

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.01.044

心力衰竭致认知功能紊乱机制的研究进展*

王梓鉴 于巍 高大鹏 谢宇颖 张冰 戚思华[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院 麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:心力衰竭(Heart Failure, HF)的主要特征在于异常的心脏收缩和(或)舒张功能,能够导致全身多脏器、多组织功能紊乱。其中 HF 常见的中枢系统并发症--认知功能紊乱(Cognitive Disorders, CDs)主要表现为学习能力和记忆力减退、定向力障碍以及执行力受损等;其主要病理生理机制包括:血流动力学改变及脑血流自身调节功能受损导致的脑灌注不足、自身免疫系统激活导致的神经炎症反应和神经-内分泌轴紊乱导致的内分泌紊乱等。流行病学调查发现, HF 患者罹患 CDs 的风险明显高于非 HF 患者; CDs 严重影响 HF 患者的生活质量,并显著增加不良预后的风险。本文对目前 HF 导致 CDs 的发病机制进行了详细地阐述和总结,以期有助于疾病的治疗和后续科学研究。

关键词:认知功能紊乱;心力衰竭;脑灌注不足;炎症反应

中图分类号:R541.61;R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)01-198-03

Advances in the Mechanisms of Heart Failure Induced Cognitive Disorders*

WANG Zi-jian, YU Wei, GAO Da-peng, XIE Yu-ying, ZHANG Bing, QI Si-hua[△]

(Department of Anaesthesiology, The Fourth Affiliates Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Aberrant systolic and diastolic functions are the main features of heart failure, which induces multi-organ dysfunction. The symptoms of cognitive disorders, a common central nervous system complications of heart failure, include learning and memory deficiency, disorientation and execution impairment. The pathophysiologic mechanisms of CDs induced by HF is consists of cerebral hypo-perfusion and cerebral blood flow auto-regulation dysfunction, as a consequence of hemodynamic changes. In addition, heart failure activates innate immune system and neuroendocrine axis leading to inflammation and endocrine disorder. Cognitive disorders affects prognosis of heart failure dramatically. This review summarizes the possible mechanisms of heart failure induced cognitive disorders, which is expected to be helpful to the prevention and treatment of heart failure induced cognitive disorders and contribute to the further research.

Key words: Cognitive disorders; Heart failure; Cerebral hypoperfusion; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R541.61; R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)01-198-03

前言

根据 WHO 的数据统计,缺血性心脏病(ischemia heart disease, IHD)和中风造成的死亡人数是全部死亡人数的54%^[1],而作为绝大多数心血管疾病的终末期疾病--HF 也是大多数 IHD 患者的"必经之路",随着 HF 患病率的增加,罹患 HF 相关并发症的 HF 患者数量也不断增加。流行病学调查发现, HF 患者罹患 CDs 的风险明显高于非 HF 患者, CDs 对患者生活质量造成了严重损害,并显著增加患者再入院及死亡风险^[2]。目前有关 HF 致 CDs 的明确分子生物学机制尚不清楚,亟待进一步探究,为疾病的预防和治疗提供理论支持。本文介绍了 CDs 的疾病现状,并对目前 HF 致 CDs 的可能病理生理机制进行了详细总结。

认知功能紊乱主要表现为学习能力和记忆力受损或减退、定向力障碍以及执行力受损等,其中记忆力显著减退是 CDs 最主要的特征,常见的认知功能紊乱有谵妄、痴呆和遗忘等^[3]。认知功能紊乱严重影响患者生存质量,并常导致不良预后,给全社会造成了巨大的负担^[4]。CDs 的病因包括药物滥用与戒断、中毒、严重疼痛、精神疾病史、睡眠剥夺、肿瘤和衰老等,同时许多诱因可以增加 CDs 的患病风险,例如心血管疾病、感染和营养不良等,但相关致病机制仍不明确。大样本的研究发现, HF 患者发生 CDs 的风险高于非 HF 患者,提示 HF 可能参与 CDs 的病理生理过程^[5]。与大多数认知相关疾病类似,目前对 CDs 的诊断仍主要通过临床症状,缺乏可靠的、特异的诊断方法,有待进一步研究。

2 心力衰竭与认知功能紊乱

1 认知功能紊乱

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271456);黑龙江省卫计委科研项目(2011-177)

