

高原地区老年房颤患者衰弱与认知障碍的研究进展

张云峰¹, 杨发满²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月28日

摘要

随着人口老龄化的进展, 心房颤动(AF)、衰弱、认知障碍的发病率及患病率不断增加, 多项研究表明年龄、慢性疾病、生活方式及心理社会环境等多因素是认知障碍及痴呆发病的重要因素。探究衰弱与认知功能障碍之间的相关性, 为发现和预防认知障碍及痴呆, 寻找最佳的干预时机及干预方法。

关键词

认知障碍, 衰弱, 年龄, 高原, 心房颤动

The Research Progress of Decreptitude and Cognitive Impairment in Elderly Patients with Atrial Fibrillation in Plateau

Yunfeng Zhang¹, Faman Yang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 23rd, 2022; accepted: Mar. 15th, 2022; published: Mar. 28th, 2022

Abstract

With the aging of the population, the incidence and prevalence of atrial fibrillation (AF) weakness, cognitive dysfunction is increasing. A number of studies show that multiple factors such as age,

chronic disease, lifestyle and psycho-social environment are important factors for the onset of cognitive impairment and dementia. Explore the correlation between weakness and cognitive dysfunction, to find the best intervention timing and intervention method to detect and prevent cognitive impairment and dementia.

Keywords

Cognitive Impairment, Weakness, Age, Plateau, Atrial Fibrillation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

当前我国已经进入了老龄化社会, 据统计, 截至 2020 年底, 我国 60 岁及以上人口 2.64 亿人, 占比 18.7%; 65 岁及以上人口 1.90 亿人, 占比 13.5% [1]。随着人口老龄化, 认知功能障碍及痴呆发病率及患病率逐年增加, 急剧增多的痴呆日益成为严重危害老年人身心健康、致残率较为严重的公共卫生和社会经济问题[2]。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化的认知功能下降和痴呆的之间的过渡阶段, 存在主观上的认知功能受损和客观上的临床证据, 但日常生活能力不受影响, 属于痴呆前状态[3]。也是对痴呆进行预防性干预的最佳阶段[4]。

MCI 是临床易被忽视的常见病, 其患病率也随着年龄增长而增加, 60~64 岁人群 MCI 患病率为 6.7%, 80~84 岁人群可高达 25.2%, 65 岁以上 MCI 患者 2 年内转变为痴呆的风险为 14.8% [5]。急剧增多的痴呆日益成为严重危害老年人身心健康、致残率较为严重的公共卫生和社会经济问题[2]。

老年认知障碍、痴呆症和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是多因素和异质性疾病, 包括遗传、心血管疾病、生活方式相关和心理社会等因素[6], 这些影响因素中有许多是潜在的、可以改变的。全世界三分之一的 AD 病例可归因于七个常见的可改变的危险因素: 糖尿病、中年高血压、中年肥胖症、缺乏体育活动、抑郁、吸烟和低教育[7]。由于可变因素的存在, 为认知障碍及痴呆提供了预防的机会[8]。多领域干预有可能有效地预防认知衰弱[9]。MCI 患者康复到正常认知状态的恢复率为 14.4%~55.6% [10]。因此早区别高危人群, 做到早发现、早干预可以有效地预防 MCI 的进展, 进而降低痴呆的发生。

2. 年龄、遗传与认知障碍及衰弱

已知年龄是痴呆症和阿尔茨海默病的最大危险因素。这些疾病的发病率和流行率在 65 岁以后呈指数级增长, 从 65 岁到 90 岁每 5 年几乎翻一番。且 65 岁以上轻度认知障碍(MCI)患者 2 年内转变为痴呆的风险为 14.8% [5]。关于 90 岁后痴呆症和阿尔茨海默病发病率的研究比年轻人群得出了更多不同的结果, 并且报告发病率要么稳步上升, 要么停滞不前。其不可改变的危险因素包括遗传因素, 其中载脂蛋白 E4 (Apo Eε4)等位基因影响最大, 并已被广泛复制, 以及家族聚集性(即一级亲属受到影响时患痴呆症或阿尔茨海默病的风险增加), 这可以由遗传和环境因素及其相互作用来解释[6]。衰弱是指一种由于机体退行性改变和多种慢性疾病引起机体易损性增加的老年综合征。是一种与年龄相关的状况, 随着年龄的增长, 机体从损伤中恢复的能力下降。女性衰弱患病比男性高。基因在衰弱的发生中起重要作用。载脂蛋白 E 基因、胰岛素受体样基因-2 等均与衰弱的发生有关。

