

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.021

综述

心房颤动合并衰弱的研究进展

王雅婧, 张晋豫, 何海龙综述 谢连娣审校



基金项目: 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号)

作者单位: 100029 北京, 北京中医药大学研究生院(王雅婧、何海龙); 北京中医药大学针灸推拿学院(张晋豫);

100078 北京, 北京中医药大学东方医院心血管内科(王雅婧、何海龙、谢连娣)

通信作者: 谢连娣, E-mail: xieliandi74@163.com

【摘要】 心房颤动与衰弱的发病率均会随着年龄的增加而增长,常同时发生。心房颤动合并衰弱的发病率报道不一,可能取决于评估衰弱的工具不同。二者关系密切,衰弱会加重心房颤动不良预后的风险,心房颤动亦会增加衰弱的可能性。衰弱会影响心房颤动的治疗方案,它可能会减少心房颤动的抗凝治疗,但有关衰弱对抗心律失常治疗及射频消融等手术治疗的影响证据较少。因此,临床对心房颤动制定个体化治疗方案时,推荐进行衰弱评估。文章就心房颤动合并衰弱的相关研究进展作一综述。

【关键词】 心房颤动;衰弱;预后;治疗

【中图分类号】 R541.7+5 **【文献标识码】** A

Progress in the study of atrial fibrillation combined with frailty Wang Yajing*, Zhang Jinyu, He Hailong, Xie Liandi. *Department of Cardiology, Oriental Hospital, Postgraduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Funding program: The Fifth Batch of the National Outstanding Clinical Talents Training Program in Traditional Chinese Medicine by the National Administration of Traditional Chinese Medicine (Guozhongyi Yao Renjiao Han [2022] No. 1)

Corresponding author: Xie Liandi, E-mail: xieliandi74@163.com

【Abstract】 The prevalence of both atrial fibrillation (AF) and debility increases with physiological age and often occurs simultaneously. The reported prevalence of AF combined with debility is variable and may depend on different tools used to assess debility. The two are closely related, with debility increasing the risk of poor prognosis in AF and AF increasing the likelihood of debility. Frailty has an impact on treatment options for AF, and it may reduce anticoagulation for AF, but there is less evidence about the impact of frailty on antiarrhythmic therapy and surgical treatments such as radiofrequency ablation. Therefore, debilitation assessment is recommended when developing an individualized treatment plan for AF in the clinic.

【Key words】 Atrial Fibrillation; Frailty; Prognosis; Treatment

心房颤动(atrial fibrillation, AF)简称房颤,是一种常见的持续性心律失常,发病率在全球逐年增加。结合2020年人口普查估计我国约有1 200万房颤患者,患病率约为15%^[1-2],给社会和医疗服务系统带来沉重的负担。房颤与多种不良结局的风险增加有关,如卒中风险增加2.4倍,认知障碍或痴呆风险增加1.5倍,心肌梗死风险增加1.5倍,死亡风险增加1.5~2.0倍等^[2]。衰弱的特点是多种共存状态,衰弱前和衰弱状态在心血管疾病和心律失常患者中越来越常见,因此欧洲心律协会(European Heart Rhythm Association, EHRA)强调治疗心律失常应当早期评估衰弱^[3]。文章对心房颤动合并衰弱的相关研究进展进行综述。

1 衰弱概述

1.1 衰弱的定义 Fried等^[4]将衰弱定义为多个生理系统功能

丧失,导致更容易受到不良压力和健康事件的影响,是一个有多种病因和加重因素的综合征,其特征是力量、耐力下降和生理功能下降,增加了个体残疾、多病及死亡的可能性。虽然衰弱被认为是一种老年综合征,与年龄相关^[5],但其致病机制不同于衰老。处于衰老状态的生理系统功能会降低,但存在一定的生理储备,而衰弱状态则是生理储备的进一步降低。因此,衰弱的发展涉及应激事件后能力的下降,即便是从应激状态恢复后,这种能力仍然低于基线水平^[6]。

