

· 综述 ·

心肌梗死患者认知功能障碍的研究进展

王楠, 邢云利*

(首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科, 北京 100050)

【摘要】 冠心病是全球主要的死亡原因, 急性心肌梗死是最常见的心血管疾病。心肌梗死与认知障碍之间可能存在相关性, 但目前尚不清楚心肌梗死导致认知能力下降的确切机制。心肌梗死合并认知障碍对疾病的预后产生不良影响, 且患者长期预后不容乐观可能与治疗不充分有关。随着人口老龄化和医疗干预手段的增加, 需要制定具体策略来提高治疗效果。本文对心肌梗死患者认知障碍的发生机制, 对终点事件的影响及治疗策略的研究进展进行综述。

【关键词】 老年人; 心肌梗死; 认知障碍

【中图分类号】 R542.2⁺²

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.05.084

Research progress of cognitive dysfunction in patients with myocardial infarction

WANG Nan, XING Yun-Li*

(Department of Geriatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Coronary heart disease (CHD) is a major cause of death in the world, and acute myocardial infarction is the most common cardiovascular disease. There may be a correlation between myocardial infarction and cognitive impairment, but the exact mechanism of cognitive decline remains unknown. Myocardial infarction with comorbid cognitive impairment negatively affects the prognosis, and the poor long-term prognosis may be associated to inadequate treatment. Population aging and increasing medical interventions necessitate specific strategies to improve therapeutic effect. This paper reviews the mechanism of cognitive impairment in patients with myocardial infarction, the influence of endpoint events and the research progress in treatment strategies.

【Key words】 aged; myocardial infarction; cognitive impairment

This work was supported by the Beijing Health Care Research Fund (J 19-8) and Initiative Program of Beijing Friendship Hospital affiliated to Capital Medical University (yyqdk2017-6).

Corresponding author: XING Yun-Li, E-mail: xingyunli1976@126.com

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是全球因疾病死亡的主要原因, 而心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是最常见的心血管疾病之一。据统计, 每年大约有 700 万人死于急性 MI^[1,2]。老年人在急性 MI 患者中占相当大的比例, 而且这一比例还在不断增加^[3]。

随着人口老龄化的进展, 痴呆症或认知障碍 (cognitive impairment, CI) 日益造成严重的健康负担。CI 是连续发生的, 从与年龄相关的认知下降开始, 过渡到轻度 CI, 最后发展为痴呆^[4]。CI 是指定向障碍、注意力不集中、记忆力丧失等明显影响老年人决策能力和执行能力的各种认知问题^[5]。CI 通常使用筛查工具进行评估, 简易智力状态检查量表是应用最广泛的认知筛查工具, 而蒙特利尔认知评

估可能是 >60 岁的轻度 CI 患者的最佳选择^[6]。

CI 与冠状动脉疾病有许多共同危险因素, 包括年龄、吸烟、遗传、高血压、糖尿病、血脂异常、代谢综合征和炎症^[7]。一项心血管健康研究报告显示, CHD 人群痴呆症发病率较高^[8], 而有 MI 病史者痴呆症发生率更高^[9,10]。一项荟萃分析研究, 通过随机效应模型显示了 MI 和 CI 之间的正相关关系 ($RR = 1.49$, $95\%CI\ 1.20 \sim 1.84$, $I^2 = 76.0\%$, $P < 0.001$)^[11]。本文就 MI 患者 CI 的发生机制、对终点事件的影响及治疗策略的研究进展进行综述。

1 心肌梗死后发生认知障碍的机制

MI 导致认知能力下降的确切机制尚不清楚。有报道指出合并 CI 的 CHD 患者血小板活性增

收稿日期: 2021-01-21; 接受日期: 2021-05-07

基金项目: 北京市保健课题 (京 19-8); 首都医科大学附属北京友谊医院启动课题 (yyqdk2017-6)

