

综述

心房颤动治疗对认知功能影响的研究进展

贺钦、许广莉、陈妍君、姜程、余阳阳综述, 白锋审校

摘要 心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一, 其会增加脑卒中及心力衰竭的发病风险并增加患者的病死率, 使患者生活质量严重受损。研究表明, 房颤是导致认知障碍及痴呆的独立危险因素, 但机制未明。重视房颤脑卒中的高危因素, 积极抗栓治疗, 减少栓塞事件, 控制房颤发作心室率, 转复窦性心率, 稳定血流动力学, 以及控制炎症反应等对保护患者认知功能有益。

关键词 综述; 心房颤动; 认知障碍

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一。周自强等^[1]的报道, 中国房颤总患病率为 0.77%, 且房颤患病率随年龄增长显著升高, 50~59 岁人群中为 0.5%, 而 80 岁以上人群中高达 7.5%。研究还表明, 房颤是导致认知障碍和痴呆的危险因素^[2]。系统评价显示, 即使不伴脑卒中, 房颤也显著增加认知功能减退的风险^[3]。房颤影响认知功能相关机制尚不清楚, 可能主要与脑栓塞、慢性脑灌注不足和炎症反应等有关。控制房颤发作, 预防并治疗相关并发症有助于保护患者认知功能。本文就房颤抗凝治疗、心室率控制和节律控制, 以及房颤上游治疗等方面对认知功能的影响进行综述。

1 抗凝治疗

房颤患者的心房, 特别是左心耳内, 由于左心房扩大且血流速度减慢甚至淤滞、凝血系统异常、血小板活化、炎症反应异常以及内皮受损等原因易形成血栓, 左心房附壁血栓脱落可导致动脉栓塞。欧洲心脏病学会指出非瓣膜性房颤患者发生脑卒中的风险是窦性心律者的 5 倍^[4]。脑卒中是导致认知障碍和痴呆的重要危险因素, 口服抗凝药治疗能显著降低房颤患者脑卒中的风险。但目前关于抗凝治疗对认知功能影响的认识仍有争议。Mavaddat 等^[5]的临床随机对照试验显示, 华法林治疗对房颤患者认知功能的保护作用并不明显优于阿司匹林治疗, 并且未发现抗凝治疗对房颤患者认知功能具有明显保护作用。也有研究发现房颤伴有痴呆患者较不伴痴呆者凝血酶产生增加且纤维蛋白更新加快, 长期使用华法林抗凝可减少房颤患者痴呆的发病, 但是排除年龄因素影响后, 这种差异只达临界显著性^[6]。Jacobs 等^[7]发现即使排除年龄因素的影响, 治疗目标范围内的时间百分比(TTR)低的患者痴呆发病风险增加。

华法林治疗对认知功能影响的研究结果不一, 可能与华法林治疗需长期监测和随访并控制国际标准化比值(INR)在目标治疗范围内等有关。而认知功能受损可降低抗凝治疗的依从性及抗凝治疗的效率, 增加血管事件的发生^[7]。同时, 由于脑血管老化, 抗凝治疗可能增加脑微出血的风险, 尤其是海马部, 研究表明脑微出血与海马萎缩有关^[8]。此外, 由

于维生素 K 拮抗剂(VKAs)对体内维生素 K 代谢并无选择性, 其可抑制中枢神经系统维生素 K 环氧化物还原酶。有研究者观察到, 通过多因素分析排除年龄、性别、体质指数(BMI)、并发疾病情况、情绪及执行能力、房颤史、缺血性卒中、颅内出血、短暂性脑缺血发作(TIA)、服用其他抗凝药物或抗血小板药物及严重肾衰竭等的影响, 服用 VKAs 与认知功能减退有关^[9]。但这是一个小样本针对老年患者回顾性研究, 因果关系证据不足且在更广泛人群中代表性较差; 并且该研究未考虑 VKAs 治疗的时间长短以及以往 INR 的控制情况。

新型口服抗凝药通过特异性阻断凝血反应链中某一环节起到可能作用, 其疗效稳定、安全性好, 且无需常规监测凝血功能, 使用方便。与华法林相比, 新型口服抗凝药可进一步减少脑卒中、颅内出血和死亡的风险, 导致大出血的发生率与华法林相似, 但引起消化道出血的风险增加。目前关于新型口服抗凝药物对房颤患者认知功能影响的研究几乎空白, 仍有待于进一步的研究。La Brooy 等^[10]报道了 1 例 89 岁房颤患者在接受达比加群酯预防脑卒中的治疗后出现轻度认知障碍的病例, 研究者排除了其它可能的影响因素, 并停用达比加群酯并改服华法林治疗, 2 周后患者认知功能得到显著改善, 2 个月后患者生活自理能力完全恢复并且认知功能进一步得到改善。