1.2 衰弱的评估 现有的衰弱评估工具有30余种,各项工具的使用环境有所不同,基于国外目前执行的诊断标准,结合我国临床心血管病方面研究,当前适用的工具主要有以下几种:(1)弗里德衰弱表型(frailty phenotype, FP)。该工具被应用于多项流行病学研究,可预测死亡率等不良结果^[7],但包含了评

估患者不常用的测量值,如握力,且未涉及衰弱中的社会及心理部分。(2)衰弱指数(frailty index, FI)。该量表综合考虑了躯体、心理及社会对人体的影响。研究表明^[8],FI > 0.67 具有很强预测死亡的能力。FI 虽然覆盖较为全面,但评估时间较长。(3)临床衰弱量表(clinical frailty scale, CFS)。该量表基于临床主观判断将患者进行分级,目前 CFS 已被验证为住院老年患者不良结果的预测因子^[9]。(4)Tilburg 衰弱指标(Tilburg frailty indicator, TFI)。该量表为适用于社区老年人的自填问卷,其包含的躯体部分及社会部分对不良结局有良好的预测能力^[10]。(5)Edmonton 衰弱量表(Edmonton frail scale, EFS)。该量表适用于在医院环境下识别衰弱,目前被应用于识别特定人群的衰弱状况,经过改良后为急诊护理所应用^[11-12]。(6)FRAIL 量表(FRAIL)。该量表适用于老年衰弱筛查,它建立在 FP 和 FI 的基础上,简便易行,具备临床优势。一项荟萃分析发现^[8],FRAIL 量表确定的衰弱及衰弱前期与病死率具有明显相关性。

有学者认为 FP 应作为衰弱筛查工具,FI 可作为衰弱的全面评估工具。但是,FP 需要握力值,故不适用于心血管急重症;FI 评估条目较多,临床应用则具有一定限制。FRAIL 量表更好地解决了这一问题,研究证实其可预测心血管病的病死率^[8]。回顾近 5 年房颤的相关研究发现,评估衰弱使用的量表以 CFS 及 FRAIL 较为多见,《老年心血管疾病合并衰弱评估与管理中国专家共识》^[13]、《老年心房颤动诊治中国专家共识(2024)》^[14]均推荐 FRAIL 量表作为心血管病的衰弱评估工具。

目前发现衰弱与诸多客观指标相关,如肥胖、腰围、白介素 6、白介素 10、C 反应蛋白、白细胞、淋巴细胞、D-二聚体、纤维蛋白原及肌肉回声强度等^[15-17]。

2 房颤合并衰弱的相关研究

2.1 流行病学 目前衰弱合并房颤的患病率为 48% ~ 75%^[18],而房颤合并衰弱的发病率报道不一,范围为 4.4% ~ 75.4% 不等^[19],这可能与研究地区、种族及衰弱的评估工具不同有关。如 Nguyen 等^[20]及 Hilmer 等^[12]分别进行的前瞻性研究均使用 EFS 评估,衰弱率分别为 64% 及 52%;Rockwood 等^[21]通过使用 CFS 评估,衰弱率为 25%。一项荟萃分析发现^[19],房颤合并衰弱的平均发生率为 39%,且女性患者的衰弱程度明显高于男性。

2.2 房颤合并衰弱的机制 首先,二者存在共同的致病因素。研究证实心血管病的危险因素如高血压、糖尿病、吸烟、营养不良等均可增加房颤和衰弱的发生风险^[20,22]。其次,房颤增加衰弱风险。房颤会出现呼吸困难、体力差等心输出量下降的相关症状,进而限制生理储备并促进久坐的生活方式,故可导致肌少症^[18],而肌肉的减少与衰弱的发生关系密切^[3]。房颤易与多病共存,致多重用药,导致衰弱的发生^[23]。最后,衰弱导致的生物学变化可促使房颤的发生。衰弱与心脏结构和功能的变化相关^[24],如左心室壁厚度增加、左心室收缩、舒张功能降低、心肌纤维化形成,即使在统计分析中考虑了呼吸、泌尿、血液、代谢等系统损伤,但衰弱者心脏超声测量值异常的发生率仍然明显升高;衰弱与血管生理变化相关,如弗雷明汉心脏研究^[25],在评估颈动脉一股动脉脉搏波速度时报道了衰弱期间动脉僵硬度增加,此外衰弱与较高的二甲基精氨酸血液浓度有关^[26],