通信作者: 邢云利, E-mail: xingyunli1976@126.com

高^[12],触发了大脑血管周围炎症、脑血管收缩,使颈动脉疾病进展,从而促进认知功能下降和痴呆进展^[13]。还有研究表明患者发生 MI 后,免疫系统激活可能会导致心脏和大脑功能紊乱^[14]。认知功能下降最常见的原因是心脏收缩功能障碍,这导致了脑灌注减少^[15]。有研究指出,脑血流减少 50% 预计会导致认知变化,而脑血流持续减少 20%~30% 会损害认知功能,尤其是空间记忆和注意力^[16-18]。MI 可导致心功能障碍,表现为左室功能障碍、心脏纤维化和心脏炎症,并引起慢性脑低灌注激活和神经炎症等脑病理。一项最新研究指出,在 MI 早期,脑转运蛋白升高可诱导脑活性氧的产生。神经炎症、脑细胞死亡和活性氧增加则导致树突棘丧失,而树突棘密度降低、突触后密度蛋白 95 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2A 表达减少,最终导致认知功能障碍^[15]。树突棘是突触功能和可塑性的重要组成部分,可以影响学习记忆能力^[19]。这些脑内病变可能是 MI 后 CI 的发病机制。

尽管有前瞻性队列研究显示,MI 与 CI 或痴呆的风险增加有关^[20],但需要进行更多详尽机制方面的研究。

2 认知障碍对心肌梗死患者再住院、死亡率及心血管事件的影响

虽然急性 MI 后的生存率已得到显著改善,但老年人发生再住院、死亡及心血管事件的风险仍然较高。一项研究从 94 家美国医院中招募了 3 006 例≥75 岁因急性 MI 住院的患者(平均年龄 82.5 岁,56% 为男性),采用电话访谈对认知状况进行评估。通过多变量回归分析,结果显示 11% 和 6% 的队列中分别存在轻度 CI 和中/重度 CI,41% 和 9% 的患者分别存在 6 个月后再住院和死亡。未经调整风险时,轻度 CI 和中/重度 CI 与再入院风险($OR=1.36$, 95% CI 1.08~1.72; $OR=1.58$, 95% CI 1.18~2.12)和死亡风险($OR=2.19$, 95% CI 1.54~3.11; $OR=3.82$, 95% CI 2.63~5.56)增加相关。调整风险后,中/重度 CI 与死亡仍然存在显著相关性($OR=1.69$, 95% CI 1.10~2.59),但与再入院不存在相关性^[21]。

美国于 2015 年 1 月至 2016 年 12 月,对国家心血管数据登记处登记的≥65 岁 MI 患者按认知障碍是否存在及其严重程度对患者进行分类,结果显示在 43 812 例 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者中,CI 的发生率为 5.9%,包括 3.9% 轻度 CI 和 2.0% 中/重度 CI。与认知功能正常的 STEMI 患者相比,患有轻度 CI 的

STEMI 患者院内死亡率升高约 2.5 倍,中/重度 CI 的患者院内死亡率升高约 4 倍。风险调整后,CI 与较高的院内死亡率显著相关(轻度: $OR=1.3$, 95% CI 1.1~1.5;中/重度: $OR=2.2$, 95% CI 1.8~2.7)。

另外,在 90 904 例非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者中,CI 的发生率为 8.3%,包括 5.7% 轻度 CI 和 2.6% 的中/重度 CI。与认知功能正常的 NSTEMI 患者相比,患有轻度 CI 的 NSTEMI 患者院内死亡率升高约 2 倍,患有中/重度 CI 的患者院内死亡率升高约 3 倍。风险调整后,CI 仍与较高的院内死亡率显著相关(轻度: $OR=1.3$, 95% CI 1.2~1.5;中/重度: $OR=1.7$, 95% CI 1.4~2.0)^[22]。

