

· 综述 ·

心房颤动与认知障碍相关性的研究进展

王学文,程燕妮,赵庆彦*

(武汉大学人民医院心血管内科,武汉大学心血管病研究所,心血管病湖北省重点实验室,武汉 430060)

【摘要】 心房颤动(简称房颤)与认知障碍关系密切。临床研究证据显示房颤增加1.5~2.5倍的认知障碍风险,其导致的脑组织功能和结构异常是认知障碍的主要原因;抗凝、室率控制和节律控制等治疗策略可显著降低认知障碍的风险。但房颤相关认知障碍并未被临床重视,且常被忽视。本文对两者关系进行综述,为防治房颤相关认知障碍提供资料。

【关键词】 心房颤动;认知障碍;痴呆

【中图分类号】 R541.7

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.04.063

Research progress in correlation between atrial fibrillation and cognitive impairment

Wang Xuewen, Cheng Yanni, Zhao Qingyan*

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is closely associated with cognitive impairment. Evidence from clinical research reveals that AF increases the risk of cognitive impairment by 1.5-2.5 times; the functional and structural abnormalities of the brain tissues caused by AF are the major cause of cognitive impairment; anticoagulation, ventricular rate control rhythm control, and other therapeutic strategies can significantly reduce the risk of cognitive impairment. However, AF-associated cognitive impairment has not received adequate clinical attention and is often overlooked. This article reviews the relationship between the two to provide data for preventing and treating AF-associated cognitive impairment.

【Key words】 atrial fibrillation; cognitive impairment; dementia

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(81970277, 82170312).

Corresponding author: Zhao Qingyan, E-mail: ruyan71@163.com

心房颤动(简称房颤)对认知障碍影响的研究已有数十年,但两者之间相互作用的具体机制仍未完全阐明。认知障碍是正常认知向痴呆发展的中间阶段,当严重的认知障碍危及到个人参与社会或职业活动时,通常会诊断为痴呆症。本文即从房颤对认知障碍的影响、发病机制及治疗的研究进展做一综述,为临床防治房颤相关认知障碍提供资料。

1 房颤导致认知障碍

1977年Ott等^[1]首次报道了房颤显著增加痴呆风险,并对6584例人群进行了心电图和认知功能评估,发现房颤195例,痴呆症276例,其中阿尔茨海默病(Alzheimer disease's, AD)206例、血管性痴呆41例、其他原因的痴呆29例,认知障碍635例。痴呆症在房颤患者中的发病率是非房颤患者的2倍

以上。2013年发表的一篇大型meta分析显示无论既往是否有临床卒中病史,房颤增加了40%的认知障碍风险^[2]。近年来Saglieetto等^[3]对房颤增加痴呆风险的研究数据进行分析,发现房颤增加痴呆风险与既往脑血管事件无关。Papanastasiou等^[4]的meta分析结果也支持这一结论,房颤虽增加了30%的痴呆风险,但与脑血管事件/短暂性脑缺血发作无关。2020年欧洲心脏病学会发布的房颤指南也将认知障碍列为房颤的主要危害之一。这些结果均显示房颤会导致认知障碍的发生。

2 发生机制

目前认为房颤相关的脑灌注不足、微出血、微栓子、脑血管病变、脑萎缩及炎症因子等是房颤导致痴呆病理改变的潜在机制^[5]。另外,房颤发病年龄较

收稿日期:2022-05-27;接受日期:2022-07-01

基金项目:国家自然科学基金(81970277,82170312)