3. 高原低氧与认知障碍及衰弱

高原自然环境的主要特点: 低氧、低压、气候干燥寒冷、风速大、太阳辐射线和紫外线照射量增多等。生活于此的人长期处于慢性缺氧状态, 从而导致脑氧饱和度降低, 神经活动降低, 损害认知功能, 诱发免疫反应。一项对生活在高海拔地区, 长期缺氧的儿童的研究表明, 慢性缺氧可能会导致他们的学习能力受损[11]。该地区人群记忆力减退的年龄比平原地区人群提前了 10 年[12]。

暴露在高海拔低氧环境中, 也会对认知能力产生有害影响, 慢性缺氧被认为是引发 AD 发展和加重疾病进展的因素之一[13]。高原地区的人群在 AD 的发病年龄更早、发病率更高[14]。慢性缺氧可能影响 AD 的许多病理方面, 包括淀粉样 β 蛋白代谢、tau 磷酸化、神经炎症、氧化应激、内质网应激、线粒体和突触功能障碍, 这些可能共同导致大脑神经元变性[15]。低氧还抑制了依赖训练的认知优势, 这与缺氧暴露期间, 脑源性神经营养因子(BDNF)减少和炎症因子升高有关[16]。一项在常压室内 24 小时低氧暴露的研究表明, 低氧会损害认知功能、情绪和睡眠模式[17]。

4. 心房颤动与认知功能、衰弱的关系

心血管疾病是认知障碍和痴呆的一个常见危险因素[18]。研究表明: 血管危险因素和血管疾病不仅会导致血管性痴呆, 而且还会导致退行性痴呆, 如阿尔茨海默氏病(阿尔茨海默病)[19]。

4.1. 心房颤动与认知障碍

心房纤颤(房颤)是临床最常见的心律失常[20], 房颤和痴呆同是老年人的主要疾病, 房颤和认知功能减退的发生率随着年龄的增加而增加[19]。心房颤动与认知能力下降和痴呆具有相关性[21], 房颤患者认知障碍或痴呆的风险比为 2.70 [22], 约 60%的房颤患者患有 MCI, 且患者较年轻[23]。两者不仅有重叠的危险因素——年龄、心血管危险因素。同时, 房颤也是认知功能下降和痴呆的独立预测因子[24]。因为房颤使中风的风险增加 5 倍[25], 中风是认知衰退和痴呆症的重要危险因素和预测因子[26]。房颤的存在可能会加速认知能力下降和痴呆症的风险, 即使在没有中风病史的患者中也是如此[27]。无卒中史的房颤患者, 发生痴呆的可能机制是亚临床微栓子引起无症状脑缺血, 脑内发生亚临床栓塞性梗死[20]。房颤相关性痴呆的潜在发病机制比较复杂, 包括房颤相关(临床显性或静止性)卒中、脑低灌注、慢性炎症以及内皮功能障碍在痴呆症中可能起到潜在的作用[28]。房颤患者短暂的脑低灌注引起的脑损害, 认知障碍的可能机制之一[29]。房颤患者 R-R 间期的变化以及房室同步性的丧失, 心输出量下降, 会导致脑血流量减少, 从而导致反复低灌注和缺氧。这可能会损害脑血管中淀粉样 β 蛋白的清除并促进其积聚, 从而导致脑部淀粉样血管病, 并导致阿尔茨海默病(AD)的发病[30]。但有资料显示慢性脑低灌注与 AD 的发病有待商榷[28]。 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2M$)是组织相容性复合体 MHC-I 分子的一种成分, 也是一种循环因子, 以一种年龄依赖的方式负面调节成年人海马的认知和再生功能, 是一种潜在的促衰老因子[31], 研究表明, 敲除 MHC-I 复合体的关键成分 $\beta 2M$, 抑制 MHC-I 的基因表达, 且 ApoE 表达水平未发生改变, 结果显示, 磷酸化 Tau 蛋白错误定位现象显著减少。血浆 $\beta 2M$ 水平的升高可能会导致微炎症等的发生, 从而进一步加快衰老进程和与年龄相关的认知障碍[32]。

多种炎症标志物(C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白介素等)与房颤发生的病理生理过程中发挥着重要作用[33], 房颤本身可以诱导 CRP 和炎症细胞因子的释放, 进而导致血小板活化[28], 促进微血栓形成。炎症反应被认为能促进高凝和血栓的形成, 可能增加中风的风险[34]。炎症反应需要炎症因子的参与。房颤患者外周血中炎症因子如 C 反应蛋白升高时, 会导致局部脑组织缺氧, 诱发氧化应激反应, 大量自由基产生, 促使大脑淀粉样前体蛋白合成增加, 产生大量的 β 淀粉样蛋白[35], 导致患者认知功能受损。