另一项国外研究中,共招募了 298 例符合标准的非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合症的老年患者,年龄(80.5 ± 4.8)岁,其中 271 例(90.9%)患者在基线时接受了蒙特利尔认知评估,其中 130 例(48.0%)患有 CI。在 271 例患者中,219 例(80.8%)为 NSTEMI;52 例(19.2%)为肌钙蛋白阴性的不稳定型心绞痛。Kaplan Meier 分析显示,CI 患者更容易发生重大不良心血管事件($P=0.047$)。271 例患者中,1 例失访,其余 270 例患者接受了为期 1 年的随访,在 1 年随访期内,有 88 例(32.6%)患者出现≥1 次再住院事件^[23]。

3 心肌梗死合并认知障碍的治疗策略

大型、随机、对照试验和荟萃分析表明,尽管早期心导管介入、冠状动脉血运重建和心脏康复可降低急性 MI 患者的死亡率并改善患者身体机能^[24,25],但合并 CI 的 MI 患者长期预后仍不容乐观,可能与治疗不充分有关。再灌注是 MI 后的标准治疗,但会导致系统性氧化应激过度和炎症。有研究报告称,心脏再灌注导致 CI,表现为急性再灌注 2 h 后树突状细胞丧失^[26-28]。目前关于进行冠状动脉造影或经皮冠状动脉介入术时是否会造成认知功能下降并没有明确统一的研究结论,对心血管手术后认知功能的研究很难进行比较。Jurga 等^[29]对 93 例接受冠状动脉造影或经皮冠状动脉介入治疗的患者在术后 1 个月时进行蒙特利尔认知评估,并未发现其认知功能受损。此外,研究发现既往存在轻度 CI 的患者比认知功能正常的患者在急性 MI 后接受以上 3 种治疗措施的可能性更低。一项美国研究从 2000 年至 2011 年入选 600 例≥65 岁因急性 MI 而住院的患者,包括已确诊的轻度 CI 患者和认知功能正常者,并随访至

2012年。研究表明,与认知正常患者相比,有轻度CI病史的急性MI患者接受心导管介入术、冠状动脉血管重建术和心脏康复治疗的比例明显降低(分别为50%和77%, $P<0.001$;29%和63%, $P<0.001$;9%和22%, $P=0.001$)^[30]。

研究发现,血管紧张素转换酶抑制剂(如依那普利)和肿瘤坏死因子- α 拮抗剂(如依那西普)可以改善心脏功能并减轻MI后的神经炎症^[15]。依那普利通过减少心肌梗死面积、左室重构和心脏炎症及降低早期脑转运蛋白来发挥抗重构作用^[31]。肿瘤坏死因子- α 是一种细胞因子,在炎症暴露过程中普遍存在于大脑中,它与皮质树突棘密度的改变有关。Meissner等^[32]发现肿瘤坏死因子- α 拮抗剂在MI后8周显示出改善认知功能方面的作用,它有效增强了额叶和顶叶皮层区域的树突棘密度。此外,在认知功能障碍和抑郁状态下,可以观察到脑内细胞凋亡和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶信号通路被激活^[33],而选择性5-羟色胺摄取阻滞剂可以通过降低天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性、减少细胞凋亡来改善认知功能^[15]。

对于所有面临有创心脏手术并患有多种慢性疾病的老年人,必须进行良好的沟通和共同的决策。对于某些患者而言,缩短住院时间并避免认知功能的进一步下降可能比延长寿命更为重要,而高强度有创性的干预措施(如冠状动脉旁路移植术)可能不是帮助他们实现目标的最佳方法。轻度认知障碍可能使个人难以做出复杂的医疗决定,因此,如何使临床医师与合并CI的急性心肌梗死患者及他们的家人有效沟通,并达成适宜的决策是我们需要解决的问题^[34]。

4 结 论

老年急性MI患者是发生CI的高发人群。脑低灌注和神经炎症等脑病理可能是MI后CI的发病机制,但更多明确详尽的机制仍亟待探索。老年人MI后,特别是合并CI的患者,发生再住院、死亡及心血管事件的风险仍然较高。CI对MI患者的治疗效果及预后均产生重要影响。但由于评估方法、医疗环境等多因素的影响,临床中很可能存在未被发现的CI患者,低估了患病率且影响了综合治疗效果的评价。患者轻度CI可能会影响医师对急性MI的治疗决策。在老年MI患者的治疗决策中,应结合认知功能的因素,尽可能排除医师自身的主观因素,理解患者及家属的偏好,对治疗决策进行综合判断,将有助于老年MI合并CI患者的预后及诊疗。