作者简介:王梓鉴(1993-),硕士研究生,主要研究方向:围术期脏器保护, E-mail: 734198403@qq.com, 电话:18686865312

[△] 通讯作者:戚思华(1965-),博士生导师,教授,主要研究方向:脑缺血再灌注损伤与围术期脑功能保护,

E-mail: mzk2007qisihua@163.com, 电话:13936511143

(收稿日期:2019-03-23 接受日期:2019-04-18)

近 40 年来,伴随着社会经济的发展、生活方式和环境的改变, HF 的患病率逐年递增^[6]。HF 能够导致多脏器、多组织功能紊乱,例如心 - 肾综合征和心 - 肝综合征等^[7,8];在这些疾病的研究过程中发现, HF 与远隔脏器的功能是相互影响的, 并且 HF 造成远隔脏器功能紊乱的机制并不仅是射血分数(Ejection Fraction, EF)降低引起的器官灌注不足,而是多因素作用的结果^[9]。CDs 是 HF 后常见的中枢神经系统并发症, HF 患者 CDs 的患病率高于非 HF 患者,可达 25-80%^[10]。同时随着疾病治疗变得多样化和复杂化,患者的认知功能及依从性将对 HF 及相关并发症的治疗有着重要意义。因此, HF 所致 CDs 的预防与治疗不容忽视, HF 导致的 CDs 及其他并发症的病理生理机制亟需进一步研究。

3 心力衰竭参与认知功能紊乱的病理生理机制

3.1 脑灌注不足

单位重量脑组织的耗氧量远高于其他组织,因此对低灌注的耐受能力差。尽管在血压出现较大范围波动时,脑灌注依旧可以通过脑血流的自身调节机制维持稳定,但是研究发现, HF 患者仍存在局部脑组织灌注不足,其中包括海马体、丘脑及额叶皮质等与认知功能相关的脑区^[11]。HF 患者脑灌注不足是多因素作用的结果, HF 导致的心输出量减低可导致脑灌注不足,并造成神经元功能紊乱^[12]。同时,通过植入左心室辅助设备等手段改善 HF 患者左心室功能后, HF 患者的认知功能改善^[13]。另外, HF 引起的脑组织灌注不足不仅与心输出量降低有关,还与脑血流自身调节功能紊乱有关,例如 HF 患者脑血流速的基础值虽然与非 HF 患者相近,但 HF 患者脑血管对二氧化碳分压增高的反应性降低,这也可能是 HF 患者出现脑灌注不足的原因之一^[14]。

3.2 心律失常

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是 HF 后常见的心律失常^[15]。一项 meta 分析表明, AF 患者罹患 CDs 的风险增高,无卒中病史的 AF 患者罹患 CDs 的风险是对照组患者的 1.34 倍,而在合并卒中的 AF 患者中,这一数值达到 2.7 倍^[16]。AF 会增加亚临床性心血管事件的发生率,而亚临床性脑血栓栓塞与老年人 CDs 的发生密切相关^[17]。另外, AF 导致的脑灌注不足也可能是其导致 CDs 的机制^[18]。由于心率增快,心室不能充分充盈,心输出量降低,进而导致脑灌注不足。与不伴有 AF 的 HF 患者相比,伴有 AF 的 HF 患者大脑中动脉血流速度明显降低,同时合并认知功能及记忆力减退;这一结果表明 AF 可通过降低 HF 患者心输出量,进而降低脑血流,导致 CDs 的发生^[18]。

3.3 应激与神经 - 内分泌轴紊乱

HF 导致的神经 - 内分泌轴紊乱可能参与了 CDs 的病理生理进程。作为应激相关的激素,皮质醇(Cortisol)被认为与老年患者 CDs 有关^[19]。研究发现,接受 Cortisol 治疗的受试者,较给予安慰剂者在认知压力测试中的表现差^[14]。同时, Cortisol 的长期暴露会抑制海马体神经再生,进而导致脑组织萎缩^[20]。另一方面, HF 患者血浆 Cortisol 水平升高^[21],并且伴有抑郁症和 CDs 的 HF 患者的 Cortisol 水平明显高于普通的 HF 患者^[22]。HF 导致的心输出量降低,不仅会导致脑灌注不足,肾灌注不足也是 HF 的病理生理特征之一。肾灌注不足会导致肾素 - 血管

