, et al. Atrial fibrillation and mild cognitive impairment: what correlation? *Minerva Cardioangiol*, 2009, 57(2): 143-150.
- [20] Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*, 2014, 11(12): 2206-2213.
- [21] Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, et al. Warfarin Versus Aspirin for Prevention of Cognitive Decline in Atrial Fibrillation Randomized Controlled Trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). *Stroke*, 2014, 45(5): 1381-1386.
- [22] Tendolkar I, Enajat M, Zwiers MP, et al. One-year cholesterol lowering treatment reduces medial temporal lobe atrophy and memory decline in stroke-free elderly with atrial fibrillation: evidence from a parallel group randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27(1): 49-58.
- [23] Douiri A, McKevitt C, Emmett ES, et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*, 2013, 128(12): 1341-1348.
- [24] Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22

(8): 839-845.

- [25] Efimova I, Efimova N, Chernov V, et al. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35(3): 320-326.

- [26] Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(3): 296-304.

白细胞介素在多发性肌炎和皮肌炎发病中的作用

尹西 综述 蒲传强 审校

中国人民解放军总医院神经内科,北京市 100853

摘要:多发性肌炎(PM)和皮肌炎(DM)是临床上较为常见的特发性炎性肌病,其主要的发病机制是免疫调节功能紊乱。白细胞介素(IL)是一大类常见的细胞因子,在一系列免疫调节中起重要作用,其中参与DM/PM的发病中起到重要作用的有IL-1、IL-15、IL-17和IL-18等,其通过促炎因子,募集、激活炎细胞而参与发病,不同的白细胞介素之间也有相互作用。白细胞介素参与DM/PM发病的机制较为复杂,但近年来的相关研究有所发现,在此进行综述介绍。

关键词:白细胞介素;多发性肌炎;皮肌炎;发病机制

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.02.018

多发性肌炎(polymyositis, PM)和皮肌炎(dermatomyositis, DM)是临床上较为常见的特发性炎性肌病,其主要的临床表现为急性或亚急性进行性肌无力、肌痛,同时伴有肺脏、皮肤等的病变^[1]。DM/PM发病机制仍未十分明确,目前的研究多认为其为免疫失调引起的一类自身免疫性疾病,包括细胞免疫和体液免疫的异常。需要注意的是,PM和DM患者炎细胞(CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B细胞等)、肌细胞及内皮细胞等均可产生大量的细胞因子^[2],促进炎细胞分化活化,相互作用产生免疫瀑布效应,进一步参与致病。细胞因子参与特发性炎性肌病发病是各型肌炎共同机制^[3]。细胞因子是一种分泌性的低分子可溶性蛋白,参与炎细胞分化与活化过程,调节免疫反应。白细胞介素(interleukin, IL)是一大类常见的细胞因子,最初发现于白细胞而命名。白细胞介素参与免疫细胞的成熟、分化和增殖过程,在一系列免疫调节中起重要作用。近年来的研究发现多种白细胞介素参与多发性肌炎和皮肌炎发病,过

表达的白细胞介素刺激、活化炎细胞,导致肌纤维炎细胞浸润,也可促使炎细胞合成新的细胞因子,产生持续的过强免疫反应,对肌肉组织造成持续损害^[4]。本文拟对白细胞介素在多发性肌炎和皮肌炎发病中作用研究进展进行介绍,以提高对其发病机制的认识。

1 白细胞介素 1

白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)是包含有11种细胞因子的超家族,其中IL-1 α 和IL-1 β 的研究最为深入,二者通过与I型IL-1受体结合,而后募集IL-1受体相关蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP),通过激活Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路中的关键转导蛋白髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)参与信号传导过程^[5],提高血管内皮细胞黏附分子表达,趋化白细胞,并且促进抗体生成。Lundberg等^[6]发现在激素治疗的多肌炎和皮肌炎病例中肌肉组织中IL-1 α/β 的表达较治疗前有明显减低,且肌肉功能恢复与IL-1 α/β 的表达降低相关。通

收稿日期:2016-02-20;修回日期:2016-04-20

作者简介:尹西(1987-),男,医师,在读博士研究生,主要从事神经肌肉病的研究。

通讯作者:蒲传强(1958-),男,主任医师,医学博士,博士研究生导师,主要从事神经肌肉病方面的研究。E-mail:pucq30128@sina.cn。