

脑心轴在共患疾病中的动态演变现状

Dynamic evolution of the brain-heart axis in comorbid disorders

魏 榛^{1,2a}, 王雨馨^{1,2b}, 高伟燕^{2a,3}, 陈 伟^{1,2a}, 雷 迁^{2a△}

WEI Zhen, WANG Yu-xin, GAO Wei-yan, CHEN Wei, LEI Qian

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 麻醉手术中心 b. 临床医学检验中心
及人类疾病基因研究四川省重点实验室, 四川 成都 610072; 3. 西南医科大学附属医院麻醉科, 四川 泸州 646000

【摘要】 本文从时序性视角解析脑心轴从急性应激到慢性失代偿的演变。脑源性事件对心脏的影响在急性期以交感风暴与儿茶酚胺毒性为主, 迷走抑制与微循环障碍并存, 心脑血管损伤多为可逆性改变。慢性期交感神经张力持续性增高, 心肌重塑、纤维化与代谢重编程形成, 心脑血管损伤陷入恶性循环。心源性事件对脑的影响具有明确时序, 再灌注质量与自我调节能力决定疾病转归。然而现有研究多为单时间点的关联性研究且缺乏多模态数据, 未来研究应开展多时间点重复测量, 并整合多模态数据为脑心轴互作提供时序性、系统性及因果性见解。

【关键词】 脑心轴; 时序性; 心脏疾病; 脑部疾病; 干预策略

【中图分类号】 R338.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)04-0212-04

脑心轴是指中枢神经系统与心血管系统构成的联动网络。其解剖基础主要包括下丘脑与脑干中枢、自主神经中的交感与副交感通路, 以及心血管化学和压力感受器等。脑心交互的体液调控途径涉及下丘脑-垂体-肾上腺轴、内分泌因子与炎症介质。由于这些通路彼此交织, 脑对心的自上而下调控与心对脑的自下而上反馈同时存在, 形成双向闭环。功能上, 前额叶皮层、杏仁核、海马与岛叶等脑区参与情绪与应激加工, 并通过自主神经与体液途径影响心率、血压与心肌收缩。来自压力感受器、化学感受器与炎症信号的外周输入又可改变中枢兴奋性与网络连接。以上产生的脑心相互作用可促进心律失常、应激性心肌病与心力衰竭的发生, 也可导致认知及情绪障碍等^[1]。已有研究提供了大量基础与临床证据, 但脑心交互呈现多层次、多通路与时程的复杂性, 单一时点的观察难以反映其全貌^[2]。

脑心轴在共患疾病的调控作用具有明确的时间动态性。以缺血性脑卒中为例, 在急性脑损伤阶段, 交感-肾上腺系统与下丘脑-垂体-肾上腺轴迅速激活, 导致心率加快、血压升高及心律失常等早期风险, 但尚未造成明显的心脏结构损伤^[2]。随着病程进展, 调控机制发生质变。持续的神经内分泌应激促使脑区发生神经可塑性改变, 导致交感神经张力持续亢进, 驱动心脏发生心肌肥厚与纤维化等结构性重塑。最终, 心功能下降与慢性炎症反向降低脑灌注、破坏血脑屏障, 诱发中枢神经炎症, 使脑心交互陷入难以逆转的双向恶性循环^[3]。本文重

点从时序视角对脑心轴在共患疾病中的动态演变过程进行综述。

1 脑-心轴演变过程中的关键调控分子

交感-肾上腺髓质系统的过度激活可能是早期脑心轴损伤的重要机制。动物研究发现, 蛛网膜下腔出血后数分钟内血浆儿茶酚胺水平可骤升数十倍, 并与心肌损伤程度呈显著相关, 这提示儿茶酚胺水平紊乱可能是早期脑心轴的分子机制之一^[4, 5]。临床研究证实, 在急性缺血性脑卒中患者中, 过度的交感激活和持久的儿茶酚胺升高与短期内出现心律失常及射血分数下降密切相关^[6]。在急性发病的心脏病患者中, 心肌间隙去甲肾上腺素水平显著升高, 并通过激活 β 肾上腺素能受体和环磷酸腺苷信号通路使心肌细胞发生钙超载、氧自由基增加和微血管痉挛^[7, 8]。因此, 儿茶酚胺的异常升高可能是脑心相互作用早期阶段心脏损伤的重要调控机制。