但炎症因子与认知障碍存在潜在关系[28]。较高的外周炎症与空间推理、短期记忆、语言能力、学习和记忆以及执行功能变差有关,与皮质的灰质和白质体积、海马体积和皮质表面积变小相关[36],从而加速认知功能减退。同时,急性期反应蛋白与认知功能下降也有关联[37]。他汀类药物可以降低超敏 C 反应蛋白水平,可能具有抗炎作用[38]。因此他汀类药物不但通过抗动脉粥样硬化的作用预防痴呆症,还可能通过减少全身炎症来保护房颤患者免受痴呆症的侵袭[39]。

明确房颤与认知障碍的相关性及危险因素,有利于早期干预。以下从抗凝、控制心室律及炎症控制等阐述。研究表明:有效的口服抗凝可以减轻有额外卒中危险因素的房颤相关卒中患者的负担[25],房颤患者的有效抗凝,是为了预防中风,也能保护认知功能[28]。研究显示:低抗凝质量和超治疗国际化比值(INR 值)与较高的痴呆风险相关。在预防认知损害方面,非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂(NOAC)在某些方面可能优于维生素 K 拮抗剂[25]。因为,维生素 K 的健康益处不仅限于血液稳态,还涉及慢性低度炎症性疾病,如心血管疾病、骨关节炎、痴呆、认知障碍、行动不便和衰弱[40]。但也有研究表明:没有确凿的证据表明抗凝对认知有益或有害[19]。

在控制节律方面:有关节律控制保护心房颤动患者认知功能的临床证据较为有限。在心率和节律控制的策略方面,对预防认知障碍意义不大[28],并且尚未发现药物控制心室率对心房颤动患者认知功能的保护作用[20]。对于药物难以控制的心房颤动,可采取电转复或射频消融(RFCA),转为窦性心律,以求改善心输出量和脑灌注。期望可以有利于阻止认知障碍的发生。但在导管消融术的过程中麻醉、短暂血流障碍导致的栓塞、电复律等均有可能影响认知功能。并发现 RFCA 联合药物治疗心房颤动的患者,术后 1 年的认知功能优于单用药物治疗患者[41]。但一项 3 年的随访实验表明:行 RFCA 的房颤患者远期痴呆患病率比未行 RFCA 的患者明显降低,与未患房颤的人群无明显差异[42]。

4.2. 心房颤动与衰弱

衰弱的特征是生理储备减少,残疾风险增加,抵抗力丧失,更容易受到不良事件的影响,表现为发病率和死亡率的增加[43]。其次,衰老本身不等于衰弱[44]。65 岁及以上的成年人经常出现衰弱,患病率从 4%到 16%不等[45]。衰弱是目前老年医学面临的重大问题,已成为现代老年医学研究的热点之一[46]。衰弱常作为预测老年人摔倒、骨折、残疾和死亡的高风险指标,甚至在某些疾病的诊断和治疗上还可作为影响因素,导致病人生活质量下降、恢复效果欠佳[47]。

增龄、共病、营养不良、不良生活方式、焦虑抑郁等均是衰弱的危险因素,并可促进衰弱的发展,增加死亡风险。年龄与基因是导致衰弱的不易改变因素,上文已阐述。同时,营养较差,摄入营养素少于 3 种;在社会经济因素中,受教育程度、独居、未婚、体力活动少的老年人群衰弱患病率较高。

老年衰弱的机制目前尚不清楚。但多系统调节及功能失调是衰弱发生的重要途径,主要表现在内分泌改变、慢性炎症和免疫系统失调、线粒体功能障碍、氧化应激损伤等。低度慢性炎症是衰老的标志,炎症与骨骼肌和脂肪的分解代谢相关,促炎细胞因子水平升高与老年人住院率、房颤发病率及衰弱的发病风险有关。能量代谢受损是衰老的决定特征,也是衰弱的核心特征。线粒体 DNA 的氧化损伤随衰老而增加,与肌肉减少、衰弱和失能有关。研究表明:肾素-血管紧张素系统随增龄而发生变化,并通过炎症反应引起肌少症,导致衰弱。维生素 D 亦有可能参与衰弱的发生,但不能预测衰弱的进展[44]。

