

· 综述 ·

心力衰竭相关认知障碍的研究进展

王钰¹, 林璐², 金江丽³, 杨梦溪¹, 任景怡^{1*}

(中日友好医院:¹ 心血管内科,³ 神经内科, 北京 100029;² 哈佛医学院贝斯以色列执事医院神经内科, 波士顿 02215)

【摘要】 心力衰竭(HF)是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血功能受损的一组复杂的临床综合征,可通过不同机制影响到包括大脑在内的多种器官功能。近年来,在HF疾病的研究中“心-脑双向交互作用”逐渐受到重视,其中HF相关的认知障碍(CI)得到临床极大关注。尽管已有研究提示HF患者合并CI可明显增加再入院及死亡的风险,但在现有的临床实践中,并不常规对HF患者进行CI筛查,易出现漏诊,从而影响患者预后。因此,本文对近期HF相关CI病理生理机制的临床研究及筛选方法、治疗等方面的新进展进行综述,以期提高临床工作者对该问题的认识。

【关键词】 心力衰竭;认知障碍;病理生理机制;认知功能筛查方法;治疗

【中图分类号】 R5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.109

New advances in cognitive impairment associated with heart failure

WANG Yu¹, LIN Lu², JIN Jiang-Li³, YANG Meng-Xi¹, REN Jing-Yi^{1*}

(¹Department of Cardiology, ³Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ²Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston 02215, USA)

【Abstract】 Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill or eject blood and affects the function of multiple organs, including the brain, through diverse and complex mechanisms. In recent years, increasing emphasis have been put on bi-directional feedback interactions between the heart and the brain in the research of HF-associated diseases, and HF-related cognitive impairment (CI) has received great clinical attention. Although several studies have suggested that HF patients complicated with CI is associated with prolonged in-hospital stay and increased mortality, screening for CI in HF patients is not conducted routinely in the current practice, which contributes to misdiagnoses and thus affects the prognosis of patients. Therefore, this articles reviews the recent progress in pathophysiological mechanisms, clinical research, screening tools, and treatments of HF-related CI, which may warrant special attention in HF practice.

【Key words】 heart failure; cognitive impairment; pathophysiological mechanism; cognitive screening test; therapy

This work was supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (81770359) and Central Health Research Project (W2017BJ30).

Corresponding author: REN Jing-Yi, E-mail: renjingyi1213@163.com

全球老龄化进程使心力衰竭(heart failure, HF)逐渐成为严重危害老年人群健康的主要的慢性疾病之一,也成为导致老年人死亡的重要原因。根据《中国心血管病报告 2018》,我国人群慢性 HF 患病率为 0.9%,预估实际患病人数可能达到 800 万~1 000 万左右^[1]。作为一种复杂的临床综合征, HF 可通过不同机制影响到包括大脑在内的多器官功能,可导致中枢神经系统出现脑卒中、认知障碍(cognitive impairment, CI)、焦虑抑郁、中枢睡眠呼吸暂停等多种疾病。其中 CI 在 HF 患者中的发病率

为 25%~75%^[2],如早期发现并干预有可能被逆转。但在现有的临床 HF 治疗过程中,并不常规对 CI 进行筛查,导致 HF 合并 CI 极易被忽略。并且一旦认知功能受损,一方面患者遵循治疗方案、保持预定目标及执行能力会下降;另一方面医护人员对 HF 症状恶化的识别也会受到影响,从而导致患者再入院率和死亡率显著增加。因此, HF 合并 CI 成为近年来关注的热点,2018 年 *European Journal of Heart Failure* 杂志还专门针对相关问题发表了“心力衰竭-脑交互作用共识”^[3]。本文将对 HF 相关 CI 的病

收稿日期: 2019-07-14; 接受日期: 2019-12-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81770359); 中央保健科研课题(W2017BJ30)