心脏损伤如未得到有效控制, 心肌局部炎症可通过特定分子机制逐渐演变为结构性重塑。多组学研究表明, 心肌梗死后心脏成纤维细胞大量释放白细胞介素 6, 该因子与嘌呤代谢产物(如 ATP)协同作用, 激活 NLRP3 炎性小体, 进而招募并调控 T 细胞亚群分化, 共同决定局部炎症强度与修复方式^[9]。在此过程中, 转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 信号通路的持续激活是成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化的关键驱动因素, 极易导致胶原过度沉积与广泛心肌纤维化, 最终引发舒张功能障碍。如果这一成纤维细胞主导的炎症持续处于高度激活状态, 则易形成广泛心肌纤维化与舒张功能障碍。心脏代谢同样可能发生重塑。早期转录组和单细胞研究显示, 心肌能量代谢自急性期偏

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(编号: 82470290)

△通讯作者

向糖酵解与乳酸利用,随后逐步出现线粒体功能障碍和脂肪酸氧化受限,伴随昼夜节律紊乱,这些改变可延续数周甚至更长^[10]。持续的交感激活、炎症负荷以及内皮功能异常共同推动这一代谢重编程开关由适应性状态转向耗竭,使原本可逆的功能障碍逐渐演变为心脏结构性损伤及脑部区域性损伤。

2 急性脑心交互的病理阶段及系统性影响

2.1 急性神经源性心损伤的潜在机制 急性脑损伤后,边缘系统与岛叶皮质向下丘脑室旁核的输入增强,促肾上腺皮质激素释放增加,同时驱动延髓头端腹外侧区 C1 神经元活性升高^[1]。上述变化经脊髓交感通路引发血浆去甲肾上腺素与肾上腺素在短时间内高度升高,从而造成心肌细胞钙超载、微血管痉挛与能量利用障碍^[11]。前瞻性研究表明,此类心肌损伤程度通常在损伤后 1~3 天达到峰值,随后逐渐恢复,呈现典型的时间动态性^[12]。

交感神经张力增加常伴随迷走神经张力下降,二者共同反映急性脑损伤后的神经调节失衡。迷走神经通过胆碱能通路抑制心肌炎性介质产生,从而稳定心肌微环境^[13]。急性脑损伤后迷走神经输出减弱,可造成心脏炎性反应增加、内皮功能降低及微循环障碍,部分蛛网膜下腔出血和卒中患者可出现心肌水肿与弥漫性心肌功能减退^[14]。动物研究提示,进行外源性迷走刺激可改善交感-迷走平衡并提升心肌收缩功能^[13, 15]。因此,恢复交感-迷走平衡可能是干预神经源性心损伤的重要策略。

2.2 急性心源性脑损伤的时序性 心脏骤停或心排出量急剧下降后,脑血流在数秒内降至难以维持神经活动的水平^[16]。此时最早发生的事件是能量供应中断导致腺苷三磷酸迅速耗竭,钠钾泵功能丧失,膜电位去极化并出现细胞内钠和水分积聚并形成细胞毒性水肿;随后数分钟内,细胞内钙浓度升高、兴奋性氨基酸大量释放以及蛋白酶和脂肪酶激活,细胞大面积死亡^[16]。

自主循环恢复后,脑供血仍需经历短暂的高灌注、区域性低灌注以及自我调节受损等阶段,方可逐步恢复至稳定状态^[17]。影像学研究发现,再灌注早期部分脑区出现相对血流量上升而氧代谢率下降^[18],这类微循环障碍导致局灶性缺血持续,产生大量氧自由基,并进一步扩大损伤范围。在缺血和再灌注的共同作用下,脑内可出现具有区域特异性的结构性损伤。组织学研究显示,海马体、丘脑、基底节和小脑等区域的神经元在心脏骤停后数小时至数日内出现延迟性变性及凋亡,其范围与早期缺血严重程度和再灌注质量密切相关^[18]。