该指标与内皮功能障碍程度呈正相关;衰弱与炎症反应状态相关,即低度炎症反应在衰弱人群中更为常见^[27];以上变化均可能使心房出现异常传导及颤动。

2.3 房颤合并衰弱的影响因素 目前对于房颤合并衰弱影响因素的研究较少,横断面研究经过多因素分析发现,年龄、心力衰竭、平均心室率、左心房内径、N 末端脑钠肽前体、C 反应蛋白、同型半胱氨酸、住院时间等均为危险因素^[28-29]。目前的研究集中于老年群体,研究因素的选定多集中于一般资料,对于房颤的类型、治疗方案、手术类型等研究不足。

2.4 房颤合并衰弱的治疗

2.4.1 口服抗凝方案:多数研究表明^[30-32],衰弱会降低 AF 患者的口服抗凝药(oral anticoagulants, OAC)使用率。通过对 6 项研究进行荟萃分析的结果提示^[33],影响衰弱合并房颤患者开具 OAC 处方的因素主要包括血栓栓塞与出血风险、衰弱状态、管理环境、医生的专业知识及病历的完整性。衰弱本身不应该成为房颤患者停止使用 OAC 的理由,对于衰弱患者而言,OAC 的获益超过了绝对出血风险^[34]。一项前瞻性研究表明^[35],住院的老年衰弱合并房颤患者,不使用 OAC 组的缺血性卒中或出血的综合结局发生率较使用 OAC 组显著升高。因此,对于房颤合并衰弱患者使用 OAC 应当进行更详细的基线风险评估及更频繁的临床随访。

目前研究认为^[36],新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants, NOACs)可能比维生素 K 拮抗剂更适合衰弱患者,与华法林相比,直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)(阿哌沙班、达比加群、利伐沙班)的颅内出血风险明显降低^[37]。在衰弱合并房颤患者中,阿哌沙班相较于利伐沙班、达比加群、华法林而言,脑卒中、全身性栓塞、大出血及死亡的复合结局风险更低^[38],且其出血风险也相对较低。然而,若患者已经开始使用华法林,则应继续使用而非无理由改用 DOACs。最近一项多中心随机对照试验 FRAIL-AF 研究发现^[39],使用华法林的房颤合并衰弱患者被随机分为继续使用华法林和改用 DOACs 组,2 组的血栓栓塞发生率同样较低,但改用 DOACs 组 12 个月内出现严重或临床相关非重大出血并发症的可能性更高,对于不适合标准剂量者可以考虑使用低剂量 OAC,如日本一项研究发现^[40],每日 1 次 15 mg 的艾多沙班在预防脑卒中、全身性栓塞方面依旧优于安慰剂组。因此,对于房颤合并衰弱患者应尽可能执行抗凝方案,推荐使用 NOACs,其中阿哌沙班的安全性似乎更高,可根据实际情况调整用量。

2.4.2 左心耳封堵术:2023 年美国房颤指南认为^[2],对于卒中中至高风险且口服抗凝药物有不可逆禁忌证的患者,应当推荐左心耳封堵术^[22]。然而,经过最新的医疗保险数据库分析发现^[41],经过左心耳封堵术的患者近一半被认为处于中至高度衰弱状态。因此,EHRA 提出在左心耳封堵术之前对患者进行正式的衰弱评估可以预示治疗结果并确定需要纠正的风险因素^[3]。未来需要大样本的前瞻性研究,以系统地评估衰弱患者接受左心耳封堵术后的获益情况。