通信作者:赵庆彦, E-mail: ruyan71@163.com

轻的患者与认知相关性似乎更强。房颤持续时间越长,对中风前认知障碍的影响越大。

2.1 房颤相关的脑组织病理改变

痴呆患者的脑组织病理改变主要是 β 淀粉样蛋白纤维及tau蛋白(即微管相关蛋白)过度磷酸化形成的神经纤维缠结,伴有神经元炎症、氧化应激和广泛的神经元变性,这些病理改变导致神经元死亡,并出现记忆丧失、认知功能受损、人格和判断障碍、言语异常等临床症状。与非房颤患者相比,永久性房颤患者出现神经炎性斑块、神经纤维缠结和大脑淀粉样血管病变概率明显升高,校正后相对风险分别为1.47、1.40、1.50^[7]。通过对328例尸检进行研究,发现AD的神经病理改变与曾经有无房颤病史无关,但在永久性房颤患者中较常见^[7]。AD有很长的潜伏期,脑影像和脑脊液分析显示AD临床症状出现前20年即有淀粉样蛋白 β (amyloid-beta, A β)水平升高和斑块形成^[6]。

淀粉样脑血管病变(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一种由A β 沉积于脑动脉、小动脉和毛细血管壁引起的脑血管疾病。A β 在血管全层的聚集导致平滑肌细胞的丢失,随后血管壁的破坏导致微血管瘤的形成和纤维素样坏死。CAA在AD患者中的总发生率为84.9%,其中中重度CAA患者占18.9%;中度和重度CAA患者易患脑出血,也与认知障碍和死亡风险增加有关^[8]。

脑血管淀粉样病变也影响A β 清除路径,导致A β 聚集和A β 清除的循环。聚集能力较高的A β 42在脑实质聚集形成老年斑,聚集能力较低的A β 40在脑血管聚集形成大脑淀粉样血管病变。大脑淀粉样血管病变会造成血管平滑肌功能不良,导致大脑循环不足,产生更多的A β 。主要由tau蛋白磷酸化组成的A β 聚集导致神经纤维缠结,最终导致神经细胞死亡。

2.2 大脑灌注减低

房颤患者心房收缩功能丧失、心输出量减少,导致非脑动脉粥样硬化患者发生脑灌注^[5]。随着Willis环动脉粥样硬化疾病的发展,大脑对房颤的适应能力会产生显著影响,使脑低灌注状态进一步恶化。不同类型房颤对脑血流的影响不同,328例尸检病例的神经病理学分析显示永久性房颤对脑血流的影响风险高于阵发性房颤或持续性房颤^[7]。转复窦律前后进行的磁共振成像检查显示转复窦律后全脑灌注、灰质灌注及脑血流均增加^[9],在颅内或颅外血管疾病患者中,缺乏这些灌注补偿能力会导致神经细胞凋亡,引起或加速痴呆风险。Nishimura等^[10]更具体地观察到大脑额叶血流减少

与认知功能下降和痴呆进展相关。

脑灌注减少导致脑组织氧暴露减少而引起能量代谢危机,这种低氧状态诱导氧化应激和酸中毒,最终导致神经元降解^[11]。慢性低灌注、脑血流减少不仅明显地造成缺血缺氧性损伤、改变血脑屏障的通透性,而且还增强A β 前体代谢和减少其清除,造成A β 积累,引起老年斑、淀粉样血管病变和神经纤维缠结的形成^[12],这些是AD的主要病理改变。神经纤维缠结与tau蛋白的积累有关,进而导致痴呆等类型的神经退行性疾病^[13]。慢性低灌注会激活tau蛋白磷酸化酶糖原合成酶激酶3 β 和周期素依赖性激酶5,提示低灌注直接参与tau蛋白磷酸化,与A β 病理无关。即使没有脑梗死,长期的持续性房颤导致A β 病变增加和A β 清除失败,这直接或间接引起tau蛋白磷酸化^[14]。

