

卒中-心脏综合征的研究进展

李倩倩 李颖

201508 上海, 复旦大学附属金山医院重症医学科

通信作者: 李颖, Email: jsyyyingli@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.09.014

【摘要】 卒中-心脏综合征是指卒中后 30 d 内发生的心血管并发症, 包括急性心肌损伤、急性冠状动脉综合征、心功能不全、心律失常等。相关研究显示, 自主神经功能障碍、脑-肠轴损害、炎症等可能是卒中-心脏综合征的发病机制, 但其病因及预后仍未阐明。此外, 卒中-心脏综合征可能出现心肌梗死、慢性心功能不全、脑白质病变、认知障碍等各种远期并发症, 影响患者的预后。本文综述卒中-心脏综合征的发病机制、远期并发症以及早期风险评估方法的相关研究进展, 旨在加深对此病的理解, 为未来探寻更恰当的预防和治疗手段提供参考。

【关键词】 卒中-心脏综合征; 发病机制; 神经系统并发症; 综述

The research progress of stroke-heart syndrome Li Qianqian, Li Ying

Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China

Corresponding author: Li Ying, Email: jsyyyingli@126.com

【Abstract】 Stroke-heart syndrome is defined as a cardiovascular complication occurring within 30 days after stroke, including acute myocardial injury, acute coronary syndrome, cardiac insufficiency, arrhythmia, etc. Recent studies indicated that autonomic dysfunction, brain-gut axis damage, and inflammation may be involved in its pathogenesis. However, its etiology and prognosis are still not well elucidated. In addition, the stroke-heart syndrome may lead to a series of long-term complications like myocardial infarction, chronic cardiac dysfunction, cerebral white matter lesions, cognitive impairment, etc., which can affect the prognosis of patients. This article reviews the research progress on the pathogenesis, long-term complications, and early risk assessment methods of stroke cardiac syndrome, aiming to deepen the understanding of this disease and provide reference for the development of more prevention and treatment methods in the future.

【Key words】 Stroke-heart syndrome; Pathogenesis; Neurological complications; Review

卒中-心脏综合征是指卒中发生后 30 d 内出现的心血管并发症, 包括急性心肌损伤(缺血性和非缺血性)、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、心功能不全、Takotsubo 综合征、心电图改变、各种心律失常以及心源性猝死等^[1-3]。约 24% 的急性缺血性卒中(acute ischemic stroke,

AIS) 患者出现自主神经功能障碍, 13% ~ 29% 的患者显示左心室收缩功能不全, 60% ~ 85% 的患者出现心电图异常, 10% ~ 20% 的患者会发生严重的心血管不良事件, 短期内病死率较高^[4-7]。目前, 卒中-心脏综合征的病因以及预后情况尚未明晰。因此, 本文综述卒中-心脏综合征的发病机制、远期并发

[35] Gunasekaran S, Jacob RS, Omkumar RV. Differential expression of miR-148b, miR-129-2 and miR-296 in animal models of schizophrenia-Relevance to NMDA receptor hypofunction[J]. Neuropharmacology, 2022, 210: 109024. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109024.

[36] Zhu Z, Quadri Z, Crivelli SM, et al. Neutral Sphingomyelinase 2 Mediates Oxidative Stress Effects on Astrocyte Senescence and Synaptic Plasticity Transcripts[J]. Molecular Neurobiology, 2022, 59(5): 3233-3253. DOI: 10.1007/s12035-022-02747-0.

[37] Fu N, Yu J, Zhu L, et al. Role of miR-219a-5p in regulating

NMDAR in nonylphenol-induced synaptic plasticity damage[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2023, 252: 114576. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114576.

[38] Huang Y, Liu X, Liao Y, et al. Role of miR-34c in the cognitive function of epileptic rats induced by pentylenetetrazol[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(3): 4173-4180. DOI: 10.3892/mmr.2018.8441.

