

## 卒中后认知障碍的研究进展

李艳<sup>1)</sup> 辜刚凤<sup>2)</sup> 王建<sup>2)</sup>

1) 川北医学院, 四川 南充 637000 2) 雅安市人民医院, 四川 雅安 625000

通信作者: 王建

**【摘要】** 脑卒中具有高发病率、高病死率、高复发率和高致残率的特点, 其中卒中后认知障碍是卒中中常见的并发症, 不仅严重影响患者生活质量, 而且显著缩短患者的有效生存时间, 给患者家庭及社会均造成巨大的影响。然而, 目前仍无有效的防治策略。本文旨在通过对卒中后认知功能障碍的危险因素、发病机制、预测因子、诊断及防治策略的最新研究进展作一综述, 以便更加透彻地了解该疾病。

**【关键词】** 脑卒中; 认知障碍; 危险因素; 发病机制; 预测因子; 诊断方法; 防治策略

**【中图分类号】** R741.04 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 05-0647-05

**基金项目:** 四川省科技厅项目(编号: 2020YJ0497; 2019ZYZF0063)

### Research progress of cognitive impairment after stroke

LI Yan<sup>1)</sup>, GU Gangfeng<sup>2)</sup>, WANG Jian<sup>2)</sup>

1) North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2) Ya'an People's Hospital, Ya'an 625000, China

Corresponding author: WANG Jian

**【Abstract】** Stroke has become the first cause of death in China and the leading cause of adult disability in China. Stroke has the characteristics of high morbidity, high mortality, high recurrence rate and high disability rate. Among them, cognitive impairment after stroke is a common complication of stroke, which not only seriously affects the quality of life of patients, but also significantly reduces the effective survival time of patients, causing a huge impact on patients' families and society. However, there is still no effective control strategy. This article aims to review the latest research progress on the risk factors, pathogenesis, predictors, diagnostic methods and prevention and treatment strategies of cognitive dysfunction after stroke, so as to have a more thorough understanding of this disease.

**【Key words】** Stroke; Cognitive impairment; Risk factors; Pathogenesis; Predictors; Diagnostic methods; Prevention and control strategy

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是卒中后最常见的一种并发症之一, 是指从轻度认知功能障碍到脑卒中所致痴呆的一系列综合征<sup>[1]</sup>。据报道, 卒中会使认知功能障碍的患病风险增加至少 5~8 倍<sup>[2]</sup>。近年来, PSCI 的发病率已高达 56.6%<sup>[3]</sup>, 并且, 其与阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)共同存在。因此, 对于 PSCI 和痴呆共同

存在会导致较高的发病率、致残率、致死率并不感到奇怪, 这无疑会给患者和护理的人员带来极大的压力和负担。PSCI 的发病机制还没有完全明确, 研究显示其主要与年龄、性别、受教育程度、原发性高血压、高脂血症、糖尿病等有关<sup>[4]</sup>, 同时与脑血管性损害、脑神经退行性病变、炎症发生、遗传和分子机制等因素均有一定的关系<sup>[5]</sup>。部分研究表明, miR-132、

DOI: 10.12083/SYSJ.220286

收稿日期 2022-03-08 本文编辑 夏保军

本文引用信息: 李艳, 辜刚凤, 王建. 卒中后认知障碍的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 647-651. DOI: 10.12083/SYSJ.220286

**Reference information:** LI Yan, GU Gangfeng, WANG Jian. Research progress of cognitive impairment after stroke[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 647-651. DOI: 10.12083/SYSJ.220286

MicroRNA Let-7i、血浆神经丝轻链生物标志物对 PSCI 的发生有一定的预防作用<sup>[6]</sup>。目前为止,虽然对于 PSCI 这一领域的研究有一定的进展,但很多实验性研究仍以失败告终,导致至今对 PSCI 仍无精确的、高效的早期预警机制及干预措施,从而使 PSCI 患者就诊时常常错过最佳治疗和康复的时间界点。本文围绕 PSCI 的危险因素、发病机制、预测因子、诊断方法和防治策略的研究进展进行综述。