2 心室率控制与节律控制

2.1 心室率控制及药物或电复律治疗对认知功能影响

Totaro 等^[11]研究表明, 房颤发作时大脑中动脉血流速度显著降低, 且随着心室率的加快有加重的趋势, 但所有患者均无脑部缺血临床表现, 可能与脑部血流自身调节有关。对于有心血管危险因素或脑卒中的老年患者, 脑血流自身调节代偿能力受损, 房颤发作时脑血流会进一步降低。房颤电复律后脑血流较前显著增加^[12]。慢性脑灌注不足可引起脑神经元能源危机, 尤其是在像海马及后顶叶皮层区等缺血敏感区, 导致蛋白合成异常、退行性神经病变和认知功能减退, 如 β -淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结等。目前关于心室率控制及药物或电复律治疗对认知功能直接影响相关研究

作者单位: 730030 甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院 心内科

作者简介: 贺钦 硕士研究生 主要研究方向为心血管内科 Email: 1144061482@qq.com 通讯作者: 白锋 Email: baifeng@medmail.com.cn

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0301-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.023

较少。Cacciatore 等^[13]随访 10 年发现,伴房颤的认知障碍患者,过慢或过快的心室率均会增加痴呆的发病风险,而在不伴房颤的认知障碍患者中,过慢或过快的心室率对认知功能似乎不具这种效应。Efimova 等^[14]对 17 例药物难治性快速心室率的房颤患者进行房室交界消融和起搏器植入术,发现 3 个月后患者脑灌注及认知功能均有显著改善。表明房颤患者适当的心室率有助于维持正常的脑灌注和保护患者的认知功能。AFFIRM 研究^[15]的一个亚组分析将 245 例房颤患者随机分到心室率控制组和节律控制组,平均随访 3.6 年,结果显示两组患者认知功能均无明显改变,两组间简易精神状态量表(MMSE)评分也无显著性差异。心室率控制及药物或电复律治疗可能主要通过改善心功能、减轻或消除房颤对脑灌注的影响等影响认知功能。转复并维持窦性心律对认知功能的保护作用还可与降低房颤患者血栓栓塞的风险有关。

2.2 射频消融术治疗对认知功能影响

随着对房颤发生和维持机制等的认识不断深入,射频消融术治疗房颤的应用得到快速发展。射频消融术治疗较抗心律失常药物治疗并发症更少,且射频消融术在维持窦性心律,提高运动能力及改善患者生活质量等显著优于抗心律失常药物治疗^[16]。Bunch 等^[17]研究也发现,与未进行射频消融术治疗的房颤患者相比,行射频消融术治疗的房颤患者的死亡率、痴呆及脑卒中的发病率显著降低。但射频消融术后无症状脑栓塞事件发生率较高^[18]。无症状脑栓塞与认知功能减退有关,尤其在是伴有房颤的患者中^[19]。Herm 等^[20]使用高分辨率磁共振弥散加权成像(DWI)检测左心房射频消融术后患者缺血性脑损伤的发生,发现 43.2% 的患者被检出新发生脑损伤,其中 31.3% 的患者 6 个月后持续存在胶质瘢痕,但持续存在的胶质瘢痕及射频消融术本身均不会导致认知功能减退。另一项研究发现射频消融术并不导致临床明显的认知功能损伤,但术中颈动脉微血栓信号的数量与术后轻微神经认知功能减退有关^[21],提示术中减少微血栓的形成对患者术后认知功能可能有益。Medi 等^[22]的研究比较了射频消融术分别治疗房颤和室上性心动过速对认知功能的影响,并与未进行射频消融术房颤患者进行比较,结果显示与射频消融术治疗室上性心动过速患者和未行手术的对照组比较,射频消融术治疗的房颤患者认知功能显著减退,并且单因素分析发现手术时间长短与术后认知功能减退有关。因此,术前充分抗凝治疗和血栓排查,改进手术方式,加强术后管理,减少房颤复发,预防和治疗并发症,或可减少射频消融术后脑栓塞事件对认知功能的不良影响,增加患者获益。

3 其他治疗

房颤患者白细胞介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等炎症因子水平常升高^[23],而外周炎症反应可通过多种途径引发中枢神经系统炎症反应,后者通过激活的小胶质细胞释放炎症急性期蛋白如 C 反应蛋白、 α 1-抗胰凝乳蛋白酶等损伤脑组织^[24]。炎症还可能导致凝血异常,促使微血栓形成。研究发现代谢综合征伴有高水平炎症水平者认知障碍发病风险明显增加^[25]。小样本临床随机对照试验发现联合使用阿托伐他汀和依泽替米贝可显著降低老年不伴脑卒中的房颤患者炎症水平,减轻患者中颞叶脑组织萎缩,并且改善患者记忆功能^[26]。最近 Chao 等^[27]对 51 253 例接受他汀治疗的房颤患者进行观察发现,与未进行他汀治疗的房颤患者相比,