【参考文献】

- [1] White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction[J]. Lancet, 2008, 372(9638): 570-584. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61237-4.
- [2] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, *et al.* Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010; the Global Burden of Disease 2010 Study[J]. Circulation, 2014, 129(14): 1483-1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042.
- [3] Floyd KC, Yarzelski J, Spencer FA, *et al.* A 30-year perspective (1975-2005) into the changing landscape of patients hospitalized with initial acute myocardial infarction; Worcester Heart Attack Study[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2009, 2(2): 88-95. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.811828.
- [4] Canadian Task Force on Preventive Health Care, Pottie K, Rahal R, *et al.* Recommendations on screening for cognitive impairment in older adults[J]. CMAJ, 2016, 188(1): 37-46. DOI: 10.1503/cmaj.141165.
- [5] Leidy NK. Functional status and the forward progress of merry-go-rounds: toward a coherent analytical framework[J]. Nurs Res, 1994, 43(4): 196-202.
- [6] Wang Z, Dong B. Screening for cognitive impairment in geriatrics[J]. Clin Geriatr Med, 2018, 34(4): 515-536. DOI: 10.1016/j.cger.2018.06.004.
- [7] Fowkes R, Byrne M, Sinclair H, *et al.* Coronary artery disease in patients with dementia[J]. Coron Artery Dis, 2016, 27(6): 511-520. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000377.
- [8] Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, *et al.* Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the cardiovascular health study cohort[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(7): 1101-1107. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53360.x
- [9] Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, *et al.* Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study[J]. BMJ, 1994, 308(6944): 1604-1608. DOI: 10.1136/bmj.308.6944.1604.
- [10] Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, *et al.* Women, myocardial infarction, and dementia in the very old[J]. Neurology, 1990, 40(7): 1102-1106. DOI: 10.1212/wnl.40.7.1102.
- [11] Liang X, Huang Y, Han X. Associations between coronary heart disease and risk of cognitive impairment: a meta-analysis[J]. Brain Behav, 2021, 11(5): e02108. DOI: 10.1002/brb3.2108.
- [12] 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. DOI: 10.1038/jcbfm.2010.140.
- [13] Abete P, Della-Morte D, Gargiulo G, *et al.* Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis[J]. Ageing Res Rev, 2014, 18: 41-52. DOI: 10.