通信作者: 任景怡, E-mail: renjingyi1213@163.com

理生理学机制、临床表现和筛查方法、以及相关治疗在近年来的研究进展进行综述。

1 HF 相关 CI 的病理生理学机制

HF 引起 CI 的机制尚不十分明确,现有的证据提示 HF 患者出现 CI 可能与脑血流灌注改变、缺氧、炎症反应、神经-内分泌轴功能调节及营养素缺乏等机制相关。

1.1 脑血流灌注改变

收缩压降低在 HF 患者中常见,并被认为是 CI 的独立预测因子^[4]。当平均动脉压低于基线 80% 或低于 60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时,脑血流灌注也随之减少^[5]。导致 CI 的可能机制包括以下方面。首先,脑血流灌注不足可引起脑自我调节障碍,造成局部缺血及血管活性因子的释放增加,可导致 CI 的发生^[6]。其次,脑血流灌注不足可促使蛋白质发生错误折叠并影响部分蛋白质的清除。目前,与 CI 相关的 β -淀粉样蛋白研究较多,低灌注状态使得 ATP 产生减少,造成蛋白质加工、裂解或氧化异常,从而激活 β -淀粉样前体蛋白水解酶-1 (β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme-1, BACE-1), 使得 β -淀粉样蛋白产生增多;同时下调 β -淀粉样前体蛋白水解酶-2 (β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme-2, BACE-2), 导致 β -淀粉样前体蛋白降解减少^[6]。

1.2 低氧

低氧造成血脑屏障的破坏可能导致 HF 患者出现 CI^[7]。一方面低氧将诱导低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 的释放,增加血管内皮因子-1 (vascular endothelial growth factor-1, VEGF-1) 的表达,从而使血脑屏障的通透性增加^[8,9]。另一方面低氧会导致外周体液环境的改变,从而影响水通道蛋白-4 (aquaporin 4, AQP4) 的功能,导致星形胶质细胞及小胶质细胞的肿胀,也可引起血脑屏障通透性增加^[10]。上述原因所致的血脑屏障通透性改变使得体液、离子及蛋白从血液进入神经元,并引起免疫细胞的浸润,进一步引发脑水肿、氧化损伤及神经元功能障碍,最终导致 HF 患者出现 CI^[11]。

1.3 炎症反应

大量研究显示炎症对 HF 相关 CI 的发生发展至关重要。在 NYHA II ~ III 级的 HF 患者中血浆炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的水平升高与 CI 相关^[12]。其机制可能与白细胞介素-1 β

(interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、CRP、白细胞介素-17A (interleukin-17, IL-17) 等炎症因子通过改变突触可塑性和神经发生来调节认知,并直接抑制参与学习和记忆的神经递质级联反应^[13,14]。另外,小胶质细胞作为中枢神经系统的巨噬细胞其表型可能在 HF 患者中发生改变,从而降低了 β -淀粉样蛋白的清除,最终导致 CI 的发生^[15]。

1.4 神经-内分泌轴功能调节

神经内分泌系统的持续激活与 HF 的进展密切相关,并且可能在 HF、认知和脑结构损伤中起重要作用,其中下丘脑-垂体-肾上腺轴起主导作用。下丘脑-垂体-肾上腺轴可被包括炎症因子在内的多种机制激活,产生的糖皮质激素可以通过调节大脑的神经元代谢、生理功能和基因表达,对海马区短期记忆功能产生重要影响^[16]。

1.5 营养素缺乏

硫胺素是一种水溶性 B 族复合维生素,在机体内可被转化为辅酶参与能量、脂类及核酸代谢等生理过程。在 HF 人群中,因营养素吸收障碍或利尿剂的使用常造成硫胺素缺乏。在动物实验中,大鼠硫胺素的缺乏可造成脑萎缩和白质改变,并影响其学习能力^[17]。在可导致 CI 的 Wernicke-Korsakoff 综合征的人群中,硫胺素缺乏是该疾病的重要病因。在硫胺素缺乏患者的尸检中可发现在乳头状体和海马体等与记忆功能相关的区域表现出点状出血、坏死和软化、神经细胞轴索或髓鞘脱失等组织学改变^[18]。