2.3 血栓栓塞和卒中

研究认为脑卒中后痴呆风险明显升高。对30项卒中相关痴呆研究的meta分析显示,随访第1年,在医院研究中卒中后痴呆患病率为20.3%,在人群研究中为7.4%,均不包括卒中前痴呆患者^[15]。Framingham的病例对照研究显示,即使在调整了年龄、房颤和糖尿病之后,卒中后痴呆的风险比仍为2.4^[16]。有报道显示,超过40%的AD患者和30%的混合性痴呆是无症状的微栓塞^[17]。在另一项脑磁共振成像的回顾性研究中,大约四分之一的房颤患者出现无症状性脑梗死^[18]。对一项935例非房颤患者进行了为期10.6年的研究发现,与对照组相比,只有房颤和颅脑核磁共振成像呈现出亚临床梗死的患者表现出更高的认知衰退率^[19]。后续研究证据显示卒中史不是房颤患者发生痴呆的必要因素^[1],即使没有显性或隐性卒中,房颤仍与痴呆相关。Knecht等^[20]的研究显示,与对照组相比,无卒中的房颤患者认知功能下降的发生率更高。房颤是否独立于血栓栓塞和卒中成为认知功能障碍的独立危险因素,有待进一步相关研究证明。

2.4 脑萎缩

Knecht等^[20]研究表明房颤患者海马体积的减少可作为遗忘综合征、轻度认知功能障碍和痴呆的指标,海马体积减少的非卒中房颤患者的记忆力和学习任务表现不佳。一项对4251例无痴呆患者的横断面研究发现房颤患者的脑容量降低^[21]。较早诊断为房颤以及持续性房颤患者的脑容量减少与痴呆显著相关;脑灰质比脑白质萎缩更明显,这可能是脑灌注不足时,灰质比白质代谢需求更高的原因^[22]。痴呆与记忆功能受损和海马体积减少有关^[23],房颤与认知障碍的关系也可能通过这些相关机制来解释。一项

横断面研究表明,即使没有明显卒中表现的房颤患者,房颤仍然是认知障碍和海马萎缩的风险因素,海马体积减少是痴呆的一种神经病理学发现^[20]。

2.5 系统性炎症

房颤可导致系统性炎症增加,炎症增加了内皮细胞对缺氧的反应,房颤患者可能更易受到血脑屏障破坏的影响^[25],引起脑微结构改变,导致认知能力下降。随着血脑屏障通透性的改变,血清炎症因子也可以进入脑脊液,导致认知能力下降和痴呆^[6,26]。研究表明,较高水平的高敏C反应蛋白与更差的执行功能和更多的白质微血管损伤有关^[27]。最近研究显示小鼠的肠道炎症诱导肠道局部产生CCAAT增强子结合蛋白 β/δ 分泌酶,并诱发AD相关病变,后经迷走神经传播至大脑,引起AD相关神经病理改变及认知障碍;切断迷走神经能够减轻实验小鼠脑部AD病变,改善认知功能障碍^[28]。房颤与免疫炎症关系密切,目前尚无此类相关研究。

神经炎症在痴呆的病理生理学中起核心作用,神经免疫系统的激活主要由胶质细胞介导,如小胶质细胞和星形胶质细胞。炎症会影响脑内脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)的表达^[24],外周免疫激活显著降低海马和皮质区BDNF mRNA水平,大脑对衰老和免疫应答的炎症反应可能导致BDNF水平降低,这一过程可能导致大脑可塑性和认知功能受损。肿瘤坏死因子- α 增加与低水平的BDNF有关,抑制肿瘤坏死因子- α 可以阻止海马BDNF水平的降低以及应激诱导的大鼠认知能力下降。载脂蛋白E4(Apolipoprotein E4, APOE ϵ 4)改变了BDNF基因遗传多态性之间的关联,携带这种危险变异的人都具有显著增高的 β 淀粉样蛋白负荷,且认知能力较差。

数据表明轻度认知障碍和痴呆患者循环BDNF水平降低与认知能力下降、海马体积变小有关^[24],还与广泛的脑淀粉样蛋白负荷、房颤史相关。

2.6 遗传因素

有研究分析了遗传基因、房颤和认知功能之间的关系。Rollo等^[29]研究了112例房颤和痴呆患者,并与认知功能正常的对照组进行了对比。检测了已知与房颤相关的基因变异(即PITX 2和ZFHX 3位点)和APOE ϵ 4,发现APOE ϵ 4易增加早期阿尔茨海默病的风险,并对疾病进展不利^[30]。在房颤患者中,PITX 2与痴呆有相关性,但APOE ϵ 4与痴呆患者房颤无相关性^[29]。但近期研究显示,危险因素较多和血管病变严重的永久性非瓣膜性房颤和APOE ϵ 4之间的相互作用与认知功能快速恶化的高风险相关^[31]。