前者非血管性痴呆的发病率明显低于后者,以接受瑞舒伐他汀治疗者降低最为显著,且他汀治疗时间的长短与非血管性痴呆的发病风险呈负相关。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)也与房颤发病有关。系统评价表明,RAAS 抑制剂可降低房颤发病及复发的风险^[28]。RAAS 抑制剂对认知功能也有保护作用,其机制可能与血压控制有关。PROGRESS 研究^[29]显示,与安慰剂相比,培哚普利可显著降低脑卒中相关痴呆的发病风险。Saxby 等^[30]研究发现接受坎替沙坦治疗的老年高血压患者较安慰剂治疗组患者注意力、情景记忆减退发病减低,但两组认知速度、工作记忆及执行功能减退发病并无差别。但动物实验发现坎地沙坦可通过激活氧化物酶体增殖物激活受体- γ 促进神经修复^[31],改变海马处血脑屏障的通透性改善认知功能^[32]。替米沙坦可通过血管紧张素 1a 型受体(AT1a)调节 β -淀粉样蛋白(A β)的产生,降低 A β 42/A β 40 比值^[33],而 A β 42/A β 40 比值升高可增加阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)的发病风险^[34]。因此 RAAS 抑制剂对非高血压人群认知功能的影响及其机制需更多临床研究进行探讨。

4 总结与展望

目前,房颤相关治疗对患者的认知功能有一定保护作用,但仍存在很多问题。认知功能受损亦会降低患者治疗的依从性,不利于长期华法林抗凝的管理,有效且更安全新型口服抗凝药有望减少因抗凝不足或是抗凝过度对认知功能造成的损害。改进射频消融术方式并加强围术期管理,以期减少手术相关的脑血管事件对认知功能不良影响。此外,进一步明确炎症及 RAAS 与房颤和痴呆发生及发展的关系,可能为房颤患提供新的治疗靶点,并且可更为简便有效地保护患者的认知功能。

参考文献

- [1] 周自强,胡大一,陈捷,等.中国心房颤动现状的流行病学研究.中华内科杂志,2004,43:491-494.
- [2] 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. CMAJ, 2012, 184: E329-336.
- [3] Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med, 2013, 158(5 Pt 1): 338-346.
- [4] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J, 2012, 33: 2719-2747.
- [5] 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: 1381-1386.
- [6] Barber M, Tait RC, Scott J, et al. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. J Thromb Haemost, 2004, 2: 1873-1878.
- [7] 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: 2206-2213.
- [8] Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds:

- a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*, 2014, 4: 205.
- [9] Annweiler C, Ferland G, Barberger-Gateau P, et al. Vitamin k antagonists and cognitive impairment: results from a cross-sectional pilot study among geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70: 97-101.
- [10] La Brooy B, Ho P, Lim K. Reversible cognitive impairment associated with the use of dabigatran. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63: 1717-1719.
- [11] Totaro R, Corridoni C, Marini C, et al. Transcranial Doppler evaluation of cerebral blood flow in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Ital J Neurol Sci*, 1993, 14: 451-454.
- [12] Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, et al. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989, 9: 422-425.
- [13] 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: 143-148.
- [14] 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: 320-326.
- [15] Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: Results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1891-1899.
- [16] Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 2008, 118: 2498-2505.
- [17] 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: 839-845.
- [18] 韩全乐, 王桂苹, 刘书旺, 等. 心房颤动导管消融相关无症状脑梗塞发生率 Meta 分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 350-354.
- [19] 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: 2568-2574.
- [20] Herm J, Fiebach JB, Koch L, et al. Neuropsychological effects of mri-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: long-term results of the MACPAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6: 843-850.
- [21] Kochhäuser S, Lohmann HH, Ritter MA, et al. Neuropsychological impact of cerebral microemboli in ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104: 234-240.
- [22] Medi C, Evered L, Silbert B, et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 531-539.
- [23] 祁玉璟, 郭雪娅. 心房颤动生物学标记物的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 816-819.
- [24] Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2000, 21: 383-421.
- [25] Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 2004, 292: 2237-2242.
- [26] 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: 49-58.
- [27] Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 91-97.
- [28] Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62: 405-415.
- [29] Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
- [30] Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*, 2008, 70(19 Pt 2): 1858-1866.
- [31] Villapol S, Balarezo MG, Affram K, et al. Neurorestoration after traumatic brain injury through angiotensin II receptor blockade. *Brain*, 2015, 138(Pt 11): 3299-3315.
- [32] Wincewicz D, Braszko JJ. Telmisartan attenuates cognitive impairment caused by chronic stress in rats. *Pharmacol Rep*, 2014, 66: 436-441.
- [33] Liu J, Liu S, Tanabe C, et al. Differential effects of angiotensin II receptor blockers on abeta generation. *Neurosci Lett*, 2014, 567: 51-56.
- [34] Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 698-712.

(收稿日期:2016-05-18)

(编辑: 宁田海)