2.4.3 心室率与节律控制:房颤治疗通常包括心率控制,即将心室率降低至正常生理水平,避免了抗心律失常药物(antiarrhythmic drugs, AAD)的潜在毒性,电复律、射频消融带来的不

适及房颤的复发;节律控制,指恢复和长期维持窦性心律。由于心肺储备有限,快速心室率带来的头晕、体力不耐受、晕厥及血流动力学受损等症状对衰弱患者的影响可能更严重,然而衰弱是否对 2 种治疗方案有所影响目前仍未可知。一项针对 ≥ 65 岁房颤患者的前瞻性研究发现^[20],52.6% 的患者接受了心率控制药物,11.8% 的患者接受了节律控制药物,13.5% 的患者同时接受了 2 种药物,22.1% 的患者未服用任何药物,4 组间衰弱状态没有差异。对 86 926 例老年房颤患者(平均年龄 75 岁)进行的 5 项观察性研究的荟萃分析显示^[42],心率控制与节律控制之间的全因死亡率没有显著差异。目前心率控制药物主要包括 3 类:非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(nondihydropyridine calcium channel blockers, NDHP-CCB)、 β 受体阻滞剂(β -receptor blockers, β -RB)及地高辛。而 NDHP-CCB 和 β -RB 可能会引起低血压,导致衰弱者跌倒或其他合并症。地高辛在房颤中的作用始终存在争议,如一项针对不同年龄房颤患者的荟萃分析表明^[43],地高辛与死亡率的增高显著相关,但其仍为 2023 年美国 AF 指南所推荐^[2]。

2.4.4 房室结消融及起搏器置入:对于衰弱的老年人,AAD 的选择更具有挑战性。EHRA 的专家共识指出对于多病、多重用药、复极储备减少和致心律失常风险高的衰弱患者而言,AAD 的选择通常仅限于胺碘酮^[3]。美国指南支持在不耐受或禁忌使用 AAD 的情况下对有症状的房颤患者进行导管消融^[2]。韩国一项针对 ≥ 75 岁 AF 患者的回顾性队列研究发现^[44],非衰弱患者导管消融术后的死亡、因心力衰竭入院、血栓栓塞或心脏骤停等复合结局发生率低于衰弱患者。有研究提出^[18],对于衰弱的老年人,若控制心室率失败并且无法维持窦性心律者,可进行房室结消融及起搏器置入或心脏再同步治疗。因此,当前证据仅表明导管消融对于非衰弱群体有获益。未来应当开展更多导管消融手术、起搏器置入、心脏再同步化治疗在房颤合并衰弱患者中的研究,以便指导这一高危人群的实践。

2.5 房颤合并衰弱的管理 有循证医学研究针对房颤合并衰弱人群提出 ABC 管理模式,A 即抗凝/避免卒中:除卒中低风险患者外,其余患者均应接受抗凝治疗,以预防脑卒中的发生;B 即症状管理:采用以患者为中心、以症状为导向的临床决策来控制心率或节律,以更好地管理症状;C 即心血管危险因素和合并症的管理:管理合并症/危险因素,包括高血压、糖尿病、心力衰竭、心肌缺血、睡眠呼吸暂停等疾病的管理;改善生活方式,包括减肥、规律运动、减少饮酒或使用兴奋剂、预防心理疾病等^[13]。

2.6 房颤合并衰弱的预后 衰弱是心血管病病死率的有效预测因素^[45]。Madhavan 等^[30]研究发现房颤合并衰弱的患者更容易出现持续性或永久性房颤,持续性房颤可能会增加血栓风险,临床常用 CHA2DS2-VASc 评分评估卒中风险。有研究表明^[30-31, 33],合并衰弱的房颤患者的 CHA2DS2-VASc 平均评分高于非衰弱者,这可能也与衰弱者的炎症因子水平较高及抗凝剂使用率低有关^[18]。尽管如此,衰弱对于房颤出血风险的影响仍存在争议。美国指南不推荐特定的出血风险评分^[2],但欧洲指南建议使用 HAS-BLED 评估出血风险^[46]。该指南强调,高出血风险评分不应阻止 OAC 的使用。一项研究提示合并衰弱的房颤患者 HAS-BLED 评分更高^[31];但也有报道认为无论是否合并