## 1 PSCI 的危险因素

研究发现,PSCI 的患病率 20%~80%<sup>[7-8]</sup>,因国家、种族和临床诊断指南的不同而不同。引起 PSCI 的不可干预危险因素有年龄、性别、种族等人口因素<sup>[9]</sup>,可干预危险因素包括不良的饮食习惯和生活方式、脑器质性疾病、原发性高血压、高脂血症、糖尿病、血管炎症等;另外,血液系统疾病<sup>[10]</sup>与心理因素方面对 PSCI 的发病也有一定的影响。虽然对于不可干预的危险因素,不能对其有所改变,但对于其他可干预的危险因素可采取一定的措施进行干预,如积极治疗脑器质性疾病、规律服用降压药、降糖药,并长期规律监测血压、血糖,饮食上尽量寻求低盐低脂、不吸烟、适量饮酒、养成良好的生活习惯等生活方式<sup>[11]</sup>,就可在一定程度上降低其发病率。

## 2 PSCI 的发病机制

**2.1 脑血管性损害机制** 目前对于 PSCI 的具体发病机制尚不清楚。实验研究表明,卒中引起的损伤部位占主要原因,如左额颞叶、左丘脑和右顶叶的梗死角回、额叶深部、左侧大脑半球的梗死等<sup>[12]</sup>,这些部位的梗死也与阿尔茨海默病的严重程度密切相关。海马体是大脑中管理记忆功能的重要部位之一,大脑后动脉的梗死可引起海马的损伤,从而使认知功能发生障碍。除此之外,脑白质病变<sup>[13]</sup>、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)等脑血管性损害均可造成 PSCI。

**2.2 脑神经退行性病变机制** PSCI 与痴呆的发病机制存在一定的重叠,且卒中和认知功能障碍之间有相互影响的关系,发生卒中的患者更易发生认知功能障碍,痴呆患者发生脑卒中的可能性也更大。研究表明,在脑神经退行性病变机制方面,PSCI 发病时患者的脑内病理组织变化与痴呆发病时相似,脑组织中会同时出现以淀粉样沉积为特征的老年斑、神经纤维缠结和神经元脱失等多种现象。脑脊液检查可发现脑脊液中 tau 蛋白水平升高,从而导致神经

纤维变性。脑脊液中的 A $\beta$ <sub>42</sub><sup>[14]</sup>的沉积,也会导致 A $\beta$  的水平降低。这些病理机制的变化引起脑组织及脑脊液中相关成分的改变与预测 PSCI 发生的分子标记物有一定的重叠部分。由于目前关于 PSCI 动物模型多以啮齿类动物为主,啮齿类动物与人类大脑解剖结构与生理功能等方面差异巨大,且恒河猴等非人灵长类动物实验成本较高,以其作为实验动物模型的研究较少,因此,关于脑神经退行性病变机制还有待进一步的深化。

**2.3 炎症机制** 除上述脑血管性损害与脑神经退行性病变会引起 PSCI 外,有研究证明 PSCI 的发病还与炎症因子有一定的联系。卒中后 B 淋巴细胞被激活,同时激活后的 B 淋巴细胞可产生相应的抗体,B 淋巴细胞及其产生的抗体均可能参与 PSCI 的发病过程。此外,红细胞沉降率的改变、血清中相关成分的变化、脑脊液中的 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)<sup>[15]</sup>、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、白介素-12(interleukin-12, IL-12)<sup>[16]</sup>的水平变化均与 PSCI 的发病密切相关。