(收稿日期: 2023-06-11)

(本文编辑: 赵金鑫)

症以及早期风险评估方法的相关研究进展,旨在加深对此病的理解和认识,为未来探寻更多的预防和治疗手段提供参考。

一、卒中-心脏综合症的发病机制

1. 自主神经功能障碍: 中枢自主神经网络(central autonomic network, CAN)对心血管活动具有重要的调控作用。既往研究显示,右侧岛叶皮质是CAN的重要组成部分,右侧岛叶皮质的病变与心肌酶升高、心肌损伤和心律失常关系密切^[4, 8]。其他CAN相关脑区包括延髓、迷走神经背核、下丘脑、杏仁核、前扣带皮层、腹内侧前额叶皮层、下丘脑、丘脑背内侧、海马体等部位,这些区域损伤可诱发自主神经功能失调、儿茶酚胺的过度释放、心律失常、血压和心率改变、心肌损伤和Takotsubo综合征的发生^[4, 9]。

卒中患者CAN的功能障碍导致心脏损伤的机制较为复杂。既往研究表明,儿茶酚胺的急剧增加和交感神经的过度激活,会通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴、AKT-FOXO信号通路、肌浆网Ca²⁺的释放、诱导氧化应激反应等多种机制,导致心肌细胞溶解坏死、心肌炎症、水肿、纤维化等症状^[4]。此外,副交感神经功能紊乱可以减缓心肌细胞去极化的速度,从而促使房室传导时间延长和心室收缩力降低^[10]。因此,自主神经功能障碍在卒中-心脏综合症的发病中起了重要的作用。

2. 肠源性机制: 肠道的功能状态、微生物群多样性及其代谢产物,包括短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、神经活性介质等,对机体认知、免疫、骨骼肌等功能产生了重要的影响^[11]。一项研究表明,肠道微生物菌群失调与动脉粥样硬化、血小板反应性和血栓形成、血压改变、脂质代谢、肥胖、血管炎症等多种心血管病的致病因素密切相关^[12-14]。例如,三甲胺-N-氧化物(trimethylamine-N-oxide, TMAO)是一种在肠道微生物和营养物质作用下的产物,而TMAO被证明可以通过影响脂质代谢、增加血小板钙释放和反应性、促进血管炎症等多种机制来诱导心血管疾病发生^[13, 15-16]。其他的代谢产物如丙醇、SCFAs的水平均和心血管疾病的发生风险显著相关。

约50%的AIS患者会出现胃肠道相关并发症,如吞咽困难、胃肠道出血、肠麻痹等,与疾病预后和死亡高度相关。卒中可以促进肠道通透性增加、肠道-血管屏障破坏和肠道微生物群的失调^[17-18]。卒中引起的肠道微生物群变化包括多样性减少和组分改变,如嗜黏液阿克曼菌和梭状芽孢杆菌种类的丰度增加,SCFAs生成增多等^[19-20]。其原因可能与糖皮质激素释放增多导致肠道通透性增加、细菌易位、

坏死脑组织释放的神经介质如三磷酸腺苷、HMGB1等有关^[18, 21]。其后果诱导了机体的炎症反应、血小板的过度激活、血栓形成;同时,促进泡沫细胞的形成、改变脂质代谢状态。以上机制可以促进心力衰竭、心脏重构、ACS和动脉粥样硬化的发生^[4, 22]。综上,脑-肠轴有望成为预防卒中-心脏并发症的新靶点,值得进一步研究。

3. 其他重要机制: AIS导致脑局部或全身系统的炎症反应增强,包括细胞因子和趋化因子增多、小胶质细胞增生、星形胶质细胞增生和内皮细胞活化等,可导致凝血激活、血管内皮损伤、血小板高反应以及继发性的炎症和损伤^[4, 8, 23]。在AIS动物模型中,脾切除可减轻AIS发生后第4周的心脏功能障碍和心肌间质纤维化,可能与脾脏的免疫和炎症调节功能有关^[24]。另有研究表明, AIS会造成心脏的保护性因子以及信号通路的损伤,从而增加心脏对缺血的易感性^[25]。此外,神经体液调节障碍以及BDNF^[26]、肾上腺皮质激素^[27]等的代谢紊乱,均可能参与了卒中-心脏综合症的发生发展。