衰弱的房颤患者基线出血风险和 OAC 后的出血风险没有明显差异^[30]。衰弱是否是房颤的诱因以及衰弱对房颤出血风险的影响尚不清楚。

3 小结与展望

我国专家认为对于老年房颤患者,应当常规进行衰弱评估,尽早识别和干预可以延缓或逆转老年心血管病的衰弱进程,对于改善预后具有重要意义。房颤合并衰弱患者可能具有更高的出血和血栓风险,临床需针对此类患者进行详细评估。EHRA 指出无论是否合并衰弱,脑卒中高危患者均应行抗凝治疗,故应对使用抗凝药物的衰弱患者进行频繁且定期的随访,监测效果并重新评估风险。大多数衰弱患者首选治疗方案可能为药物控制心率,不过还需考虑每种方案的潜在风险及患者意愿,导管消融等手术对于衰弱的影响尚未可知。临床制定房颤患者个体化治疗方案时,需要谨慎评估衰弱。未来可开展大样本、多种评估衰弱工具的房颤相关研究,以进一步确定适合我国的评价工具;进行关于房颤不同治疗方案对于衰弱影响的前瞻性研究,以探究更适合这一高危人群的诊疗选择;探索不同干预方式对于房颤合并衰弱的疗效研究,以便未来能制定出延缓衰弱进程、预防衰弱状态的干预方案;同时,可以利用大量医疗数据,通过机器学习算法,构建模型预测房颤患者的衰弱风险,以便为临床治疗房颤、判断衰弱提供更快捷、准确的方法;实时监控患者数据,识别潜在衰弱迹象,给予警示及个性化建议,防止病情恶化;通过远程监测系统,便于随访及健康管理。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会.心房颤动诊断和治疗中国指南[J].中华心血管病杂志,2023,51(6):572-618. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20230416-00221.
- [2] José AJ, Mina KC, Anastasia LA, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation: An Official Journal of the American Heart Association, 2024, 149(1):e1-156. DOI:10.1161/CIR.0000000000001193.
- [3] Savelieva I, Fumagalli S, Kenny RA, et al. EHRA expert consensus document on the management of arrhythmias in frailty syndrome, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) [J]. Europace, 2023, 25(4): 1249-1276. DOI: 10.1093/europace/eaac123.
- [4] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3): M146-M156. DOI:10.1093/gerona/56.3.m146.
- [5] Ma L, Chhetri JK, Chan P. Frailty in China: From research to practice[J]. J Nutr Health Aging, 2021, 25(4): 479-483. DOI: 10.1007/s12603-021-1593-7.
- [6] Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management[J]. The Journal of Nutrition Health and Aging, 2019, 23(9):771-787. DOI:10.1007/s12603-019-1273-z.
- [7] Fries JF. Trajectories of disability in the last year of life[J]. N Engl J Med, 2010, 13(362): 1173-1180. DOI:10.1056/NEJMoa0909087.