**2.4 遗传机制** 遗传因素对 PSCI 的发病有一定的影响。一项有 20 000 人次参与的调查中显示,Notch3 基因突变可引起一种常染色体显性遗传性脑动脉病,该病伴部分脑皮质下梗死及脑白质病,该遗传性疾病会引起脑卒中和阿尔茨海默病<sup>[17]</sup>。部分与 AD 有关的基因,如载脂蛋白 E、早老蛋白、淀粉样蛋白前体蛋白<sup>[18]</sup>的基因,它们均在一定程度上参与 A $\beta$  的产生或者清除过程;此外,DD 基因<sup>[19]</sup>、ApoE $\epsilon$ 4<sup>[20]</sup>等位基因可能也与 PSCI 相关。目前关于 PSCI 的蛋白基因组学的研究较少,尚无一套完整的发病机制体制,未来仍需要进行不断的探索。

**2.5 分子机制** 关于 PSCI 的分子机制的研究,目前发现有以下几种分子作用变化机制,如胆碱能递质系统损害机制<sup>[21]</sup>、兴奋性氨基酸的细胞毒性机制以及氧自由基损害机制。未来,在对 PSCI 的分子机制研究上有着不可估量的发展前景。

## 3 PSCI 的预测因子

**3.1 血清学标志物** 通常情况下对 PSCI 的评估依赖于神经心理测试量表,但这些量表的测试结果具有一定的主观性和不准确性,对 PSCI 的诊断和预后随访有一定的局限性。近年来越来越多的研究表明,PSCI 发病时人体内有些生物标志物的表达发生了变化,血清中的酶学标志物、炎性指标、氧化应激标志物都有所变化<sup>[22]</sup>。酶学标志物中的基质金属蛋白酶

(matrix metalloproteinase, MMP)、 $\gamma$ 分泌酶参与 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )的分泌<sup>[23]</sup>;此外,血管紧张素转化酶2、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase NSE)<sup>[24]</sup>也是中枢神经系统的特异性标志物。血清炎症指标中红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、CRP、血清胱抑素、IL-6、IL-10 和 IL-12、类风湿因子(rheumatoid factors, RF)<sup>[25]</sup>,氧化应激生物标志物中的8-羟基脱氧鸟苷、丙二醛在PSCI发生前均有改变,可作为PSCI的预测因子。

**3.2 代谢生物学标志物** 除此之外,血脂(包括高水平的低密度脂蛋白、低水平的高密度脂蛋白)、血糖、血清胰岛素等生物代谢性标志物在PSCI发生前的含量及成分均会发生变化,可作为PSCI的预测性分子标记物。研究表明,血浆热休克蛋白、三甲胺-N-氧化物<sup>[26]</sup>、维生素D(VitD)、维甲酸、高水平的血清促甲状腺激素、甲状腺激素、血浆皮质醇、电解质、同型半胱氨酸也可作为PSCI的预测因子<sup>[27]</sup>。

### 3.3 其他

**3.3.1 脑脊液:**在PSCI发生前的患者和痴呆患者身上抽取脑脊液进行观察发现,A $\beta_{42}$ 肽和tau蛋白水平除是痴呆的敏感性标志物外<sup>[28]</sup>,在PSCI上也具有一定的特异性。

**3.3.2 遗传学标志物:**研究表明,某些遗传方面的基因改变也可作为PSCI的标志物,如在基因多态性方面,载脂蛋白E4(APO-E4)基因、Val等位基因、ACE DD基因、胱抑素C基因、BDNF基因、钙蛋白酶基因裂解片段、TTC3基因及miRNAs均与PSCI的发病有一定相关性<sup>[29]</sup>。

**3.3.3 生长因子:**在PSCI发生过程中,血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、RF、P300和TGF- $\beta$ 1也有变化<sup>[30]</sup>。从一定意义上来说,其也可作为PSCI的分子标志物,从而来预测PSCI的发生,但目前这方面的研究还较少,现有的证据不足以将其广泛应用于临床,为减少PSCI的发病率、致死率、病死率,尚需付出不懈的努力。

## 4 PSCI的诊断方法

目前对于PSCI的诊断多采用询问患者病史及观察患者的临床症状,并结合体格检查对患者病情进行初步诊断,后采用临床量表对患者的神经心理学进行评估,在这同时结合实验室检查与影像学检查,进一步全面了解患者病情并予以更有效的针对性的治疗。自对PSCI开始研究以来,使用了非常多的临床