随者年龄的增加,心房颤动和衰弱的患病率均呈上升趋势,且经常同时发生。根据不同的评估工具,房颤患者衰弱的发生率在 4.4%到 75.4%之间变化很大[48]。一方面,衰弱在 AF 患者中更为常见[49]。心房颤动会使虚弱状态恶化,房颤与老年人的虚弱状态有很强的相关性,与年龄、性别和一些常见疾病无关,因此,他们指出,房颤与身体虚弱的可能性更大有关[50]。由于病人生理功能的下降,对营养物质的吸收降低,加之病人多缺乏运动,饮食习惯较差,抑制了对营养物质的吸收,从而导致其营养不良,身

体出现衰弱状态[46]。另一方面, 衰弱状态可能反过来影响 AF 的诊疗[51]。衰弱患者 AF 患病率增加, 口服抗凝剂的使用较少, 口服抗凝剂出血并发症的风险较高, 中风和死亡的风险较高[52]。衰弱的 AF 患者比非衰弱的 AF 患者有更高的死亡率[53]。在衰弱个体中, 房颤与较差的临床结果相关。

5. 衰弱与认知障碍

研究显示衰弱常伴认知功能障碍发生, 老年衰弱患者发生认知功能障碍的风险增加 3.6 倍[54], 这可能与衰弱患者更易处于低血钠水平有关[55], 而低钠水平促进认知功能障碍病理进展。此外, 房颤患者中衰弱、认知功能障碍会导致不良的自我护理行为, 严重影响老年患者身体健康和生活质量[56]。积极探讨衰弱与认知功能障碍关系, 对改善房颤患者生活有重要意义。医护人员在老年衰弱患者健康管理中, 应注意纠正患者不良饮食习惯, 注重监测老年房颤患者的血钠浓度, 预防低钠血症。

在身体衰弱和认知障碍之间的关系方面, 一个台湾小组表明, 动力减退与认知功能的多个维度和整体认知功能的损害显著相关, 表明肌肉力量和/或身体表现的下降与认知障碍密切相关[57]。另研究表明: 衰弱与运动速度、语言流利度等方面的基线表现较差有关, 但没有观察到衰弱对认知斜率的显著影响, 这表明衰弱相关的认知缺陷, 可能独立于引起神经退行性疾病(例如 AD)的机制而存在[58]。即衰弱与非 AD 性痴呆有关, 但与 AD 无关[59]。研究表明: 步态速度开始下降先于认知功能下降, 运动功能的纵向变化可能有助于早期发现认知能力下降[60]。大脑在衰弱和认知障碍中都扮演着重要角色, 但上述资料提示: 临床表现可能发生在不同的时间[61]。

6. 认知衰弱

以往, 衰弱的概念主要集中在物理领域。然而, 最近的一些工作已经开始在衰弱的定义中考虑认知[62]。2013 年国际营养与老龄化学会和国际老年医学协会, 在法国图卢兹组成的专家共识小组, 就认知衰弱(CF)的定义首次达成共识, 其特征是同时存在身体虚弱和认知障碍。关键因素包括: 1) 存在身体虚弱和认知障碍(Cdr = 0.5); 2) 排除并发 AD 痴呆或其他痴呆[63]。包括两种亚型: “可逆的”认知脆弱和“潜在可逆的”认知脆弱。可逆性认知衰弱是指: 存在身体虚弱或虚弱前期和主观认知衰退(SCD)和/或阳性生物标志物; 无急性损伤, 临床诊断为神经退行性疾病和其他精神疾病。潜在可逆性认知衰弱是指: 存在身体虚弱或早衰和认知障碍(CDR = 0.5), 以及没有并发 AD 或其他痴呆。目前认为, 认知衰弱是老年人的一种异质性临床综合征, 是衰弱的一种亚型。我国的认知衰弱患病率为 0.72%~50.1% [64], 认知衰弱增加了老年人发生残疾、住院、死亡等不良事件的风险[65], 加重了老年人的身心和经济负担。国内研究认知衰弱相关性文献, 有的采用 MMSE 量表评估认知功能[66]。

由于缺乏可以改变痴呆神经病理学底物的药物, 研究的重点是在疾病的症状前阶段, 目的在于先发制人和改善疾病的策略。从这个角度来看, 基于坚实的病理生理学基础和明确的临床操作标准来识别认知虚弱(CF)患者, 即那些患痴呆症的风险较高的人, 是至关重要的。