2 HF 相关 CI 的临床表现及筛查方法

2.1 临床表现

HF 相关 CI 可主要分为谵妄、痴呆及轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI), 可通过多种功能性量表早期识别^[19]。谵妄常发生于急性 HF 患者,表现为意识障碍伴注意力不集中、思维混乱不连贯及感知功能异常。痴呆及 MCI 常见于慢性 HF。痴呆是一种以获得性认知功能损害为核心,并导致患者日常生活能力、学习能力和社会交往能力明显减退的综合征。MCI 是指记忆力或其他认知功能进行性减退,但不影响日常生活能力,且未达到痴呆的诊断标准,在临床诊疗活动中较痴呆更易被忽视。

2.2 常用筛查方法

多种筛查与诊断量表可用于临床评估 CI,因选择的切点不同,其灵敏度及特异度不同(表 1)。用

于评估急性 CI 或谵妄的方法主要为意识模糊评估法 (confusion assessment method, CAM); 用于评估 MCI 或痴呆的量表主要包括简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA)、圣路易大学精神状态测验 (Saint Louis University mental status, SLUMS)、快速认知量表 (rapid cognitive screen, RCS) 及剑桥认知量表 (Cambridge cognitive examination, CAMCOG)。已有初步研究显示, 对于 HF 患者, 应用筛查量表识别 CI 比临床医师单纯通过症状的识别更为准确, 且对于那些伴有 CI 的患者, 如能被准确识别并进行相应干预, 6 个月的再入院率及死亡率均可明显下降^[20]。CI 患者应尽可能长期随访, 随访内容包括评估患者的痴呆严重程度、治疗的有效性、对治疗的依从性、照料者负担及情绪评价。随访周期可根据诊断、病情、病程作相应调整, MCI 患者随访周期可为半年至 1 年^[21]。

表 1 常见认知筛查及诊断工具及其特性

Table 1 Screening instruments used commonly in clinical practice to diagnose cognitive impairment

Type of CI	Screening instrument	Cutoff score	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Reference
Delirium	CAM	3/3	94~100	90~95	[19]
MCI	MMSE	≤24	18	100	[22]
	MoCA	≤25	90	87	[22]
	CAMCOG	≤96	64	88	[23]
	RCS	≤7	87	70	[24]
	SLUMS	≤25	81	68	[25]
Dementia	MMSE	≤24	87	82	[22]
	MoCA	≤26	92	85	[22]
	CAMCOG	≤93	100	90	[23]
	RCS	≤7	87	70	[24]
	SLUMS	≤21.5	98	100	[25]

CI: cognitive impairment; MCI: mild cognitive impairment; CAM: Confusion Assessment Method; MMSE: mini-mental state examination; MoCA: Montreal cognitive assessment; CAMCOG: Cambridge cognitive examination; RCS: rapid cognitive screen; SLUMS: Saint Louis University mental status.

3 HF 相关 CI 的检测技术

3.1 结构影像学检测技术

3.1.1 磁共振成像 白质高信号 (white matter hyperintensities, WMH) 增加是 HF 相关 CI 较为特异性的改变。Beer 等^[26] 在一项比较 HF 患者和健康对照者的研究中发现, 认知评分与 WMH 之间存在较强的负相关关系。WMH 在病理学上表现为髓鞘苍白, 髓鞘及轴突丧失及轻度胶质增生^[27]。WMH

可导致认知下降, 并增加抑郁、焦虑、脑血管事件、痴呆及死亡的风险^[28]。这些病变通常出现在小血管疾病, 被认为是慢性脑低灌注导致血脑屏障破坏, 随后血浆渗入白质产生的结果^[27]。为进一步明确灰质是否也发生变化, Almeida 等^[29] 设计的一项研究比较了慢性 HF 患者和健康对照者的脑灰质减少和情绪变化, 发现 HF 患者的抑郁和焦虑发生率较健康对照者更高, 且灰质丢失多发生在与情绪调节相关的部位, 如左右侧丘脑、左侧尾状核、左右侧的后扣带回、左右侧海马旁回、左上颞中回和右下顶叶等部位。此外, 还有研究显示 50% 的慢性 HF 患者中存在皮质脑萎缩, 较对照组 (5%) 的发生率显著增加^[6]。