二、卒中-心脏综合症的远期并发症

1. 卒中-心脏综合症后的远期心血管病风险: 一项研究对365 383例卒中患者进行5年的随访,结果显示卒中-心脏综合症患者急性心肌梗死的发生风险和病死率增加^[28]。Sposato等^[2]发现, AIS后第1年心血管不良事件的发生风险增加2倍以上,可能是卒中-心脏综合症导致的长期后果。Haeusler等^[29]发现,合并高肌钙蛋白血症的AIS患者,即使排除急性心肌梗死,其1年病死率较健康者明显升高。而另一项研究结果表明,对于首次发生的轻中度AIS患者,发病时高敏肌钙蛋白T(hs-cTnT)水平和其3年内卒中复发、心肌梗死和全因死亡事件的发生密切相关^[30]。此外,先前的证据表明,自主神经功能障碍和儿茶酚胺长期释放可诱导病理性心肌肥厚和左心室收缩功能障碍^[31]。Bieber等^[32]对AIS小鼠模型进行的研究发现,局灶性脑缺血能导致慢性心脏功能障碍、左心室射血分数降低和左心室容积增加,这种变化由外周交感神经活性增高所介导。然而卒中导致的慢性心功能障碍尚需要更多的临床数据支持。

心房颤动、室上性心动过速、室性异位搏动、室性心动过速和窦性心动过速是AIS后常见的心律失常^[33],其中卒中后心房颤动(atrial fibrillation diagnosed after stroke, AFDAS)是目前研究的热点。研究表明,卒中后3~5 d内AFDAS的检出率为7%~10%,而6~12个月时增加至24%^[34-35]。CAN相关脑区卒中如岛叶梗死患者更容易发生AFDAS^[5, 36]。

Sposato等^[37]发现,AFADS的1年卒中复发率和窦性心律相当,低于卒中前已知心房颤动(AF known before stroke, KAF)。另一项纳入22 566例患者的Meta分析结果表明,与KAF相比,AFADS冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、既往心肌梗死和脑血管事件发生率较低,患者左心房尺寸较小,而左心室射血分数较高,卒中复发风险低26%,提示AFADS和KAF可能是两种不同的疾病^[38]。卒中后新发心房颤动是否需要长期正规的抗凝治疗仍需更多的研究来证明。

2. 卒中-心脏综合征后的远期神经系统并发症: 研究显示,相较于hs-cTnT水平处于正常范围的对照组,急性脑梗死合并hs-cTnT水平升高患者的脑白质病变更加严重。需要注意的是,在健康人群、认知障碍患者等不同人群中,均显示心肌损伤标志物hs-cTnT和脑皮质微梗死、脑白质病变之间存在密切关系^[39-40]。PROSCIS-B (Prospective Cohort With Incident Stroke Berlin) 研究发现,发病时hs-cTnT升高与AIS患者基线的MMSE评分和3年后的认知评分密切相关,其机制可能包括卒中-心脏综合征导致的自主神经功能失调、脑小血管病以及脑损伤^[38]。另一项队列研究对 ≥ 65 岁的AIS患者随访了(5.5 \pm 3.5)年,结果显示与无心房颤动者相比,AFADS是痴呆患者患病的独立危险因素,而在此类患者中使用口服抗凝药物可以降低痴呆风险^[41]。卒中-心脏综合征对于中枢神经系统的长期预后影响目前仍不清楚,需要进一步研究。

三、卒中-心脏综合征的早期风险评估方法和检测手段

高龄、有冠心病或结构性心脏病病史、合并心脑血管危险因素、肾功能受损以及卒中部位、卒中的严重程度会增加卒中-心脏综合征的发病风险^[5, 42]。相关研究表明,除了传统的危险因素外,踝臂指数(ankle/brachial index)、高敏C反应蛋白(hsCRP)水平和冠状动脉钙(coronary artery calcium)评分也有望成为心血管疾病的预测因子^[43],但它们在卒中-心脏综合征中的价值目前尚不清楚。PANSCAN量表包括凝血酶原时间、部分凝血酶原时间、外周血嗜中性粒细胞、性别、颈动脉狭窄、年龄、NIHSS评分,其对于卒中-心脏综合征的预测敏感性和特异性分别为93.5%和72%,具有良好的预测能力^[44]。另一项前瞻性研究指出,在AIS患者中,外周血中可溶性抑癌因子-2(suppression of tumorigenesis 2)升高和炎性标志物MPO/CD14⁺细胞 $> 20\%$ 是中-重度脑-心脏综合征(cerebral-cardiac syndrome, CCS)发生的独立危险因素^[45]。发病48 h内蛛网膜下腔出血合并CCS患者的外周血雌二醇和瘦素的水平较健康对

照组升高。此外,有Meta分析对AFADS的潜在预测标志物进行研究,结果发现高龄、较高的MRS或NIHSS评分、脑钠肽(BNP)、心房钠尿肽(ANP)、N末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)、中间片段心房钠尿肽原(MR-proANP)以及心电图QTc延长是卒中1年内发生心房颤动的预测因子,而吸烟、较高的低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平与AFADS检出率呈负相关^[46]。