若心源性脑损伤未得到有效控制,脑心损伤可能进入双向放大的阶段。该阶段心功能虽已部分恢复,然而心脏搏出量波动、机体短暂低血压及心律失常仍可反复破坏脑灌注稳定性,使残余半暗带区域在数天内发生亚致死性应激^[16]。此外,脑内神经炎症被不断放大,导致小胶质与星形胶质细胞过度激活,释放炎症介质和一氧化氮反向影响脑血管张力和自我调节能力^[16]。由此破坏神经-心脏平衡,自主神经功能紊乱可进一步降低心脏对外周负荷及心肌缺血的耐受度,加剧脑损伤,陷入持续性恶性循环。

3 脑-心轴在慢性阶段从功能代偿到结构失代偿转变

3.1 神经重塑驱动的慢性心脏功能重塑 在慢性心力衰竭及心肌梗死模型中,下丘脑室旁核神经元对血管紧张素及皮质激素的反应性增强,导致其输出至延髓血管运动中枢的兴奋信号显著增强,增强交感神经活动^[19, 20]。此阶段发生于疾病进展的较早期,主要表现为突触增加、受体表达上调和小胶质细胞激活等^[19, 21]。研究发现通过抑制室旁核内炎症或恢复突触平衡可降低交感输出并延缓心脏结构重构,这提示突触增加可能是影响心脏失代偿性改变的关键调控点^[22]。若交感神经持续兴奋,外周交感神经节逐渐进入结构性重构阶段。心衰和心肌梗死患者中,星状神经节可出现神经元肥大、轴突新生、突触密度增加及小胶质细胞活化等改变,且与心率变异性下降及室性心律失常相关^[20, 23, 24]。重构后的星状神经节神经元放电呈高同步和高频状态,使交感兴奋持续性增强并波动性增加,在加重心肌耗氧、促进心腔扩大的同时,提高心律失常与猝死风险^[25]。

3.2 慢性心力衰竭对脑功能的影响 慢性心力衰竭可通过持续脑部低灌注导致认知功能减退。研究者利用脑灌注显像发现,心力衰竭患者可在额叶、颞叶及海马等部位出现区域性脑血流显著下降,这些改变模式与阿尔兹海默症类似^[26]。队列研究提示,心脏射血分数降低可能是认知减退的独立危险因素,与脑萎缩体积及认知测验评分下降相关^[27]。心力衰竭动物模型中,海马等认知相关区域线粒体功能受损,伴随乳酸堆积与突触可塑性减弱,并导致学习记忆障碍。

此外,慢性心力衰竭通常伴随系统性炎症因子升高,放大大脑局部炎症并加重脑损伤。动物研究显示,心力衰竭小鼠海马体和前叶的小胶质细胞 TNF α 、MCP-1、IL-1 β 和 IL-6 等相关炎症因子转录表达增加,提示心脏疾病与中枢神经炎症之间可能存

在双向调节环路^[28]。

4 挑战与未来方向

当前脑心轴时间动力学相关研究仍受到时间分辨率不足与多模态整合能力有限的双重挑战。急性、亚急性和慢性阶段的连续性数据缺失,使得功能失衡向结构性重塑转折的关键窗口难以精确定位。脑影像、心脏影像、自主神经监测和组学数据多在不同时间点、不同技术体系下收集,缺乏统一的时间标定,因此难以构建跨器官的系统动力学框架。此外,现有证据主要为相关性分析,无法揭示交感激活、免疫迁移或代谢重编程在何种阈值条件下推动病程进入不可逆阶段。