紧张素 - 醛固酮系统激活,这会导致自主神经功能紊乱^[23]和活性氧簇释放^[23],前者会加重脑血流自身调节功能紊乱,后者会促进炎症因子释放导致神经炎症反应^[24]。

3.4 炎症反应

全身炎症反应可导致 CDs,其可能的机制是神经炎症反应及血管形成异常^[25,26]。HF 导致循环内包括 IL-6、CRP、TNF- α 、G-CSF 及 MIP 在内的多种炎症因子合成增加^[14,27,28],其中 IL-6 和 CRP 与 HF 患者认知功能评分呈负相关^[27]。动物实验表明, HF 不仅导致大脑血管内皮细胞炎症,而且 HF 后血脑屏障(blood brain barrier, BBB)对小分子物质 NaF 的通透性增加^[29],而完整的 BBB 对维护大脑内环境有重要意义。另外, HF 导致的大脑皮质 TNF- α 表达增加,能够降低大脑皮层树突棘密度,并且 TNF- α 激活中枢内源免疫系统进而激活小胶质细胞,进一步释放促炎因子^[26,30]。神经炎症反应也与脑内 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)的沉积有关,而 A β 沉积是导致阿尔兹海默病的主要病理生理机制^[25]。

3.5 血液高凝状态

HF 患者血液呈高凝状态,血栓栓塞事件的发生率增高^[31]。值得注意的是,高凝状态是 HF 与 CDs 的共有特点,多项研究表明痴呆患者处于高凝状态^[32,33]。CDs 患者血浆纤维蛋白原浓度增高,而增多的纤维蛋白原与神经炎症、神经血管损伤以及 BBB 通透性增加均有相关性^[32,33]。CDs 的患者伴有血小板慢性激活,这会导致神经元损伤和微血栓形成,进一步加重 CDs^[25]。临床研究表明,高凝状态会显著增加 HF 患者的患病率和病死率,同时增加卒中及血管性痴呆的风险;另外,抗血栓治疗能够改善脑灌注并延缓血管性痴呆的发展^[32]。

4 小结与展望

综上所述, HF 能够导致患者 CDs,并显著增加患者的再入院率及死亡率。因此,在 HF 早期加强对 HF 患者 CDs 的预防与治疗是十分必要的。以目前的研究结果来看,在 HF 早期及时纠正心输出量不足引起的组织低灌注,抑制全身炎症反应并纠正神经 - 内分泌轴紊乱和血液高凝状态对预防 HF 所致 CDs 的发生有重要意义。但遗憾的是,由于 HF 导致 CDs 的分子生物学机制尚不十分清楚,所以临床缺乏能够明确诊断疾病的“金标准”,同时导致疾病的治疗手段十分有限并且疗效不确切。因此,亟需进一步深入探索 HF 致 CDs 的分子机制,为 HF 所致 CDs 的预防、诊断和治疗提供理论依据。

参考文献(References)

- [1] 世界卫生组织发布最新全球十大死因 [J]. 上海医药, 2018, 39(11): 106
- [2] Howard L, Ann H L, Michael K, et al. Cognitive impairment predicts mortality in outpatient veterans with heart failure [J]. Heart & Lung, 2018, 47(6): 546-552
- [3] Association A P. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- V) [M]. Washington, D.C.: American Psychiatric Association Publishing, 2013: 591-592, 596
- [4] Warraich H J, Kitzman D W, Whellan D J, et al. Physical Function, Frailty, Cognition, Depression, and Quality of Life in Hospitalized Adults $\geq$ 60 Years With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction [J]. Circ Heart Fail, 2018,

