

冠状动脉血运重建与老年人认知功能的研究进展

张冰 刘珊珊 隗东方 展为红 颜阳 吴惠人

(北京大学第一医院老年病内科, 北京 100034)

【摘要】 中国老龄化程度不断加剧, 认知功能障碍作为老年人常见的疾病备受关注。中国老年人轻度认知功能障碍患病率为 15.5%, 痴呆患病率为 6.0%, 冠心病作为认知功能障碍的独立危险因素, 可通过多种机制导致认知功能障碍。冠状动脉血运重建作为冠心病的重要治疗手段, 可对认知功能产生影响, 需有更多的研究来探讨冠状动脉血运重建对老年患者认知功能的影响。

【关键词】 老年人; 认知功能; 冠心病; 冠状动脉血运重建

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.009

The Association Between Coronary Revascularization and Cognitive Function in Elderly

ZHANG Bing, LIU Shanshan, WEI Dongfang, ZHAN Weihong, YAN Yang, WU Huiren

(Department of Geriatric Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 With the increasing degree of aging in China, cognitive dysfunction has attracted much attention as a common disease among the elderly. The prevalence of mild cognitive impairment and dementia among the elderly in China is 15.5% and 6.0% respectively. As an independent risk factor for cognitive dysfunction, coronary heart disease can lead to cognitive dysfunction through a variety of mechanisms. Revascularization is an essential treatment for coronary heart disease, and it can improve or worsen the factors that lead to cognitive dysfunction. More studies are needed to investigate the effects of coronary revascularization on cognitive function in elderly patients.

【Key words】 Elderly; Cognitive function; Coronary heart disease; Coronary revascularization

中国老龄化程度不断加剧, 2019 年有 2.54 亿人口年龄 ≥ 60 岁, 占总人口的 17.9%, 2050 年将超过 4 亿人口年龄 ≥ 60 岁^[1]。认知功能障碍包括轻度认知功能障碍和痴呆, 轻度认知功能障碍会不同程度地进展为痴呆^[2], 给社会经济带来沉重的负担^[3]。冠心病作为老年人认知功能障碍的重要危险因素, 了解其重要治疗手段——冠状动脉血运重建对认知功能的影响, 有利于针对性地进行干预, 以延缓认知功能的下降, 减少痴呆的发生, 提高生活质量。

1 老年人认知功能状况

使用认知功能评估工具能全面地了解患者的认知状态和认知特征, 主要包括简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、阿尔茨海默病评估量表-认知部分、临床痴呆评定量表及成套神经心理测试 (连线试验 A 和 B、凹槽钉板测试、瑞氏听觉性言语测试、数字字符替换测试以及言语流利度测试等)^[4-5]。中国一项全国性横断面研

究^[6]对 46 011 例年龄 ≥ 60 岁老年人进行了调查, 结果显示年龄 ≥ 60 岁老年人轻度认知功能障碍的患病率为 15.5%, 患病人数为 3 877 万例, 痴呆的患病率为 6.0%, 患病人数为 1 507 万例。

2 冠心病认知功能障碍的机制

冠心病和认知功能障碍是老年人群常见的慢性疾病, 二者作为衰老过程中不同器官的损害, 在发病环节上存在着共性^[7]。冠心病患者合并认知功能障碍的患病率为 35%~46%^[7-8]。研究表明冠心病与认知功能障碍密切相关^[8-13], 冠心病可引起认知功能障碍。冠心病是认知功能障碍的独立危险因素^[14-16], 冠心病患者认知功能障碍主要体现在记忆功能、视觉空间结构功能、执行功能和语言功能方面。目前认为冠心病引起认知功能障碍的主要机制包括动脉粥样硬化、脑小血管病、血小板高度激活和慢性炎症。

2.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种影响包括供给主要脑血管在内的血管完整性和功能的慢性综合征, 冠状动脉粥

样硬化的患者也存在颈动脉粥样硬化^[17]。颈动脉狭窄程度越重,其认知功能障碍越明显^[18]。颈动脉粥样硬化会导致颈动脉内膜中层厚度增加,从而导致远端脑血流动力学发生变化,出现低灌注状态,低灌注状态导致海马和额叶乙酰胆碱含量减少,从而影响认知功能^[19]。另一方面,低灌注状态也可导致脑白质病变,包括弥散性脱髓鞘、轴突变性和神经胶质细胞增生,而脑白质病变是认知功能障碍的机制之一^[20]。

2.2 脑小血管病

冠心病患者认知功能障碍的病理机制可能类似脑小血管病,脑小血管病导致血脑屏障功能紊乱, β 淀粉样蛋白沉积增加^[21]。冠心病及其伴发的血管功能不全和心脏并发症可导致血脑屏障功能改变^[22]。