如果患者的认知特征是轻度认知障碍或(MCI)或主观认知下降(SCD), 认知衰弱则与身体衰弱共存, 尤其是老年人。因此, 认知衰弱的结构与 MCI/SCD 的不同。同时, 身体衰弱和认知成分应被视为单独的实体, 而不是单个宏观表型的一部分。上文阐述: 淀粉样蛋白、tau 蛋白是可作为 AD 的生物标志物。基于对淀粉样蛋白、tau 和神经元损伤生物标志物的评估, 支持 CF 可逆性的可能性。CF 可能是可逆或潜在可逆的观点, 应考虑临床和神经心理学特征和 AD 生物标志物的存在或不存在[67]。在衰弱和认知障碍的可逆性方面, 就具体方法措施探索, 一些研究表明: 运动和认知训练改善了与跌倒相关的特定因素, 如步态速度、认知功能和 MCI 患者的平衡能力[68]。与身体衰弱的概念一样, 认知衰弱也应具有可逆性的潜力[69]。

7. 目前研究现状总结及展望

因人口老化, 近年来人们对衰弱现象的认识迅速增加。目前, 有许多干预措施可用于衰弱、认知衰弱的临床管理, 包括体育活动、蛋白质-卡路里补充和取消不必要的药物处方。然而, 这些干预措施的有效性并没有坚实的证据基础支持。我们需要积累更多的循证知识, 了解衰弱及认知衰弱的高危因素; 了解哪些干预策略对衰弱、认知衰弱有效, 并确定它们是否可行、具有成本效益并符合虚弱老年人的偏好。

参考文献

- [1] 甘思杨. 浅析商业银行助力养老服务金融发展的变革与创新[J]. 环球市场, 2021(21): 28.
- [2] 王洪羽, 金宏, 刘威. 老年人轻度认知功能障碍影响因素分析[J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(6): 452-454.
- [3] Dargès, N., Chao, T.F., Fenelon, G., Aguinaga, L., Benhayon, D., Benjamin, E.J., *et al.* (2018) European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus on Arrhythmias and Cognitive Function: What Is the Best Practice? *Heart Rhythm*, **15**, E37-E60. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.03.005>
- [4] 王赛男, 宋玉磊, 程立辉, 张薛晴, 徐桂华, 柏亚妹. 轻度认知障碍与衰弱关系的研究进展[J]. 护理研究, 2020, 34(8): 1413-1415.
- [5] Petersen, R.C., Lopez, O., Armstrong, M.J., Getchius, T.S.D., Ganguli, M., Gloss, D., *et al.* (2018) Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **90**, 126-135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- [6] Kivipelto, M., Mangialasche, F. and Ngandu, T. (2018) Lifestyle Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Dementia and Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 653-666. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0070-3>
- [7] Norton, S., Matthews, F.E., Barnes, D.E., Yaffe, K. and Brayne, C. (2014) Potential for Primary Prevention of Alzheimer's Disease: An Analysis of Population-Based Data. *The Lancet Neurology*, **13**, 788-794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)
- [8] Solomon, A., Mangialasche, F., Richard, E., Andrieu, S., Bennett, D.A., Breteler, M., *et al.* (2014) Advances in the Prevention of Alzheimer's Disease and Dementia. *Journal of Internal Medicine*, **275**, 229-250. <https://doi.org/10.1111/joim.12178>
- [9] Panza, F., Lozupone, M., Solfrizzi, V., Sardone, R., Dibello, V., Di Lena, L., *et al.* (2018) Different Cognitive Frailty Models and Health- and Cognitive-Related Outcomes in Older Age: From Epidemiology to Prevention. *Journal of Alzheimer's Disease*, **62**, 993-1012. <https://doi.org/10.3233/JAD-170963>
- [10] Wang, G. and Cui, H.L. (2018) Reader Response: Practice Guideline Update Summary: Mild Cognitive Impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **91**, 371-372. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006041>
- [11] Rimoldi, S.F., Rexhaj, E., Duplain, H., Urben, S., Billieux, J., Allemann, Y., *et al.* (2016) Acute and Chronic Altitude-Induced Cognitive Dysfunction in Children and Adolescents. *Journal of Pediatrics*, **169**, 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.009>
- [12] 王亚杰. 高原地区重度牙周病与轻度认知障碍和阿尔茨海默病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 青海: 青海大学, 2017.
- [13] Liu, H. and Le, W. (2014) Epigenetic Modifications of Chronic Hypoxia-Mediated Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Translational Neurodegeneration*, **3**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-3-7>
- [14] 韩国玲. 高原低氧对人体认知功能影响的研究[J]. 高原医学杂志, 2009, 19(4): 62-封4.
- [15] Zhang, F., Niu, L., Li, S. and Le, W. (2019) Pathological Impacts of Chronic Hypoxia on Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 902-909. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00442>
- [16] Li, P., Zhang, G., You, H.Y., Zheng, R. and Gao, Y.Q. (2012) Training-Dependent Cognitive Advantage Is Suppressed At High Altitude. *Physiology & Behavior*, **106**, 439-445. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.002>
- [17] de Aquino Lemos, V., Antunes, H.K., Dos Santos, R.V., Lira, F.S., Tufik, S. and De Mello, M.T. (2012) High Altitude Exposure Impairs Sleep Patterns, Mood, and Cognitive Functions. *Psychophysiology*, **49**, 1298-1306. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01411.x>