3.1.2 单光子计算机断层扫描 单光子计算机断层扫描 (single photon emission computed tomography, SPECT) 是一种探测放射性核素在体内分布的显像技术, 临床应用广泛, 对判断各类疾病的早期代谢障碍有重要价值。Alves 等^[30] 通过使用 SPECT 检查发现, HF 患者的局部脑血流低灌注区域和 CI 患者的正电子发射断层扫描中观察到的葡萄糖代谢降低区域相似, 这些患者脑组织中也存在与之对应的淀粉样蛋白沉积区域。

3.1.3 扩散加权成像 扩散加权成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 可检测脑白质纤维内水分子扩散的各向异性 and 扩散程度, 通过后处理技术可清楚显示颅内白质纤维束走形的方向和分布, 以此评价纤维束的完整性。Kumar 等^[31] 对 16 例 HF 患者及 26 例对照者进行 DTI 检查发现, HF 患者的轴向和径向扩散明显增加, 研究结果提示轴突完整性丧失及髓磷脂损伤, 且主要存在于重要的自主、镇痛、情感和认知区域。

3.2 血流影像学检测技术

3.2.1 经颅多普勒血管超声检查 多项研究显示, HF 伴 CI 患者可观察到脑部血流信号减少, 高度提示脑组织灌注不足, 而脑灌注不足是 HF 患者发生 CI 最为重要的病理生理学基础^[32]。

3.2.2 动脉自旋标记脑灌注 MRI 动脉自旋标记 (arterial spin labeling, ASL) 是利用血液中水分子作为内源性、可自由扩散示踪剂进行脑灌注成像的 MRI 技术。Roy 等^[33] 使用 ASL 脑灌注 MRI 对 19 例 HF 患者进行脑血流评估发现, 与对照者相比, HF 患者中, 脑血流低灌注可出现在多个控制自主、认知和情绪功能的区域, 包括前额、顶叶和枕叶皮质、胼胝体、颞部、丘脑、海马、杏仁核和小脑等部位。

4 HF 相关 CI 的药物治疗

改善并维持心脏功能应作为 HF 相关 CI 治疗的首要措施,可以对大脑功能产生积极影响。HF 相关 CI 的治疗主要包括两个方面,一方面 HF 指南推荐的药物治疗可能改善或加重 CI 的进展;另一方面针对 CI 的药物治疗也可能出现心血管副作用,从而对 HF 的治疗产生影响。

4.1 HF 治疗药物对认知影响

对于 HF 患者,国内外指南均推荐给予血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs)治疗,以降低 HF 的再入院率和死亡率。ACEI 及 ARB 类药物可通过减少交感神经系统的活性,改善脑血流,从而具有改善认知功能的作用。ARNI 尽管理论上可导致 CI 的发生,但目前包括 PARADIGM-HF 研究在内的多个研究均未发现 HF 患者应用 ARNI 后出现 CI 发病率的增加^[34],其机制可能与 β 淀粉样蛋白降解的替代相关。 β -受体阻滞剂可因其降低血压减少 CI 发生,但在 1986 年于 JAMA 杂志上首次报道了 β -受体阻滞剂可导致抑郁这一结果,而抑郁被认为可导致 CI 的发生,然而次年另有研究发现两者并无相关性^[35]。此外,MRAs 对 CI 的影响尚存争议。

4.2 CI 的药物治疗对 HF 的影响

由于当前大多数 HF 治疗的临床试验排除了 CI 或痴呆的患者,因此 HF 患者中应如何治疗 CI 的证据有限。目前国内外尚无指南针对 HF 人群中 CI 的治疗做出明确推荐。乙酰胆碱酯酶抑制剂及盐酸美金刚是治疗痴呆的一线药物,可改善注意力及记忆等认知功能,并在 2018 年《心力衰竭心脑交互作用共识》中被提及^[3],但对 HF 相关 CI 的治疗作用仍不十分明确。CI 的药物治疗也会对 HF 产生影响,如 ChEIs 最常见的副作用为心律失常,包括心动过缓与传导阻滞,可能会导致晕厥、水肿、高血压,与 β 受体阻滞剂、地高辛、胺碘酮及钙通道阻滞剂合用时增加晕厥和心源性休克的风险;而美金刚的心血管副作用较 ChEIs 更易发生。