另一方面,有研究表明,尽管基线心肌肌钙蛋白水平相似,但与年龄和性别匹配的非ST段抬高型急性冠状动脉综合征患者相比,AIS患者冠状动脉病变的发生率较低。Mochmann等^[47]对合并心肌酶谱升高的AIS患者进行冠状动脉造影检查,其中24%的患者发现冠状动脉狭窄和急性冠状动脉病变的依据,而48%的患者没有冠状动脉疾病。因此,识别高危的、需要冠状动脉干预的患者是较为重要的。除了冠状动脉CT血管造影可用于评估冠状动脉狭窄情况,Haeusler等^[29]使用3T心脏MRI检查发现,MRI正常(未检测到室壁运动异常和晚期钆增强)患者的冠状动脉造影结果通常呈阴性;而在MRI结果显示心肌梗死征象的患者中,约50%患者的冠状动脉狭窄超过70%。此外,MRI在评估隐匿性心肌病、心房纤维化和早期心脏结构损害具有重要价值^[48]。另有研究应用¹⁸F-FDG-PET/CT成像发现,AIS患者杏仁核的高活动性可以提示2.5年内Takotsubo综合征的发生^[49]。Krause等^[50]利用基于体素的病灶症状映射技术(voxel-based lesion symptom mapping, VLSM)发现,脑梗死患者右侧半球的前岛叶皮质,特别是其背侧区域的损害,与hs-cTnT的升高相关,证实了此区域在心血管和自主神经控制中的重要作用^[50]。Mueller等^[9]发现,包括整个额叶皮质、海马体和楔前叶在内的脑区结构改变和灰质密度降低和左心室射血分数降低、NT-proBNP水平增加有关。这些研究提示关键脑区(如杏仁核、岛叶、下丘脑等)的结构改变和活动状态可能有效地预测卒中-心脏综合征的发病。

四、总结与展望

卒中-心脏综合征的病因尚未完全阐明,卒中后自主功能障碍、肠道微生物群改变、局部和全身炎症、心脏保护机制的破坏等机制均参与了疾病的发病发展。加深疾病发病机制的理解,对开发新的药物治疗靶点具有重要的意义。在抑制交感神经兴奋性、抗感染、免疫调节、改善神经体液调节障碍、心脏保护治疗方面均有望发挥作用。此外,通过靶向肠道微生物群及其代谢产物(如TMAO、SCFAs)、粪菌移植等方式影响脑-肠轴可能成为未来防治卒中-心脏综合征的新手段。

另一方面,目前有关卒中-心脏综合征的远期并发症,包括心血管风险(冠状动脉缺血事件、心律失常、心肌病和心功能不全等)和神经系统并发症(脑白质变性、脑小血管病、认知障碍、情感障碍等)的研究较少,需要在患者的随访过程中加以密切关注。值得注意的是,AFDAS和KAF可能是两种不同的疾病实体,其卒中复发风险以及预后可能完全不同。对于AFDAS的栓塞风险评估以及采取何种卒中预防策略是今后值得深入研究的方向。卒中-心脏综合征的中枢神经系统并发症同样需要重视,其对于脑内大血管病变、卒中复发风险、各个认知域的影响,目前仍不清楚,需要通过更多的临床数据证实。

此外,如何早期识别和评估卒中-心脏综合征风险成为临床亟待解决的难题。MRI或PET-CT上易感脑区的损害(包括岛叶、杏仁核、下丘脑、额叶皮质、海马等)、心脏MRI、新型的评分量表(如PANSCAN量表)、外周血的生物标记物(如BNP、ANP、MR-proANP等)有望成为预测疾病发生发展的有效因子。然而对卒中-心脏综合征后恶性心脏事件如心源性猝死、恶性心律失常、高危冠状动脉事件的评估和预警手段仍然缺乏,相关的外周生物标志物、功能影像学的改变等,需要在今后进一步研究。目前在卒中-心脏综合征领域有很多问题需要解决,未来更多高质量的基础和临床研究将有助于疾病的早期诊治以及远期不良并发症的预防。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与论文撰写为李倩倩,论文设计、论文修订、审校为李颖