量表对患者的神经心理学功能进行评估,其中包括简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)<sup>[31]</sup>、神经行为认知状态检查表(neurobehavioral cognitive status examination, NCSE)、洛文斯顿作业疗法认知评定成套测验(Loewenstein occupational therapy cognitive assessment geriatric, LOTCA)<sup>[32]</sup>、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)<sup>[33]</sup>、痴呆简易筛查量表(behavioral syndromes scale for dementia, BSSD)、临床痴呆评分量表(clinical dementia rating, CDR);日常生活力量表(activities of daily living, ADL)<sup>[34]</sup>、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton's depression scale, HDS)<sup>[35]</sup>;此外,还通过Barthel指数、加拿大卒中网络神经心理学方案,其他工具包括有改良Rankin量表(modified Rankin scale, MRS)<sup>[36]</sup>、主观记忆障碍量表(subjective memory complaint questionnaire, SMCQ)<sup>[37]</sup>、Rey-Osterrieth复杂图形测验<sup>[38]</sup>、词语流畅性测验(verbal fluency test, VF)<sup>[39]</sup>、霍普金斯词语学习测验(Hopkins verbal learning test, HVLT)、波士顿命名测验(Boston naming test, BNT)、令牌测验(token test, TT)、连线测验等方法测试PSCI患者的神经心理学功能,其中,目前仍广泛使用且认可度较高的是MMSE、MoCA。在实验室检查上,可通过测量脑脊液中总tau蛋白是否升高、A $\beta_{42}$ 是否降低以及观察是否有老年斑形成<sup>[40]</sup>,AD7c-NTP<sup>[41]</sup>是否升高来进一步对疾病进行确诊。在电子影像学检查方面,目前较为常用的仪器为电子计算机断层显像(CT)、功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)。正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)和单光子发射计算机断层成像术(single photon emission computed tomography, SPECT)的使用频率在近几年也有一定的提高。

尽管目前研究所发现的诊断方法多种多样,但最常用的方法还是以量表为主,量表评估方法具有较强的主观性,且个体间也存在不同的差异,这样测量出来的结果误差较大。此外,该方法对患有失语症及文化水平较低的老年人有很大的局限性,因此,在接下来的研究中应充分考虑以上局限性因素,对评估方式进行优化改革,尽量以精准的实验数据为主,带有充分客观性,不受外界环境的局限,当然,这一设想需通过不断的实验研究与尝试才能得以实现。

## 5 PSCI的防治策略

关于PSCI的治疗目前主要分为药物治疗、康复治疗、经颅磁刺激等几类。研究表明,治疗PSCI的西

药主要有胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)、钙离子拮抗剂、叶酸、甲钴胺、奥拉西坦、丁苯酞胶囊、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂、丙谷氨酸受体拮抗剂<sup>[42]</sup>。降糖药物、降压药也通过治疗糖尿病、原发性高血压解除患病高危因素来辅助治疗 PSCI。中药治疗药物主要包括石杉碱甲片、灯盏细辛、活血补肾类中药、益智药、银杏叶提取物等<sup>[43]</sup>, 康复疗法包括执行功能培训、中药化浊解毒活血通络法、针灸治疗、推拿、理疗<sup>[44]</sup>等。其他方法包括重复经颅磁刺激、体育锻炼、高压氧、心理治疗、计算机辅助训练、无错性学习、气功以及借助虚拟现实技术(virtual reality, VR)<sup>[45]</sup>等, 这些方法也是目前针对 PSCI 的辅助治疗正在进行各种讨论和尝试推广的手段。对于 PSCI 的防治, 更应早期对其进行识别, 积极控制会引起脑血管病的危险因素, PSCI 的治疗不仅受益于各种药物, 更得益于对脑血管疾病的积极管理。