- 1016/j. arr. 2014. 07. 003.
- [14] Thackeray JT, Hupe HC, Wang Y, *et al.* Myocardial inflammation predicts remodeling and neuroinflammation after myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(3): 263–275. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2017. 11. 024.
- [15] Jinawong K, Apaijai N, Chattipakorn N, *et al.* Cognitive impairment in myocardial infarction and heart failure[J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 232(1): e13642. DOI: 10. 1111/apha. 13642.
- [16] Korte N, Nortley R, Attwell D. Cerebral blood flow decrease as an early pathological mechanism in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2020, 140(6): 793–810. DOI: 10. 1007/s00401-020-02215-w.
- [17] Marshall RS, Lazar RM, Pile-Spellman J, *et al.* Recovery of brain function during induced cerebral hypoperfusion[J]. Brain, 2001, 124(Pt 6): 1208–1217. DOI: 10. 1093/brain/124. 6. 1208.
- [18] Wang X, Xing A, Xu C, *et al.* Cerebrovascular hypoperfusion induces spatial memory impairment, synaptic changes, and amyloid- β oligomerization in rats[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 21(3): 813–822. DOI: 10. 3233/JAD-2010-100216.
- [19] Gipson CD, Olive MF. Structural and functional plasticity of dendritic spines — root or result of behavior? [J]. Genes Brain Behav, 2017, 16(1): 101–117. DOI: 10. 1111/gbb. 12324.
- [20] Deckers K, Schievink SHJ, Rodriquez MMF, *et al.* Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: systematic review and meta-analysis[J]. PLoS one, 2017, 12(9): e0184244. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0184244.
- [21] Hajduk AM, Saczynski JS, Tsang S, *et al.* Presentation, treatment, and outcomes of older adults hospitalized for acute myocardial infarction according to cognitive status; the SILVER-AMI Study[J]. Am J Med, 2021, 134(7): 910–917. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2021. 03. 003.
- [22] Bagai A, Chen AY, Udell JA, *et al.* Association of cognitive impairment with treatment and outcomes in older myocardial infarction patients: a report from the NCDR chest pain-MI registry[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(17): e012929. DOI: 10. 1161/JAHA. 119. 012929.
- [23] Gu SZ, Beska B, Chan D, *et al.* Cognitive decline in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(4): e011218. DOI: 10. 1161/JAHA. 118. 011218.
- [24] Masoudi FA, Bonow RO, Brindis RG, *et al.* ACC/AHA 2008 statement on performance measurement and reperfusion therapy: a report of the ACC/AHA task force on performance measures (work group to address the challenges of performance measurement and reperfusion therapy) [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(24): 2100–2112. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2008. 10. 013.
- [25] Members WC, Masoudi FA, Bonow RO, *et al.* ACC/AHA 2008 statement on performance measurement and reperfusion therapy: a report of the ACC/AHA task force on performance measures (work group to address the challenges of performance measurement and reperfusion therapy) [J]. Circulation, 2008, 118(24): 2649–2661. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 108. 191100.
- [26] Leech T, Apaijai N, Palee S, *et al.* Acute administration of metformin prior to cardiac ischemia/reperfusion injury protects brain injury[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 885: 173418. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2020. 173418.
- [27] Benjanuwattra J, Apaijai N, Chunchai T, *et al.* Metformin preferentially provides neuroprotection following cardiac ischemia/reperfusion in non-diabetic rats[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(10): 165893. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2020. 165893.
- [28] Surinkaew P, Apaijai N, Sawaddiruk P, *et al.* Mitochondrial fusion promoter alleviates brain damage in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77(3): 993–1003. DOI: 10. 3233/JAD-200495.
- [29] Jurga J, Tornvall P, Dey L, *et al.* Does coronary angiography and percutaneous coronary intervention affect cognitive function? [J]. Am J Cardiol, 2016, 118(10): 1437–1441. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2016. 08. 003.
- [30] Levine DA, Langa KM, Galecki A, *et al.* Mild cognitive impairment and receipt of treatments for acute myocardial infarction in older adults [J]. J Gen Intern Med, 2020, 35(1): 28–35. DOI: 10. 1007/s11606-019-05155-8.
- [31] Borchert T, Hess A, Lukačević M, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment early after myocardial infarction attenuates acute cardiac and neuroinflammation without effect on chronic neuroinflammation[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(7): 1757–1768. DOI: 10. 1007/s00259-020-04736-8.
- [32] Meissner A, Visanji NP, Momen MA, *et al.* Tumor necrosis factor- α underlies loss of cortical dendritic spine density in a mouse model of congestive heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(5): e001920. DOI: 10. 1161/JAHA. 115. 001920.
- [33] Bah TM, Benderdour M, Kaloustian S, *et al.* Escitalopram reduces circulating pro-inflammatory cytokines and improves depressive behavior without affecting sleep in a rat model of post-cardiac infarct depression[J]. Behav Brain Res, 2011, 225(1): 243–251. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2011. 07. 039.
- [34] Green AR. How can we optimize care and outcomes for patients with mild cognitive impairment and acute myocardial infarction? [J]. J Gen Intern Med, 2020, 35(1): 5–7. DOI: 10. 1007/s11606-019-05484-8.

(编辑: 郑真真)