- [18] 李晗, 王蕾. 血管性认知障碍发病机制的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(2): 363-368.
- [19] Diener, H.C., Hart, R.G., Koudstaal, P.J., Lane, D.A. and Lip, G.Y.H. (2019) Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 612-619. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.077>
- [20] 王佳, 赖一炜, 戴雯莉, 蒋超. 心房颤动患者轻度认知功能障碍的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(1): 138-141.
- [21] Zhang, M.J., Norby, F.L., Lutsey, P.L., Mosley, T.H., Cogswell, R.J., Konety, S.H., *et al.* (2019) Association of Left Atrial Enlargement and Atrial Fibrillation with Cognitive Function and Decline: The ARIC-NCS. *Journal of the American Heart Association*, **8**, Article ID: e013197. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013197>
- [22] Banerjee, G., Chan, E., Ambler, G., Wilson, D., Cipolotti, L., Shakeshaft, C., *et al.* (2020) Cognitive Impairment before Atrial Fibrillation-Related Ischemic Events: Neuroimaging and Prognostic *Journal of the American Heart Association*, **9**, Article ID: e014537. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014537>
- [23] Kalantarian, S., Stern, T.A., Mansour, M. and Ruskin, J.N. (2013) Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **158**, 338-346. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007>
- [24] Singh-Manoux, A., Fayosse, A., Sabia, S., Canonico, M., Bobak, M., Elbaz, A., *et al.* (2017) Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Cognitive Decline and Dementia. *European Heart Journal*, **38**, 2612-2618. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx208>
- [25] AlTurki, A., Maj, J.B., Marafi, M., Donato, F., Vescovo, G., Russo, V., *et al.* (2019) The Role of Cardiovascular and Metabolic Comorbidities in the Link between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Appraisal of Current Scientific Evidence. *Medicina*, **55**, Article No. 767. <https://doi.org/10.3390/medicina55120767>
- [26] Dietzel, J., Haeusler, K.G. and Endres, M. (2018) Does Atrial Fibrillation Cause Cognitive Decline and Dementia? *EP Europace*, **20**, 408-419. <https://doi.org/10.1093/europace/eux031>
- [27] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J.J., Blomstrom-Lundqvist, C., *et al.* (2021) 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, **42**, 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [28] Lip, G., Freedman, B., De Caterina, R. and Potpara, T.S. (2017) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Past, Present and Future. Comparing the Guidelines and Practical Decision-Making. *Thrombosis and Haemostasis*, **117**, 1230-1239. <https://doi.org/10.1160/TH16-11-0876>
- [29] Anselmino, M., Scarsoglio, S., Saglietto, A., Gaita, F. and Ridolfi, L. (2016) Transient Cerebral Hypoperfusion and Hypertensive Events during Atrial Fibrillation: A Plausible Mechanism for Cognitive Impairment. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 28635. <https://doi.org/10.1038/srep28635>
- [30] Ding, M. and Qiu, C. (2018) Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: An Epidemiologic Review. *Current Epidemiology Reports*, **5**, 252-261. <https://doi.org/10.1007/s40471-018-0159-7>
- [31] Villeda, S.A., Luo, J., Mosher, K.I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., *et al.* (2011) The Ageing Systemic Milieu Negatively Regulates Neurogenesis and Cognitive Function. *Nature*, **477**, 90-94. <https://doi.org/10.1038/nature10357>
- [32] 李捷思, 潘梓末, 陈陵霞, 王晶桐. 血浆 β -2 微球蛋白水平与老年轻度认知障碍的关系研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(30): 3878-3881.
- [33] Yang, R., Fu, S., Zhao, L., Zhen, B., Ye, L., Niu, X., *et al.* (2017) Quantitation of Circulating GDF-11 and Beta2-MG in Aged Patients with Age-Related Impairment in Cognitive Function. *Clinical Science*, **131**, 1895-1904. <https://doi.org/10.1042/CS20171028>
- [34] Guo, Y., Lip, G.Y. and Apostolakis, S. (2012) Inflammation in Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, **60**, 2263-2270. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.063>
- [35] 李丽霞, 张巍. 心房颤动与认知障碍的关系和临床表现及治疗[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(4): 377-380.
- [36] Marsland, A.L., Gianaros, P.J., Kuan, D.C., Sheu, L.K., Krajina, K. and Manuck, S.B. (2015) Brain Morphology Links Systemic Inflammation to Cognitive Function in Midlife Adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, **48**, 195-204. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.015>
- [37] 李英, 曾理, 孙颖, 卢玉润, 唐宇帆. 炎症因子 IL-6、IL-10 及 hs-CRP 与老年高血压患者认知功能障碍的关系研究[J]. 四川医学, 2020, 41(7): 676-679.
- [38] Albert, M.A., Danielson, E., Rifai, N., Ridker, P.M. and Investigators, P. (2001) Effect of Statin Therapy on C-Reactive Protein Levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial and Cohort Study. *JAMA*, **286**, 64-70. <https://doi.org/10.1001/jama.286.1.64>