2.3 血小板高度激活

Bélanger 等^[23]研究结果表明血小板高度激活是预测认知功能障碍的独立因素。冠心病合并认知功能障碍的患者血小板呈高度激活状态,血小板可通过糖蛋白 II b/III a 受体和 P 选择素受体结合于血管内皮细胞,诱发血管周围炎症,从而促进脑内血管旁炎症。另一方面,血小板高度激活可导致脑内血管收缩,影响脑部血流灌注。脑内血管旁炎症和脑部血流灌注的减少促进了认知功能障碍的发生和发展。

2.4 慢性炎症

研究发现,认知功能障碍可能是胆固醇 25-羟化酶介导的免疫炎症过程,炎症可能是冠心病与认知功能障碍的共同病理机制^[9]。亦有研究^[24]表明,冠心病可能导致脑内神经炎性斑块聚集,执行能力区域缩小,从而导致认知功能障碍。

3 冠状动脉血运重建对老年人认知功能的影响

冠状动脉血运重建作为治疗冠心病的主要手段,其对于老年人认知功能有何影响一直是存在争议且备受关注的问题,目前尚无定论^[25]。冠状动脉血运重建包括冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)。1976 年 Willner 等^[26]对冠状动脉血运重建对于认知功能的影响进行了首次评价,之后许多学者探讨了冠状动脉血运重建对于认知功能的影响。约 50% 的研究中冠状动脉血运重建后存在某些方面认知功能降低,另外 50% 的研究中冠状动脉血运重建对于认知功能无影响或有助于认知功能的改善^[25,27]。

3.1 认知功能下降

一些研究^[28-30]表明冠状动脉血运重建后老年冠心病患者认知功能出现下降,尤其是行 CABG 的患者。冠状动脉血运重建中的炎症反应和手术操作会对认

知功能产生影响,血运重建中各种代谢产物,如氧自由基可导致脑细胞受损;另一方面,操作过程中心脏组织碎片、脱落的钙斑和气栓,均可导致脑栓塞、脑损伤或术后大脑功能不全^[16]。

Greaves 等^[28]对 91 829 例行 CABG 的老年冠心病患者术后认知功能情况进行了系统评价,术后 4~6 个月有 19% 的患者出现了认知功能下降,术后 6 个月~1 年这一比例上升至 25%,术后 1~5 年这一比例为 40%,并且在术后 5~7 年有 7% 的患者发生了痴呆。Kuzma 等^[29]对 3 155 例非痴呆老年冠心病患者进行前瞻性队列研究,结果表明行 CABG 患者在术后约 6 年时发生痴呆的风险是未行 CABG 患者的 2 倍,提示 CABG 可能导致远期的痴呆风险。Gu 等^[30]开展了一项老年冠心病患者血运重建后认知功能变化的研究,在术前及术后 1 年通过 MoCA 对 211 例患者(201 例行 PCI,10 例行 CABG)的认知功能进行评估,35.1% 的冠心病患者术后 1 年的认知功能较术前显著下降,对患者术前的基线特征进行分析,显示有 48% 的患者在术前即存在认知功能障碍,患者术前存在认知功能障碍可能与术后认知功能下降相关。另外,Ryan 等^[31]也认为术前认知功能障碍的患者术后认知功能下降的风险会增加。

3.2 认知功能无变化

多项研究^[32-35]表明冠状动脉血运重建对于认知功能无影响。这些研究包含不同认知功能评估工具(MMSE 和 MoCA)以及不同冠状动脉血运重建方法(PCI 和 CABG),均得到较为一致的结果,即冠状动脉血运重建对认知功能无影响。

曹芬等^[32]应用 MMSE 对 154 例接受 PCI 的老年冠心病患者在治疗前后进行认知功能评估,结果显示 PCI 后 1、3、6 个月时的认知功能较治疗前无显著差异。Jurga 等^[33]应用 MoCA 评估 86 例行 PCI 的老年冠心病患者术前、术后第 4 天以及 1 个月的认知功能,结果显示治疗后第 4 天和 1 个月时认知功能水平与治疗前无统计学差异。在一项大样本的随机对照研究中,Lamy 等^[34]对 4 752 例行 CABG 的老年冠心病患者进行了术后 1 年的随访,使用 MoCA 等 3 种评估工具评估认知功能,发现术后与术前认知功能无显著差异。Sokolova 等^[35]对 196 例行 CABG 的老年冠心病患者进行术前以及术后 3、6、12、24 个月时的认知功能评估,结果显示术后 6 个月与术前认知功能无显著差异。