未来研究有必要从单时间点调查迈向动态追踪,并收集多模态数据。通过在急性期开展高频监测结合长期随访,可逐步绘制脑心轴在不同阶段的机制演变轨迹,明确各阶段的主导机制与可逆节点。在多模态数据基础上构建因果模型,将自主调节、灌注状态、炎症通路与代谢重编程纳入同一时间轴,有望揭示关键的分子开关及其相互作用规律。最终,基于时间机制分层发展急性期控制交感应激、亚急性期阻断炎症扩散、慢性期逆转纤维化与代谢重编程的联合干预策略,为脑心相关疾病的精准治疗开辟新的方向。

【参考文献】

- [1] Stengl H, Poller WC, Di Vece D, et al. How the brain impacts the heart: lessons from ischaemic stroke and other neurological disorders [J]. *Heart*, 2025, 111(3): 99-108.
- [2] Wang M, Peng Y. Advances in brain-heart syndrome: attention to cardiac complications after ischemic stroke [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1053478.
- [3] Samuels MA. The brain-heart connection [J]. *Circulation*, 2007, 116(1): 77-84.
- [4] Salem R, Vallée F, Dépret F, et al. Subarachnoid hemorrhage induces an early and reversible cardiac injury associated with catecholamine release: one-week follow-up study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 558.
- [5] Masuda T, Sato K, Yamamoto S, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model [J]. *Stroke*, 2002, 33(6): 1671-1676.
- [6] Guo W, Li HY, Li HX, et al. Sympathetic overactivation and catecholamine toxicity: mechanisms and therapeutic strategies for neurogenic heart injury following acute ischemic stroke [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1632704.
- [7] Zabel A, Couperus K, Young S. Neurogenic stunned myocardium: a case report and brief review [J]. *J Emerg Med*, 2019, 57(5): e147-e151.
- [8] Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(6): 539-548.
- [9] Alter C, Henseler AS, Owenier C, et al. IL-6 in the infarcted heart is preferentially formed by fibroblasts and modulated by purinergic signaling [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(11): e163799.
- [10] Sanjaya A. Transcriptomic dynamics of cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 36720.
- [11] Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, et al. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neuro-visceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health [J]. *Ann Behav Med*, 2009, 37(2): 141-153.
- [12] Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2005, 36(7): 1567-1569.
- [13] Nuntaphum W, Pongkan W, Wongjaikam S, et al. Vagus nerve stimulation exerts cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury predominantly through its efferent vagal fibers [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4): 22.
- [14] Rollo E, Marotta J, Callea A, et al. Heart rate variability and delirium in acute non-cardioembolic stroke: a prospective, cross-sectional, cohort study [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2423-2431.
- [15] Chen M, Zhou X, Yu L, et al. Low-level vagus nerve stimulation attenuates myocardial ischemic reperfusion injury by antioxidative stress and antiapoptosis reactions in canines [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(2): 224-231.
- [16] Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a “two-hit” model [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 90.
- [17] van den Brule JMD, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CWE. Cerebral perfusion and cerebral autoregulation after cardiac arrest [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4143636.
- [18] Penketh J, Nolan JP. Post-cardiac arrest syndrome [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2023, 35(3): 260-264.
- [19] Koba S, Hanai E, Kumada N, et al. Sympathoexcitatory input from hypothalamic paraventricular nucleus neurons projecting to rostral ventrolateral medulla is enhanced after myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6): H1197-H1207.
- [20] Barrett MS, Bauer TC, Li MH, et al. Ischemia-reperfusion myocardial infarction induces remodeling of left cardiac-projecting stellate ganglia neurons [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 326(1): H166-H179.
- [21] Patel KP, Zheng H. Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(3): H527-H537.
- [22] Parent MB, Ferreira-Neto HC, Krümmel AR, et al. Heart failure impairs mood and memory in male rats and down-regulates the expression of numerous genes important for synaptic plasticity in related brain regions [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 414: 113452.
- [23] Ajijola OA, Yagishita D, Reddy NK, et al. Remodeling of stellate ganglion neurons after spatially targeted myocardial infarction: neuropeptide and morphologic changes [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(5): 1027-1035.
- [24] Ajijola OA, Hoover DB, Simerly TM, et al. Inflammation, oxidative stress, and glial cell activation characterize stellate ganglia from humans with electrical storm [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(18): e94715.