- [8] 汤雯, 孙颖, 李虹伟. 衰弱评估工具在心血管疾病中的应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(2): 213-215. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.02.028.
- [9] Basic D, Shanley C. Frailty in an older inpatient population using the clinical frailty scale to predict patient outcomes[J]. J Aging Health, 2016, 27(4): 670-685. DOI: 10.1177/0898264314558202.
- [10] Gobbens RJ, van Assen MA, Luijckx KG, et al. Testing an integral conceptual model of frailty[J]. J Adv Nurs, 2012, 68(9): 2047-2060. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05896.x.
- [11] Partridge JSL, Fuller M, Harari D, et al. Frailty and poor functional status are common in arterial vascular surgical patients and affect postoperative outcomes[J]. International Journal of Surgery, 2015, 18: 57-63. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.04.037.
- [12] Hilmer SN, Perera V, Mitchell S, et al. The assessment of frailty in older people in acute care[J]. Australas J Ageing, 2009, 28(4): 182-188. DOI: 10.1111/j.1741-6612.2009.00367.x.
- [13] 盛莉, 王晓娜, 肖文凯, 等. 老年心血管疾病合并衰弱评估与管理中国专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(7): 481-491. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.100.
- [14] 中华医学会老年医学分会心血管学组, 中国老年保健医学研究会老年心血管病分会. 老年心房颤动诊治中国专家共识(2024)[J]. 中华心律失常学杂志, 2024, 28(2): 103-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn113859-20240130-00012.
- [15] Song X, Zhang W, Hallensleben C, et al. Associations between obesity and multidimensional frailty in older chinese people with hypertension[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 811-820. DOI: 10.2147/CIA.S234815.
- [16] Zhang L, Zeng X, He F, et al. Inflammatory biomarkers of frailty: A review[J]. Exp Gerontol, 2023, 179: 112253. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112253.
- [17] 范兴满, 李妍妍, 王猛, 等. 心血管疾病合并衰弱的相关研究[J]. 医学信息, 2024, 37(1): 184-188. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.034.
- [18] Rosas DA, Troy AL, Kaplinskiy V, et al. Assessment and management of atrial fibrillation in older adults with frailty[J]. Geriatrics (Basel), 2024, 9(2): 50. DOI: 10.3390/geriatrics9020050.
- [19] Villani ER, Tummolo AM, Palmer K, et al. Frailty and atrial fibrillation: A systematic review[J]. Eur J Intern Med, 2018, 56: 33-38. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.04.018.
- [20] Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. Atrial fibrillation in older inpatients: Are there any differences in clinical characteristics and pharmacological treatment between the frail and the non-frail[J]. Intern Med J, 2016, 46(1): 86-95. DOI: 10.1111/imj.12912.
- [21] Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people[J]. CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 2005, 173(5): 489-495. DOI: 10.1503/cmaj.050051.
- [22] Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: What are the mechanistic links[J]. Clin Chem, 2019, 65(1): 80-86. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287318.
- [23] Urugami Y, Takikawa K, Kareki H, et al. Effect of number of medications and use of potentially inappropriate medications on frailty among early-stage older outpatients[J]. J Pharm Health Care Sci, 2021, 7(1): 15. DOI: 10.1186/s40780-021-00195-x.
- [24] Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults[J]. JAMA, 2007, 297(16): 1772-1774. DOI: 10.1001/jama.297.16.1772-b.
- [25] Orkaby AR, Lunetta KL, Sun FJ, et al. Cross-sectional association of frailty and arterial stiffness in community-dwelling older adults; The Framingham Heart Study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, 74(3): 373-379. DOI: 10.1093/gerona/gly134.
- [26] Alonso-Bouzon C, Carcaillon L, García-García FJ, et al. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging[J]. Age (Dordr), 2014, 36(1): 495-505. DOI: 10.1007/s11357-013-9576-1.
- [27] Walker KA, Walston J, Gottesman RF, et al. Midlife systemic inflammation is associated with frailty in later life: The ARIC Study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, 74(3): 343-349. DOI: 10.1093/gerona/gly045.
- [28] 李浩虹. 老年房颤患者不同衰弱状态的心电活动、超声指数及 NT-proBNP 的临床研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.
- [29] 薛伟, 黄鹏. 住院老年心房颤动患者发生衰弱的影响因素及对短期预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(7): 700-703. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.07.008.
- [30] Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2019, 211: 77-89. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.01.005.
- [31] Calleja MAR, Miquélez AA, Díez-Manglano J, et al. Sarcopenia, frailty, cognitive impairment and mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Revista Clínica Española (English Edition), 2019, 219(8): 424-432. DOI: 10.1016/j.rce.2019.04.001.
- [32] Franchi C, Antoniazzi S, Proietti M, et al. Appropriateness of oral anticoagulant therapy prescription and its associated factors in hospitalized older people with atrial fibrillation running title: OAC prescription appropriateness[J]. 2019, 84(9): 2010-2019. DOI: 10.1111/bcp.13631.
- [33] Wilkinson C, Todd O, Clegg A, et al. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: A systematic review and meta-analysis[J]. Age Ageing, 2019, 48(2): 196-203. DOI: 10.1093/ageing/afy180.
- [34] Tamura MK, Covinsky KE, Chertow GM. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1539-1547. DOI: 10.1016/j.rce.2019.04.001.
- [35] Niklas E, Thomas K, Sara SD, et al. Hospitalized frail elderly patients-atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes[J]. Clinical Interventions in Aging, 2018, 13: 749-756. DOI: 10.2147/CIA.S159373.
- [36] Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight: An analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial[J]. Thrombosis and Haemostasis: Journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2021, 121(2): 140-149. DOI: 10.1055/s-0040-1716540.
- [37] Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran and rivaroxaban versus warfarin in obese patients with nonvalvular atrial fibrillation: Aristophanes subgroup analysis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2019, 73(9): 435. DOI: 10.1016/S0735-1097(19)31043-5. (下转 252 页)