参 考 文 献

- [1] Veltkamp R, Uhlmann S, Marinescu M, et al. Experimental ischaemic stroke induces transient cardiac atrophy and dysfunction[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(1): 54-62. DOI: 10.1002/jcsm.12335.
- [2] Sposato LA, Lam M, Allen B, et al. First-ever ischemic stroke and increased risk of incident heart disease in older adults[J]. *Neurology*, 2020, 94(15): e1559-e1570. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009234.
- [3] Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, et al. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(17): e26528. DOI: 10.1161/JAHA.122.026528.
- [4] Battaglini D, Robba C, Lopes DSA, et al. Brain-heart interaction after acute ischemic stroke[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 163. DOI: 10.1186/s13054-020-02885-8.
- [5] Scheitz JF, Nolte CH, Doehner W, et al. Stroke-heart syndrome: clinical presentation and underlying mechanisms[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(12): 1109-1120. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30336-3.
- [6] Sposato LA, Hilz MJ, Aspberg S, et al. Post-Stroke Cardiovascular Complications and Neurogenic Cardiac Injury: JACC State-of-the-Art Review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2768-2785. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.009.
- [7] Lettow I, Jensen M, Schlemm E, et al. Serious Adverse Events and Their Impact on Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke in the WAKE-UP Trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(12): 3768-3776. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033425.
- [8] Vornholz L, Nienhaus F, Gliem M, et al. Acute Heart Failure After Reperfused Ischemic Stroke: Association With Systemic and Cardiac Inflammatory Responses[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 782760. DOI: 10.3389/fphys.2021.782760.
- [9] Mueller K, Thiel F, Beutner F, et al. Brain Damage With Heart Failure: Cardiac Biomarker Alterations and Gray Matter Decline[J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): 750-764. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315813.
- [10] Silvani A, Calandra-Buonaura G, Dampney RA, et al. Brain-heart interactions: physiology and clinical implications[J]. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 2016, 374(2067): 20150181. DOI: 10.1098/rsta.2015.0181.
- [11] Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 477-502. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628.
- [12] Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 553-570. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
- [13] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk[J]. *Cell*, 2016, 165(1): 111-124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
- [14] Roberts AB, Gu X, Buffa JA, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential[J]. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1407-1417. DOI: 10.1038/s41591-018-0128-1.
- [15] Allayee H, Hazen SL. Contribution of Gut Bacteria to Lipid Levels: Another Metabolic Role for Microbes? [J]. *Circ Res*, 2015, 117(9): 750-754. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307409.
- [16] Al-Obaide M, Singh R, Datta P, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(9): 86. DOI: 10.3390/jcm6090086.
- [17] Wen SW, Wong C. An unexplored brain-gut microbiota axis in stroke[J]. *Gut Microbes*, 2017, 8(6): 601-606. DOI: 10.1080/19490976.2017.1344809.
- [18] Tan B, Paliwal PR, Sharma VK. Gut Microbiota and Stroke[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(2): 155-158. DOI: 10.4103/aian.AIAN_483_19.
- [19] Li N, Wang X, Sun C, et al. Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 191. DOI: 10.1186/s12866-019-1552-1.
- [20] Stanley D, Moore RJ, Wong C. An insight into intestinal mucosal microbiota disruption after stroke[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 568. DOI: 10.1038/s41598-017-18904-8.
- [21] Caso JR, Hurtado O, Pereira MP, et al. Colonic bacterial translocation as a possible factor in stress-worsening experimental stroke outcome[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(4): R979-R985. DOI: 10.1152/ajpregu.90825.2008.