5 讨论与展望

CI 在 HF 患者中常见,因其显著降低 HF 患者的生存质量、增加再入院率及死亡率,越来越受到重

视,被认为是影响 HF 患者临床结局的独立预测因素。现阶段需要更多循证医学证据,特别是前瞻性队列研究,以明确 HF 相关 CI 患者的危险因素、干预目标及长期治疗策略。未来的发病机制研究还需进一步明确 CI 与脑组织结构异常和神经元功能障碍之间的关系。然而在当前临床实践中,CI 的筛查工具并不常规应用于 HF 患者,且不同认知筛查工具间敏感度和特异度存在较大差异,使得研究结果存在争议。因此一方面临床工作者应在 HF 患者的管理中认识到早期识别和积极干预 CI 高风险患者的重要性,并且应熟悉认知功能评估的常用方法;另一方面研究人员应开发出对 HF 相关 CI 敏感度优良且适合应用于临床实践中的筛查及诊断工具,从而进一步改善 HF 患者的预后。

【参考文献】

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of the 2018 Report on Cardiovascular Diseases in China[J]. Chin Circ J, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [2] Vogels RL, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, et al. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(5): 440-449. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.11.001.
- [3] Doehner W, Ural D, Haeusler KG, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: overview and proposal for a taxonomy — a position paper from the study group on heart and brain interaction of the Heart Failure Association[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(2): 199-215. DOI: 10.1002/ehf.1100.
- [4] Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, et al. Cognitive impairment in heart failure[J]. Cardiol Res Pract, 2012, 2012: 595821. DOI: 10.1155/2012/595821.
- [5] Sila CA. Cognitive impairment in chronic heart failure[J]. Clev Clin J Med, 2007, 74(Suppl 1): S132-S137. DOI: 10.3949/ccjm.74.Suppl_1.S132.
- [6] de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia[J]. Cardiovasc Psychiatry Neurol, 2012, 2012: 367516. DOI: 10.1155/2012/367516.
- [7] Engelhardt S, Patkar S, Ogunshola OO. Cell-specific blood-brain barrier regulation in health and disease: a focus on hypoxia[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(5): 1210-1230. DOI: 10.1111/bph.12489.
- [8] Ogunshola OO, Al-Ahmad A. HIF-1 at the blood-brain barrier: a mediator of permeability? [J]. High Alt Med Biol, 2012, 13(3): 153-161. DOI: 10.1089/ham.2012.1052.
- [9] Chen W, Jadhav V, Tang J, et al. HIF-1 alpha inhibition ameliorates neonatal brain damage after hypoxic-ischemic injury [J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 102: 395-399. DOI: 10.1007/978-3-211-85578-2_77.