3 房颤治疗对认知障碍的影响

3.1 抗凝治疗

接受抗凝治疗的房颤患者比未接受抗凝治疗的房颤患者痴呆风险降低29%,新型口服抗凝剂与华法林的直接比较无差异^[32];另一项大型回顾性研究中,使用直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)的患者比使用华法林的患者痴呆风险减少了20%以上,不同类型DOACs之间无差异^[33]。9项比较性研究的系统综述和meta分析表明,DOACs如利伐沙班和阿哌沙班在预防房颤患者痴呆方面比华法林更有优势^[34]。华法林治疗相比DOAC治疗显示出较高的痴呆发生率(0.7%和0.3%, $P=0.03$),DOACs治疗显著减少了卒中、短暂性脑缺血发作、痴呆的复合终点事件^[35]。上述研究提示抗凝治疗能够显著降低房颤患者痴呆的发病风险,DOACs较华法林更具优势。有效抗凝时间越长,痴呆风险越小。一项2605例房颤患者接受华法林治疗的研究证明有效治疗时间范围(time in the therapeutic range, TTR)与新发痴呆之间存在严格的相关性;随访4年,将TTR分为4组(0~ \leq 25%、25%~ \leq 50%、50%~ \leq 75%、75%~ \leq 100%),结果发现TTR和痴呆之间存在间接比例关系,即痴呆风险比在前3组中更高,分别为5.34、4.10和2.57^[36]。

3.2 室率和节律控制

房颤频率和节律对认知障碍的发病也有一定影响。心率控制方面,Cacciatore等^[37]研究了538例房颤患者心室率对认知功能障碍的影响,结果显示超出最佳范围心室率(心室率 <50 次/min或 >90 次/min)对房颤患者10年后痴呆有独立预测作用,房颤患者心率保持在正常范围可降低认知障碍的风险。另一项研究显示快室率房颤患者房室结消融后,安装起搏器对大脑血流灌注和认知功能改善有利^[38]。

节律控制方面,虽然有研究显示心率和节律控制对神经认知状态无差异,但接受导管消融治疗比不接受导管消融的房颤患者发生痴呆的风险降低,无房颤患者和房颤消融患者发生痴呆的长期风险相似^[39]。近期的研究也显示导管消融治疗能够减少9年内痴呆的发生率^[40],但没有说明消融后房颤复发情况对痴呆的影响;另一项研究显示消融改善随访1年期间的认知功能,特别是导管消融前有认知功能障碍的患者^[41]。消融后无房颤复发和复发后药物转复窦率维持者1年内认知功能测试无差异,但6.5%的房颤消融后复发呈持续性房颤的患者认

知功能障碍测试明显较差;消融成功的房颤患者与较低痴呆风险明显相关^[42]。相比药物治疗的房颤患者,接受导管消融治疗的房颤患者痴呆的风险更低^[42];研究显示消融相关的低痴呆风险与抗凝治疗时间及水平不同无关。房颤导管消融的保护性关联在血管性痴呆中比在AD中更明显。由于样本量及观察性研究的限制,无法得出确切的结论,需要进一步研究明确。相比频率控制,抗凝治疗房颤患者的节律控制与低痴呆风险相关,原因可能是节律控制患者卒中风险降低有助于预防后期痴呆^[43]。

3.3 其他药物治疗

有研究发现,在整个年龄组中,房颤合并高血压的患者使用血管紧张素受体拮抗剂与痴呆发生率显著降低相关,使用袢利尿剂增加65~84岁老年患者的痴呆风险,噻嗪类和保钾利尿剂与痴呆风险降低无关^[44]。他汀类药物被广泛认为具有抗炎、降脂作用,一项台湾地区的研究报告显示51 253例接受他汀类药物治疗的房颤患者与未接受他汀类药物治疗的患者相比,发生非血管性痴呆的风险降低了20%^[45]。