- [39] Chao, T.F., Liu, C.J., Chen, S.J., Wang, K.L., Lin, Y.J., Chang, S.L., *et al.* (2015) Statins and the Risk of Dementia in Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *International Journal of Cardiology*, **196**, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.159>
- [40] Simes, D.C., Viegas, C.S.B., Araujo, N. and Marreiros, C. (2020) Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients*, **12**, Article No. 138. <https://doi.org/10.3390/nu12010138>
- [41] 闫晓涵, 黄曼芸, 王鑫陆, 吴永全. 射频消融术对心房颤动患者术后 1 年认知功能的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(8): 1208-1211.
- [42] Bunch, T.J., Crandall, B.G., Weiss, J.P., May, H.T., Bair, T.L., Osborn, J.S., *et al.* (2011) Patients Treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Have Long-Term Rates of Death, Stroke, and Dementia Similar to Patients Without Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **22**, 839-845. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x>
- [43] Annoni, G. and Mazzola, P. (2016) Real-World Characteristics of Hospitalized Frail Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Can We Improve the Current Prescription of Anticoagulants? *Journal of Geriatric Cardiology*, **13**, 226-232.
- [44] 刘晓红, 陈彪, 齐海梅, 等. 衰弱的概念、发生机制、临床意义[J]. 老年医学, 2020(8): 177-178.
- [45] Cawthon, P.M., Marshall, L.M., Michael, Y., Dam, T.T., Ensrud, K.E., Barrett-Connor, E., *et al.* (2007) Frailty in Older Men: Prevalence, Progression, and Relationship with Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*, **55**, 1216-1223. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01259.x>
- [46] 宋莹莹, 林紫薇, 丁苗苗, 王俊茂, 翟红丽, 胡飞龙, 等. 住院老年心房颤动病人衰弱状态及影响因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1365-1369.
- [47] 廖春霞, 马红梅, 徐旭, 吴佼佼. 中国社区老年人衰弱发生率的 meta 分析[J]. 职业与健康, 2017, 33(20): 2767-2770.
- [48] Guo, Q., Du, X. and Ma, C.S. (2020) Atrial Fibrillation and Frailty. *Journal of Geriatric Cardiology*, **17**, 105-109.
- [49] Requena Calleja, M.A., Arenas Miquelez, A., Diez-Manglano, J., Gullon, A., Pose, A., Formiga, F., *et al.* (2019) Sarcopenia, Frailty, Cognitive Impairment and Mortality in Elderly Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Revista Clínica Española*, **219**, 424-432. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.04.002>
- [50] Polidoro, A., Stefanelli, F., Ciacciarelli, M., Pacelli, A., Di Sanzo, D. and Alessandri, C. (2013) Frailty in Patients Affected By Atrial Fibrillation. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **57**, 325-327. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.04.014>
- [51] Oqab, Z., Pournazari, P. and Sheldon, R.S. (2018) What Is the Impact of Frailty on Prescription of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Atrial Fibrillation*, **10**, 1870.
- [52] Villani, E.R., Tummolo, A.M., Palmer, K., Gravina, E.M., Vetrano, D.L., Bernabei, R., *et al.* (2018) Frailty and Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *European Journal of Internal Medicine*, **56**, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.04.018>
- [53] Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Kannel, W.B. and Levy, D. (1998) Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*, **98**, 946-952. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.10.946>
- [54] Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP and Hall M. (2019) Management of Atrial Fibrillation for Older People with Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Age and Ageing*, **48**, 196-203. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy180>
- [55] Armstrong, J.J., Godin, J., Launer, L.J., White, L.R., Mitnitski, A., Rockwood, K., *et al.* (2016) Changes in Frailty Predict Changes in Cognition in Older Men: The Honolulu-Asia Aging Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **53**, 1003-1013. <https://doi.org/10.3233/JAD-151172>
- [56] Miller, A.J., Theou, O., McMillan, M., Howlett, S.E., Tennankore, K.K. and Rockwood, K. (2017) Dysnatremia in Relation to Frailty and Age in Community-Dwelling Adults in the National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journals of Gerontology: Series A*, **72**, 376-381. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw114>
- [57] 郑伟, 李珊, 李亚新, 梁丽丽, 陈欣. 住院老年患者衰弱与认知功能障碍的关系[J]. 现代医学, 2018, 46(3): 326-330.
- [58] Huang, C.Y., Hwang, A.C., Liu, L.K., Lee, W.J., Chen, L.Y., Peng, L.N., *et al.* (2016) Association of Dynapenia, Sarcopenia, and Cognitive Impairment among Community-Dwelling Older Taiwanese. *Rejuvenation Research*, **19**, 71-78. <https://doi.org/10.1089/rej.2015.1710>
- [59] Bunce, D., Batterham, P.J. and Mackinnon, A.J. (2019) Long-Term Associations between Physical Frailty and Performance in Specific Cognitive Domains. *Journals of Gerontology: Series B*, **74**, 919-926. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx177>