- [20] Li H, Liu Y, Lin LT, et al. Acupuncture reversed hippocampal mitochondrial dysfunction in vascular dementia rats [J]. *Neurochemistry International*, 2016, 92: 35-42. DOI: 10. 1016/j. neuint. 2015. 12. 001.
- [21] He F. Influences of electro-acupuncture at related Jing-well Points in rats with vascular dementia [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 32 (2): 238-242. DOI: 10. 1016/S0254-6272 (13) 60018-7.
- [22] 李杰, 王强, 王渊, 等. 嗅三针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区损伤及 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路关键蛋白的影响 [J]. *陕西中医*, 2023, 44 (11): 1509-1513. DOI: 10. 3969/ji. ssn. 1000-7369. 2023. 11. 003.
- [23] 陈可爱, 俞萍, 陈捷, 等. 电针长强穴对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区细胞凋亡的影响 [J]. *康复学报*, 2016, 26 (5): 33-36. DOI: 10. 3724/SPJ. 1329. 2016. 05033.
- [24] 田文静, 黄琳娜, 王瑞辉, 等. 方氏头针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区星形胶质细胞凋亡的影响 [J]. *针刺研究*, 2015, 40 (1): 6-12. DOI: 10. 13702/j. 1000-0607. 2015. 01. 002.
- [25] Zhu W, Wang XR, Du SQ, et al. Anti-oxidative and anti-apoptotic effects of acupuncture; Role of thioredoxin-1 in the hippocampus of vascular dementia rats [J]. *Neuroscience*, 2018, 379: 281-291.
- [26] 刘静. 探讨运动针刺干预激活 PI3K-AKT 信号通路对 VaD 神经元保护及 Caspase-3 表达影响的研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [27] 郭菲, 张素钊, 陈世雨, 等. 电针对血管性痴呆大鼠海马区 c-Jun 氨基末端激酶信号通路的影响 [J]. *针刺研究*, 2020, 45 (1): 21-26. DOI: 10. 13702/j. 1000-0607. 190512.
- [28] 王婧吉, 瞿艳, 王娟, 等. 电针“百会”“神庭”对血管性痴呆大鼠学习记忆能力和海马突触结构与相关蛋白表达水平的影响 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2022, 41 (3): 51-56. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-7246. 2022. 03. 012.
- [29] 魏宇唯, 谢高宇, 唐中生, 等. 电针“智三针”对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马 CA1 区突触相关蛋白表达的影响 [J]. *中医药导报*, 2021, 27 (2): 19-23. DOI: 10. 13862/j. cnki. cn43-1446/r. 2021. 02. 005
- [30] 于国强, 孙婧妍, 关莹, 等. 经颅重复针刺对血管性痴呆模型大鼠认知功能及海马突触超微结构的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2024, 43 (1): 89-95. DOI: 10. 13460/j. issn. 1005-0957. 2024. 01. 0089.
- [31] 李慧, 王雪蕊, 杨静雯, 等. 针刺对血管性痴呆大鼠海马突触传递相关信号分子的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23 (7): 77-81. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-5304. 2016. 07. 020.
- [32] 王洋岗, 周春燕, 任惠明, 等. 电针配合加味补阳还五汤对血管性痴呆患者记忆行为学、血清 BDNF、VEGF 及神经元凋亡相关分子表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40 (5): 81-85. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2022. 05. 020.
- [33] Gocmez S, Sahin TD, Yazir Y, et al. Resveratrol improves cognitive performance and endothelial function by increasing BDNF expression and preventing oxidative stress during experimental vascular dementia in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biological Psychiatry*, 2018, 83 (9): S144. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2018. 02. 376.
- [34] 梁慧英, 廖琳, 游国清, 等. 电针对血管性痴呆大鼠记忆力及海马 BDNF、PSD-95 蛋白表达的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34 (8): 902-907.
- [35] Ding HM, Kan S, Wang XL, et al. Cryptotanshinone against vascular dementia through inhibition of A β aggregation and inflammatory responses in cerebrovascular endothelial cells [J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2022, 15 (12): 104328. DOI: 10. 1016/j. arabjc. 2022. 104328.
- [36] 冯德琳, 刘玉驰, 刘晨, 等. 电针干预血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 AVP、AB 1-40 蛋白表达的研究 [J]. *针灸临床杂志*, 2015, 31 (6): 59-64.
- [37] 蒋灵鸽, 张华伟, 张拯, 等. 双强度、频度电针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 β 淀粉样蛋白 1-40、精氨酸加压素及学习记忆的影响 [J]. *针刺研究*, 2017, 42 (1): 20-25. DOI: 10. 13702/j. 1000-0607. 2017. 01. 004.