3.3 认知功能改善

相关研究^[36-38]显示冠状动脉血运重建有助于老年冠心病患者认知功能的改善。这些研究均为评价 CABG 对于认知功能的影响,在控制年龄、合并症和麻

醉方式等因素后,仍然显示 CABG 有助于改善老年冠心病患者的认知功能。

Smith 等^[36]对 27 例行 CABG 的老年冠心病患者进行了术后记忆功能和执行功能评估,并选择相同纳入及排除标准的冠心病对照组 27 例,结果显示 CABG 组患者术后 1 周的评估结果显著高于对照组。Blokzijl 等^[37]使用成套神经心理测试对 142 例行 CABG 的老年冠心病患者进行术后 6 个月的认知功能评估,有 67.2% 的患者在术后 6 个月时认知功能改善。Sauër 等^[38]对 184 例行 CABG 的老年冠心病患者进行了术前 1 d、术后 1 个月和术后 1 年的神经心理测试,结果表明术后 1 年时认知功能改善。

脑低灌注状态是认知功能障碍的重要病理生理学机制^[39],低灌注状态导致海马和额叶乙酰胆碱含量减少,也会导致脑白质病变,促进认知功能障碍的发生与发展。冠状动脉血运重建有助于改善脑低灌注状态,尤其是有助于改善大脑中动脉供血区域的低灌注状态^[36],其中包括与认知功能密切相关的额叶和海马等重要的脑功能区低灌注状态的改善,这些区域低灌注状态的改善有助于认知功能的改善^[40]。另一方面,低灌注状态导致的 β 淀粉样蛋白清除减少与认知功能障碍的进展密切相关,冠状动脉血运重建可改善与认知功能密切相关的脑功能区低灌注状态,增加 β 淀粉样蛋白清除,有助于认知功能的改善^[22]。

4 总结

冠心病作为认知功能障碍的独立危险因素,可通过多种机制导致认知功能障碍。冠状动脉血运重建作为冠心病的重要治疗手段,可对认知功能产生影响。一些研究显示冠状动脉血运重建后老年患者出现某些方面认知功能的降低,其余研究显示冠状动脉血运重建后老年患者认知功能的无变化或改善。目前有关冠状动脉血运重建后老年患者认知功能影响的研究多为非实验性研究^[41],需更多的实验性研究来证明冠状动脉血运重建对老年冠心病患者认知功能的影响。

对进行冠状动脉血运重建的老年冠心病患者,应重点关注认知功能情况,早期识别认知功能障碍并针对性地进行干预,有助于延缓认知功能下降,减少痴呆发生,提高生活质量,改善预后,促进健康老龄化,提高国民健康素养。

参考文献

[1] 施小明. 加强老年流行病学研究 科学指导老年健康防控[J]. 中华预防医学杂志,2021,55(1):1-3.
[2] 史路平,姚水洪,王薇. 中国老年人群轻度认知障碍患病率及发展趋势的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2022,25(1):109-114.

[3] Xu J, Wang J, Wimo A, et al. The economic burden of dementia in China, 1990-2030: implications for health policy [J]. *Bull World Health Organ*, 2017, 95(1):18-26.
[4] 郭起浩,周爱红. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三): 痴呆的认知和功能评估[J]. 中华医学杂志,2018,98(15):1125-1129.
[5] 郝亚楠,罗婷,吴安石. 神经心理学测试在评价术后认知功能障碍中的应用进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(5):463-467.
[6] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661-e671.
[7] 曹颖,喻国,王意君,等. 冠心病与老年认知功能障碍的相关性[J]. 武警医学,2020,31(8):669-671,675.
[8] 潘珍红,姚思宇,杨文琦,等. 冠心病患者认知功能障碍的影响因素分析[J]. 中国循证心血管医学杂志,2020,12(7):858-861,865.
[9] 刘丽,张铁梅,张巍. 冠心病与认知功能障碍的关系[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(1):74-77.
[10] Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force [J]. *JAMA*, 2020, 323(8):764-785.
[11] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1):81-92.
[12] 唐毅,吕佩源. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(七): 阿尔茨海默病的危险因素及其干预[J]. 中华医学杂志,2018,98(19):1461-1466.
[13] Yaffe K, Bahorik AL, Hoang TD, et al. Cardiovascular risk factors and accelerated cognitive decline in midlife: The CARDIA Study [J]. *Neurology*, 2020, 95(7):e839-e846.
[14] Deckers K, Schievink SHJ, Rodriguez 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.
[15] Xia C, Vonder M, Sidorenkov G, et al. The relationship of coronary artery calcium and clinical coronary artery disease with cognitive function: a systematic review and meta-analysis [J]. *Atheroscler Thromb*, 2020, 27(9):934-958.
[16] Burkauskas J, Lang P, Bunevičius A, et al. Cognitive function in patients with coronary artery disease: a literature review [J]. *Int Med Res*, 2018, 46(10):4019-4031.
[17] Shabir O, Berwick J, Francis SE. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis [J]. *BMC Neurosci*, 2018, 19(1):62.
[18] 沈鹏,张淑岩. 颈动脉粥样硬化与认知功能障碍关系的研究进展[J]. 卒中与神经疾病,2018,25(5):620-623.
[19] Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2020, 75(7):1359-1360.
[20] Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: an undefined, relevant entity [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 73:8-12.
[21] Stakos DA, Stamatelopoulos K, Bampatsias D, et al. The Alzheimer's disease amyloid-beta hypothesis in cardiovascular aging and disease: JACC focus seminar [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(8):952-967.
[22] Chen W, Jin F, Cao G, et al. ApoE4 may be a promising target for treatment of coronary heart disease and Alzheimer's disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(9):1038-1044.
[23] Bélanger JC, Bouchard V, le Blanc J, et al. Brain-derived neurotrophic factor mitigates the association between platelet dysfunction and cognitive impairment [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(7):e739045.
[24] Tublin JM, Adelstein JM, Del Monte F, et al. Getting to the heart of Alzheimer disease [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1):142-149.
[25] Lappalainen L, Rajamaki B, Tolppanen AM, et al. Coronary artery revascularizations and cognitive decline—A systematic review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 8(4):100960.