- [10] Saito N, Ikegami H, Shimada K. Effect of water deprivation on aquaporin 4 (AQP4) mRNA expression in chickens (*Gallus domesticus*) [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 141(2): 193–197. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2005.09.005.
- [11] Sfera A, Osorio C. Water for thought: is there a role for aquaporin channels in delirium? [J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5: 57. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00057.
- [12] Athilingam P, Moynihan J, Chen L, *et al.* Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein association with cognitive impairment in heart failure [J]. *Congest Heart Fail*, 2013, 19: 92–98. DOI: 10.1111/chf.12007.
- [13] McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33: 355–366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005.
- [14] Masoumeh TF, Con S. A review and hypothesized model of the mechanisms that underpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 56. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00056.
- [15] Combs CK. Inflammation and microglia actions in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2009, 4(4): 380–388. DOI: 10.1007/s11481-009-9165-3.
- [16] Newcomer JW, Selke G, Melson AK, *et al.* Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(6): 527–533. DOI: 10.1001/archpsyc.56.6.527.
- [17] Langlais PJ, Savage LM. Thiamine deficiency in rats produces cognitive and memory deficits on spatial tasks that correlate with tissue loss in diencephalon, cortex and white matter [J]. *Behav Brain Res*, 1995, 68(1): 75–89. DOI: 10.1016/0166-4328(94)00162-9.
- [18] Harper C, Gold J, Rodriguez M, *et al.* The prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney, Australia: a prospective necropsy study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52(2): 282–285. DOI: 10.1136/jnnp.52.2.282.
- [19] Alagiakrishnan K, Mah D, Ahmed A, *et al.* Cognitive decline in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(6): 661–673. DOI: 10.1007/s10741-016-9568-1.
- [20] Dodson JA, Truong TT, Towle VR, *et al.* Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes [J]. *Am J Med*, 2013, 126(2): 120–126. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.029.
- [21] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(九): 中国记忆障碍门诊建立规范 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(21): 1653–1657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.007.
- Chinese Dementia and Cognitive Impairment Diagnosis and Treatment Guide Writing Group, Cognitive Disorders Professional Committee of Neurology Physicians Branch of Chinese Medical Doctors Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China 2018(9): standard for memory disorders clinic in China [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(21): 1653–1657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.007.
- [22] Rosli R, Tan MP, Gray WK, *et al.* Cognitive assessment tools in Asia: a systematic review [J]. *Int Psychogeriatr*, 2016, 28(2): 189–210. DOI: 10.1017/S1041610215001635.
- [23] Radanovic M, Facco G, Forlenza OV. Sensitivity and specificity of a briefer version of the Cambridge Cognitive Examination (CAMCog-Short) in the detection of cognitive decline in the elderly: an exploratory study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(5): 769–778. DOI: 10.1002/gps.4857.
- [24] Malmstrom TK, Voss VB, Cruz-Oliver DM, *et al.* The rapid cognitive screen (RCS): a point-of-care screening for dementia and mild cognitive impairment [J]. *J Nutr Health Aging*, 2015, 19(7): 741–744. DOI: 10.1007/s12603-015-0564-2.
- [25] Tariq SH, Tumosa N, Chibnall JT, *et al.* Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder — a pilot study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(11): 900–910. DOI: 10.1097/01.JGP.0000221510.33817.86.
- [26] Beer C, Ebenezer E, Fenner S, *et al.* Contributors to cognitive impairment in congestive heart failure: a pilot case-control study [J]. *Intern Med J*, 2009, 39(9): 600–605. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01790.x.
- [27] Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 341: e3666. DOI: 10.1136/bmj.e3666.
- [28] Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, *et al.* Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure [J]. *Congest Heart Fail*, 2013, 19(4): E29–E34. DOI: 10.1111/chf.12025.
- [29] Almeida OP, Garrido GJ, Etherton-Beer C, *et al.* Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(8): 850–858. DOI: 10.1093/eurjhf/hft029.
- [30] Alves TC, Busatto GF. Regional cerebral blood flow reductions, heart failure and Alzheimer's disease [J]. *Neurol Res*, 2006, 28(6): 579–587. DOI: 10.1179/016164106X130416.
- [31] Kumar R, Woo MA, Macey PM, *et al.* Brain axonal and myelin evaluation in heart failure [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 307(1–2): 106–113. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.028.
- [32] Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, *et al.* Cerebrovascular reactivity is impaired in patient with cardiac failure [J]. *Eur Heart J*, 2000, 21(5): 407–413. DOI: 10.1053/euhj.1999.1742.
- [33] Roy B, Woo MA, Wang DJJ, *et al.* Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(10): 1294–1302. DOI: 10.1002/ehf.874.
- [34] Jane AC, Li S, Pardeep SJ, *et al.* Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1): 129–137. DOI: 10.1002/ehf.687.
- [35] Luijendijk HJ, Koolman X. The incentive to publish negative studies: how beta-blockers and depression got stuck in the publication cycle [J]. *J Clin Epidemiol*, 2012, 65(5): 488–492. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.022.