(收稿日期:2024-08-09)

(上接 242 页)

- [38] Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and clinical outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in older adults with atrial fibrillation: A Cohort Study [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2021, 174 (9): 1214-1223. DOI: 10. 7326/M20-7141.
- [39] Joosten LPT, Doorn SV, Hoes AW, et al. Safety of switching from vitamin K antagonist to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail elderly with atrial fibrillation: Rationale and design of the FRAIL-AF randomized controlled trial [J]. *BMJ Publishing Group*, 2019, 9 (12): e032488. DOI: 10. 1136/bmjopen-2019-032488.
- [40] Link M. Low-dose edoxaban effective in elderly patients with atrial fibrillation [J]. *NEJM Journal Watch*, 2020. DOI: 10. 1056/NEJM-JW. NA52339.
- [41] Wang A, Ferro EG, Song Y, et al. Frailty in patients undergoing percutaneous left atrial appendage closure [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19 (5): 814-821. DOI: 10. 1016/j. hrthm. 2022. 01. 007.
- [42] Depoorter L, Sels L, Deschodt M, et al. Clinical outcomes of rate vs rhythm control for atrial fibrillation in older people: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Drugs Aging*, 2020, 37 (1): 19-26. DOI: 10. 1007/s40266-019-00722-4.
- [43] Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-Analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: An update [J]. *American Journal of Cardiology*, 2019, 123 (1): 69-74. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2018. 09. 036.
- [44] Yang PS, Sung JH, Kim D, et al. Frailty and the effect of catheter ablation in the elderly population with atrial fibrillation-A Real-World Analysis [J]. *Japanese Circulation Society*, 2021, 85 (8): 1305-1313. DOI: 10. 1253/circj. CJ-20-1062.
- [45] Ko D, Bostrom JA, Qazi S, et al. Frailty and cardiovascular mortality: A narrative review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25 (4): 249-259. DOI: 10. 1007/s11886-023-01847-0.
- [46] Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for 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 [J]. *European Heart Journal: The Journal of the European Society of Cardiology*, 2021, 42 (5): 373-498. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehaa612.

(收稿日期:2024-06-20)