-
- [60] Gray, S.L., Anderson, M.L., Hubbard, R.A., LaCroix, A., Crane, P.K., McCormick, W., *et al.* (2013) Frailty and Incident Dementia. *Journals of Gerontology: Series A*, **68**, 1083-1090. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt013>
- [61] Mielke, M.M., Roberts, R.O., Savica, R., Cha, R., Drubach, D.I., Christianson, T., *et al.* (2013) Assessing the Temporal Relationship between Cognition and Gait: Slow Gait Predicts Cognitive Decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *The Journals of Gerontology, Series A*, **68**, 929-937. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls256>
- [62] Son, Y.J., Lee, K. and Kim, B.H. (2019) Gender Differences in the Association between Frailty, Cognitive Impairment, and Self-Care Behaviors among Older Adults with Atrial Fibrillation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article No. 2387. <https://doi.org/10.3390/ijerph16132387>
- [63] Bergman, H., Ferrucci, L., Guralnik, J., Hogan, D.B., Hummel, S., Karunanathan, S., *et al.* (2007) Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm—Issues and Controversies. *The Journals of Gerontology, Series A*, **62**, 731-737. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.731>
- [64] Coventry, P., Lovell, K., Dickens, C., Bower, P., Chew-Graham, C., McElvenny, D., *et al.* (2015) Integrated Primary Care for Patients with Mental and Physical Multimorbidity: Cluster Randomised Controlled Trial of Collaborative Care for Patients with Depression Comorbid with Diabetes or Cardiovascular Disease. *BMJ*, **350**, Article No. h638. <https://doi.org/10.1136/bmj.h638>
- [65] Kelaiditi, E., Cesari, M., Canevelli, M., Van Kan, G.A., Ousset, P.J., Gillette-Guyonnet, S., *et al.* (2013) Cognitive Frailty: Rational and Definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, **17**, 726-734. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0367-2>
- [66] 刘玥婷, 范俊瑶, 赵慧敏, 毛靖, 李节. 老年人认知衰弱现状及影响因素的研究进展[J]. 护理学杂志, 2019, 34(17): 101-105.
- [67] Mantovani, E., Zucchella, C., Schena, F., Romanelli, M.G., Venturelli, M. and Tamburin, S. (2020) Towards a Redefinition of Cognitive Frailty. *Journal of Alzheimer's Disease*, **76**, 831-843. <https://doi.org/10.3233/JAD-200137>
- [68] Arai, H., Satake, S. and Kozaki, K. (2018) Cognitive Frailty in Geriatrics. *Clinics in Geriatric Medicine*, **34**, 667-675. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.011>
- [69] Lipardo, D.S., Aseron, A.M.C., Kwan, M.M. and Tsang, W.W. (2017) Effect of Exercise and Cognitive Training on Falls and Fall-Related Factors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **98**, 2079-2096. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.04.021>