- 11(11): e5254
- [5] Cannon J A, Moffitt P, Perez-Moreno A C, et al. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2017, 23(6): 464-475
 - [6] Benjamin E J, Virani S S, Callaway C W, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): 558
 - [7] Buckley L F, Canada J M, Carbone S, et al. Potential role for interleukin-1 in the cardio-renal syndrome[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019
 - [8] Xanthopoulos A, Starling R C, Kitai T, et al. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(2): 87-97
 - [9] Meissner A. S1PR1 (Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1) Signaling in the Regulation of Vascular Tone and Blood Pressure: Is S1PR1 Doing the Trick?[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 232-234
 - [10] Sterling M R, Jannat-Khah D, Bryan J, et al. The Prevalence of Cognitive Impairment Among Adults With Incident Heart Failure: The "Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke" (REGARDS) Study[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(2): 130-136
 - [11] Roy B, Woo M A, Wang D, et al. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure [J]. *European Journal of Heart Failure*, 2017, 19(10): 1294
 - [12] Jc D L T. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia [J]. *Cardiovascular Psychiatry & Neurology*, 2012, 2012(8001): 367516
 - [13] Geetha B, Gardner Y, Edward M. Cognitive function and left ventricular assist device implantation [J]. *Journal of Heart & Lung Transplantation*, 2015, 34(11): 1398-1405
 - [14] Havakuk O, King K S, Grazette L, et al. Heart Failure-Induced Brain Injury [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 69(12): 1609
 - [15] Kotecha D, Chudasama R, Lane D A, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 660-666
 - [16] Shadi K, Stern T A, Moussa M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2013, 158(1): 338-346
 - [17] If V D V, Yancy C W, Sorond F A, et al. Impaired Cardiac Function and Cognitive Brain Aging[J]. *Canadian Journal of Cardiology*, 2017, 33(12): 1587-1596
 - [18] Alosco M L, Mary Beth S, Sweet L H, et al. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure [J]. *Pacing & Clinical Electrophysiology Pace*, 2015, 38(2): 178-186
 - [19] Tortosa-Martí nez J, Manchado-Ló pez C, Cortell-Tormo J M, et al. Exercise, the diurnal cycle of cortisol and cognitive impairment in older adults[J]. *Neurobiology of Stress*, 2018(9): 40-47
 - [20] Chetty S, Friedman A R, Taravosh-Lahn K, et al. Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus [J]. *Molecular Psychiatry*, 2014, 19(12): 1275-1283
 - [21] Gülmisal G, Johann B, Stefan F, et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 6(S1): 146
 - [22] Huffman J C, Celano C M, Beach S R, et al. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis[J]. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2013, 2013(3): 695925
 - [23] Florea V G, Cohn J N. The autonomic nervous system and heart failure[J]. *Circulation Research*, 2014, 114(11): 1815-1826
 - [24] Saad A, Herrmann S M, Textor S C. Chronic renal ischemia in humans: can cell therapy repair the kidney in occlusive renovascular disease?[J]. *Physiology*, 2015, 30(3): 175
 - [25] Heneka M T, Carson M J, El K J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 388-405
 - [26] Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease.[J]. *Neurology*, 2009, 74(14): 1157-1158
 - [27] Athilingam P, Moynihan J, Chen L, et al. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure[J]. *Congestive Heart Failure*, 2013, 19(2): 92-98
 - [28] Hay M, Polt R, Heien M L, et al. A Novel Angiotensin- (1-7) -glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation Related Memory Dysfunction [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 369(1): 9-25
 - [29] Adamski M G, Sternak M, Mohaissen T, et al. Vascular Cognitive Impairment Linked to Brain Endothelium Inflammation in Early Stages of Heart Failure in Mice [J]. *Journal of the American Heart Association Cardiovascular & Cerebrovascular Disease*, 2018, 7(7): e7694
 - [30] Meissner A, Visanji N P, Momen M A, et al. Tumor Necrosis Factor- α Underlies Loss of Cortical Dendritic Spine Density in a Mouse Model of Congestive Heart Failure[J]. *Journal of the American Heart Association Cardiovascular & Cerebrovascular Disease*, 2015, 4(5): 308-313
 - [31] Ju H K, Shah P, Tantry U S, et al. Coagulation Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications [J]. *Current Heart Failure Reports*, 2016, 13(6): 319-328
 - [32] Gupta A, Watkins A, Thomas P, et al. Coagulation and inflammatory markers in Alzheimer's and vascular dementia [J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2010, 59(1): 52-57
 - [33] Janette B, Prashilla S, Kell D B, et al. Viscoelastic and ultrastructural characteristics of whole blood and plasma in Alzheimer-type dementia, and the possible role of bacterial lipopolysaccharides(LPS) [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 35284-35303