4 总结与展望

房颤导致脑组织认知功能障碍病变检出率增加,并显著增加了认知障碍和痴呆的发病风险。积极控制心室率、转复窦律以及抗凝治疗,特别是新型口服抗凝药物的使用,能够降低痴呆的发病风险。房颤引起认知障碍的具体机制尚未完全阐明,深入研究其发病机制有望进一步提高房颤相关认知障碍的防治水平。

【参考文献】

- [1] Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, *et al.* Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam study[J]. *Stroke*, 1997, 28(2): 316-321. DOI: 10.1161/01.str.28.2.316.
- [2] Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, *et al.* Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(5 Pt 1): 338-346. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
- [3] Saglietto A, Matta M, Gaita F, *et al.* Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis[J]. *Open Heart*, 2019, 6(1): e000984. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000984.
- [4] Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, *et al.* Atrial fibrillation is associated with cognitive impairment, all-cause dementia, vascular dementia, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2021, 36(10): 3122-3135. DOI: 10.1007/s11606-021-06954-8.
- [5] Anselmino M, Scarsoglio S, Saglietto A, *et al.* Transient cerebral hypoperfusion and hypertensive events during atrial fibrillation: a plausible mechanism for cognitive impairment[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28635. DOI: 10.1038/srep28635.
- [6] Shah AD, Merchant FM, Delurgio DB. Atrial fibrillation and risk

- of dementia/cognitive decline[J]. *J Atr Fibrillation*, 2016, 8(5): 1353. DOI: 10.4022/jafib.1353.
- [7] Dublin S, Anderson ML, Heckbert SR, *et al.* Neuropathologic changes associated with atrial fibrillation in a population-based autopsy cohort[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(5): 609-615. DOI: 10.1093/gerona/glt141.
- [8] DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, *et al.* Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis, clinical implications, and management strategies in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(9): 1173-1182. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.724.
- [9] Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, *et al.* Improved brain perfusion after electrical cardioversion of atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2020, 22(4): 530-537. DOI: 10.1093/europace/euz336.
- [10] Nishimura T, Hashikawa K, Fukuyama H, *et al.* Decreased cerebral blood flow and prognosis of Alzheimer's disease: a multicenter HMPAO-SPECT study[J]. *Ann Nucl Med*, 2007, 21(1): 15-23. DOI: 10.1007/BF03033995.
- [11] Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, *et al.* Heart failure and Alzheimer's disease[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(4): 406-425. DOI: 10.1111/joim.12287.
- [12] Pluta R, Furmaga-Jabłońska W, Maciejewski R, *et al.* Brain ischemia activates β - and γ -secretase cleavage of amyloid precursor protein: significance in sporadic Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(1): 425-434. DOI: 10.1007/s12035-012-8360-z.
- [13] Kondo A, Shahpasand K, Mannix R, *et al.* Antibody against early driver of neurodegeneration cis P-tau blocks brain injury and tauopathy[J]. *Nature*, 2015, 523(7561): 431-436. DOI: 10.1038/nature14658.
- [14] Yao ZH, Zhang JJ, Xie XF. Enriched environment prevents cognitive impairment and tau hyperphosphorylation after chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2012, 9(3): 176-184. DOI: 10.2174/156720212801618974.
- [15] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1006-1018. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
- [16] Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, *et al.* Dementia after stroke: the Framingham study[J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1264-1268. DOI: 10.1161/01.STR.0000127810.92616.78.
- [17] Brundel M, de Bresser J, van Dillen JJ, *et al.* Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(3): 425-436. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.200.
- [18] Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(7): 611-619. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
- [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[J]. *Stroke*, 2014, 45(9): 2568-2574. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005243.
- [20] Knecht S, Oelschläger C, Duning T, *et al.* Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(17): 2125-2132. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn341.
- [21] Stefansdottir H, Amar DO, Aspelund T, *et al.* Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts[J]. *Stroke*, 2013, 44(4): 1020-1025. DOI: 10.1161/STROKEAHA.12.679381.