- [22] Nam HS. Gut Microbiota and Ischemic Stroke: The Role of Trimethylamine N-Oxide[J]. *J Stroke*, 2019, 21(2): 151-159. DOI: 10.5853/jos.2019.00472.
- [23] Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(7): 1559-1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
- [24] Yan T, Chen Z, Chopp M, et al. Inflammatory responses mediate brain-heart interaction after ischemic stroke in adult mice[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(6): 1213-1229. DOI: 10.1177/0271678X18813317.
- [25] Meloux A, Rigal E, Rochette L, et al. Ischemic Stroke Increases Heart Vulnerability to Ischemia-Reperfusion and Alters Myocardial Cardioprotective Pathways[J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2752-2760. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022207.
- [26] Mojtavavi H, Shaka Z, Momtazmanesh S, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker in stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 126. DOI: 10.1186/s12967-022-03312-y.
- [27] 姬婷, 李天, 蒋帅, 等. 脑心综合症的损伤机制及治疗[J]. *生理科学进展*, 2019, 50(6): 443-446.
- [28] Buckley B, Harrison SL, Hill A, et al. Stroke-Heart Syndrome: Incidence and Clinical Outcomes of Cardiac Complications Following Stroke[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1759-1763. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037316.
- [29] Haeusler KG, Jensen C, Scheitz JF, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Acute Ischemic Stroke and Elevated Troponin: A TROponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Sub-Study[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2019, 9(1): 19-24. DOI: 10.1159/000498864.
- [30] Scheitz JF, Lim J, Broersen L, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Recurrent Vascular Events After First Ischemic Stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(10): e18326. DOI: 10.1161/JAHA.120.018326.
- [31] Adzika GK, Hou H, Adekunle AO, et al. Amlexanox and Forskolin Prevents Isoproterenol-Induced Cardiomyopathy by Subduing Cardiomyocyte Hypertrophy and Maladaptive Inflammatory Responses[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 719351. DOI: 10.3389/fcell.2021.719351.
- [32] Bieber M, Werner RA, Tanai E, et al. Stroke-induced chronic systolic dysfunction driven by sympathetic overactivity[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(5): 729-743. DOI: 10.1002/ana.25073.
- [33] Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 105-118. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70266-2.
- [34] Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 377-387. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
- [35] Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF(RANDOMISED)): an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(4): 282-290. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
- [36] González TM, Klein FR, Riccio PM, et al. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): e486-e491. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.015.
- [37] Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, et al. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence[J]. *Neurology*, 2018, 90(11): e924-e931. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005126.
- [38] Broersen L, Siegerink B, Sperber PS, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cognitive Function in Patients With Ischemic Stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1604-1607. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028410.
- [39] Hilal S, Chai YL, van Veluw S, et al. Association Between Subclinical Cardiac Biomarkers and Clinically Manifest Cardiac Diseases With Cortical Cerebral Microinfarcts[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(4): 403-410. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5335.
- [40] Dadu RT, Fornage M, Virani SS, et al. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 1803-1808. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001128.
- [41] Krawczyk M, Fridman S, Cheng Y, et al. Atrial fibrillation diagnosed after stroke and dementia risk: cohort study of first-ever ischaemic stroke patients aged 65 or older[J]. *Europace*, 2019, 21(12): 1793-1801. DOI: 10.1093/europace/euz237.
- [42] Scheitz JF, Stengl H, Nolte CH, et al. Neurological update: use of cardiac troponin in patients with stroke[J]. *J Neurol*, 2021, 268(6): 2284-2292. DOI: 10.1007/s00415-020-10349-w.
- [43] Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. *JAMA*, 2018, 320(3): 272-280. DOI: 10.1001/jama.2018.8359.
- [44] Lian H, Xu X, Shen X, et al. Early prediction of cerebral-cardiac syndrome after ischemic stroke: the PANSCAN scale[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 272. DOI: 10.1186/s12883-020-01833-x.
- [45] Sung PH, Lin HS, Chen KH, et al. Soluble ST2 is a Useful Biomarker for Grading Cerebral-Cardiac Syndrome in Patients after Acute Ischemic Stroke[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 489. DOI: 10.3390/jcm9020489.
- [46] Cameron A, Cheng HK, Lee RP, et al. Biomarkers for Atrial Fibrillation Detection After Stroke: Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Neurology*, 2021, 97(18): e1775-e1789. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012769.
- [47] Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, et al. Coronary Angiographic Findings in Acute Ischemic Stroke Patients With Elevated Cardiac Troponin: The Troponin Elevation in Acute Ischemic Stroke (TRELAS) Study[J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1264-1271. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547.
- [48] 张晚秋, 赵晓莹, 王璐静, 等. 缺血性脑卒中中心-脑轴双向交互作用及心脏磁共振应用研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(7): 778-780.
- [49] Radfar A, Abohashem S, Osborne MT, et al. Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(19): 1898-1908. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab029.
- [50] Krause T, Werner K, Fiebich JB, et al. Stroke in right dorsal anterior insular cortex Is related to myocardial injury[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(4): 502-511. DOI: 10.1002/ana.24906.

(收稿日期: 2022-11-07)

(本文编辑: 赵金鑫)