- [26] Willner AE, Rabiner CJ, Wisoff BG, et al. Analogical reasoning and postoperative outcome. Predictions for patients scheduled for open heart surgery [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1976, 33(2):255-259.
- [27] Fink HA, Hemmy LS, MacDonald R, et al. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(2):107-117.
- [28] Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 91,829 patients [J]. *Int Cardiol*, 2019, 289:43-49.
- [29] Kužma E, Airdrie J, Littlejohns TJ, et al. Coronary artery bypass graft surgery and dementia risk in the Cardiovascular Health Study [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2017, 31(2):120-127.
- [30] Gu SZ, Beska B, Chan D, et al. Cognitive decline in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome [J]. *Am Heart Assoc*, 2019, 8(4):e011218.
- [31] Ryan CT, Rosengart TK. Commentary: measure twice, cut once [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 33(1):82-83.
- [32] Cao F, Zhang B, Li X, et al. Effect of percutaneous coronary intervention and medical therapy on quality of life and cognitive function in patients with coronary heart disease [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(8):950-955.
- [33] 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.
- [34] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(13):1179-1188.
- [35] Sokolova NY, Golukhova EZ, Savelyeva EA, et al. The state of cognitive function in patients with stable coronary artery disease after coronary artery bypass grafting [J]. *Kardiologiia*, 2021, 61(9):40-46.
- [36] Smith PJ, Browndyke JN, Monge ZA, et al. Longitudinal changes in regional cerebral perfusion and cognition after cardiac operation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(1):112-118.
- [37] Blokzijl F, Keus F, Houterman S, et al. Does postoperative cognitive decline after coronary bypass affect quality of life? [J]. *Open Heart*, 2021, 8(1):e001569.
- [38] Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, et al. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(2):308-315.
- [39] 张勇, 史明, 刘鹏. 血管内治疗对认知功能影响的多重性 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(10):709-712.
- [40] 朱志华. 大脑中动脉血流动力学与脑小血管病及认知功能相关性研究 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2018.
- [41] 张薇, 许吉, 邓宏勇. 国际医学证据分级与推荐体系发展及现状 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(11):1373-1378.

收稿日期:2021-11-18

(上接第 224 页)

- [27] Dorn GW 2nd. Mitochondrial pruning by Nix and BNIP3: an essential function for cardiac-expressed death factors [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3(4):374-383.
- [28] Kubli DA, Zhang X, Lee Y, et al. Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2):915-926.
- [29] Qiao Y, Chen T, Yang H, et al. Small molecule modulators targeting protein kinase CK1 and CK2 [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 181:111581.
- [30] Zhou H, Zhu P, Wang J, et al. Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2 α -disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(6):1080-1093.
- [31] Guzmán Montesana G, Bóez AL, Lo Presti MS, et al. Functional and structural alterations of cardiac and skeletal muscle mitochondria in heart failure patients [J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(3):237-246.
- [32] Wang B, Nie J, Wu L, et al. AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(5):712-729.

收稿日期:2021-01-12