- [22] Payabvash S, Souza LC, Wang Y, *et al.* Regional ischemic vulnerability of the brain to hypoperfusion: the need for location specific computed tomography perfusion thresholds in acute stroke patients[J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1255-1260. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600940.
- [23] Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, *et al.* Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline[J]. *Am Heart J*, 2015, 169(4): 448-456. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.015.
- [24] Weinstein G, Preis SR, Beiser AS, *et al.* Clinical and environmental correlates of serum BDNF: a descriptive study with plausible implications for AD research[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(7): 722-730. DOI: 10.2174/1567205014666170203094520.
- [25] Di Marco LY, Venneri A, Farkas E, *et al.* Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease — A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 593-606. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.014.
- [26] Ott BR, Jones RN, Daiello LA, *et al.* Blood-cerebrospinal fluid barrier gradients in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: relationship to inflammatory cytokines and chemokines[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 245. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00245.
- [27] Wersching H, Duning T, Lohmann H, *et al.* Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function[J]. *Neurology*, 2010, 74(13): 1022-1029. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d7b45b.
- [28] Chen C, Zhou Y, Wang H, *et al.* Gut inflammation triggers C/EBP β / δ -secretase-dependent gut-to-brain propagation of A β and tau fibrils in Alzheimer's disease[J]. *EMBO J*, 2021, 40(17): e106320. DOI: 10.15252/embj.2020106320.
- [29] Rollo J, Knight S, May HT, *et al.* Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFXH3, and ApoE ϵ 4 in atrial fibrillation patients[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, 38(2): 171-177. DOI: 10.1111/pace.12537.
- [30] Small GW, Rabins PV, Barry PP, *et al.* Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society[J]. *JAMA*, 1997, 278(16): 1363-1371.
- [31] Falsetti L, Viticchi G, Buratti L, *et al.* Interactions between atrial fibrillation, cardiovascular risk factors, and ApoE genotype in promoting cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: a prospective cohort study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2): 713-725. DOI: 10.3233/JAD-170544.
- [32] Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(6): 453-460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx579.
- [33] Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, *et al.* Association of oral anticoagulant type with risk of dementia among patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(21): e009561. DOI: 10.1161/JAHA.118.009561.
- [34] Lee ZX, Ang E, Lim XT, *et al.* Association of risk of dementia with direct oral anticoagulants versus warfarin use in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(1): 22-31. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000925.
- [35] Jacobs V, May HT, Bair TL, *et al.* Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(2): 210-214. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.039.
- [36] 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[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(12): 2206-2213. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013.
- [37] 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[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(3-4): 143-148. DOI: 10.1159/000342195.
- [38] 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[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012, 35(3): 320-326. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03277.x.
- [39] 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]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(8): 839-845. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x.
- [40] Hsieh YC, Chen YY, Chien KL, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation reduces the risk of dementia and hospitalization during a very long-term follow-up[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 304: 75-81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.12.016.
- [41] Jin MN, Kim TH, Kang KW, *et al.* Atrial fibrillation catheter ablation improves 1-year follow-up cognitive function, especially in patients with impaired cognitive function[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(7): e007197. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007197.
- [42] Kim D, Yang PS, Sung JH, *et al.* Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(47): 4483-4493. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa726.
- [43] Kim D, Yang PS, You SC, *et al.* Association of rhythm control with incident dementia among patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(1). DOI: 10.1093/ageing/afab248.
- [44] Wändell P, Carlsson AC, Li X, *et al.* Effects of cardiovascular pharmacotherapies on incident dementia in patients with atrial fibrillation: a cohort study of all patients above 45 years diagnosed with AF in hospitals in Sweden[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 297: 55-60. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.065.
- [45] 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[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 91-97. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.159.