## 6 结论与展望

虽然到目前为止, 对于 PSCI 已经有一定的研究成果, 但仍然存在不少的问题, 到目前为止, 尚未找到一种更有效的预防 PSCI 的方法。此外, 目前对 PSCI 诊断主要是以量表为主要诊断手段, 主观性的因素较多, 量表内容也因研究不同而存在差别, 导致其诊断标准并未完全统一, 与正常老化、痴呆的区别划分标准还没有明确, 进而 PSCI 向痴呆发生和转化的机制研究有一定局限。PSCI 属于老年慢性病范畴, 其患者在病情回忆上存在很大的困难, 加上老年人一般缺乏相应医学知识以及文化素质水平较低, 对自身疾病认识也不太全面, 这对目前研究人员造成很多不可避免的影响。对于 PSCI 未来的发展趋势, 更多地应将概念、诊断标准和研究方法全面系统地结合起来, 创建更加科学、专业的治疗技术工具和治疗措施, 明确正常老化、卒中后认知功能障碍和痴呆的划分界限, 改善评估工具和手段。另外, 筛查评估工具时, 应充分考虑老年人在视力、听力、肢体残疾等方面对评估结果的不良影响。除此之外, 电生理技术与影像学手段等辅助检查手段相结合将成为未来研究的热点方向。认知障碍的基础研究也越来越重视从分子水平、分子生物遗传学方面上寻找 PSCI 的发病机制。

## 7 参考文献

[1] LE B A. Cognitive impairment after stroke [J]. *Lab Animal*, 2019, 48(6): 165. DOI: 10.7759/cureus.335.

- [2] D'SOUZA C E, GREENWAY M R F, GRAFF-RADFORD J, et al. Cognitive Impairment in Patients with Stroke [J]. *Semin Neurol*, 2021, 41(1): 75–84. DOI: 10.1055/s-0040-1722217.
- [3] 杜振峰, 蔡琛. 计算机辅助认知训练联合作业治疗对脑卒中认知障碍患者的康复研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(23): 2074–2080. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.04.006.
- [4] AAM S, EINSTAD M S, MUNTHE-KAAS R, et al. Post-stroke Cognitive Impairment-Impact of Follow-Up Time and Stroke Subtype on Severity and Cognitive Profile: The Nor-COAST Study [J]. *Front Neurol*, 2020, 17(11): 699. DOI: 10.3389/fneur.2020.00699.
- [5] CHENG Y W, CHIU M J, CHEN Y F, et al. The contribution of vascular risk factors in neurodegenerative disorders: from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 91. DOI: 10.1186/s13195-020-00658-7.
- [6] GRIGOLASHVILI M A, MUSTAFINA R M. The Role of the Inflammatory Process in the Development of Poststroke Cognitive Impairments [J]. *Neurosci Behav Physi*, 2022: 1–6. DOI: 10.17116/jneuro202112103216.
- [7] GONG L, GU Y, YU Q, et al. Prognostic factors for cognitive recovery beyond early poststroke cognitive impairment (PSCI): a prospective cohort study of spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 278. DOI: 10.3389/fneur.2020.00278.
- [8] PENDLEBURY S T, ROTHWELL P M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1006–1018. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
- [9] NAGANO S A, BELLEC P, HANGANU A, et al. Why Is Aging a Risk Factor for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease?—A Resting State fMRI Study [J]. *Front Neurol*, 2019, 22(10): 267. DOI: 10.3389/fneur.2019.00267.
- [10] BRUMMEL N E, HUGHES C G, THOMPSON J L, et al. Inflammation and Coagulation during Critical Illness and Long-Term Cognitive Impairment and Disability [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(6): 699–706. DOI: 10.1164/rccm.201912-2449OC.
- [11] WU S, ANDERSON C S. Healthy eating for secondary stroke prevention [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(2): 87–89. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30450-6.
- [12] PANTONI L, SALVADORI E. Location of infarcts and post-stroke cognitive impairment [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6): 413–414. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00107-1.
- [13] CHEN Z, TAN Y J, LIAN M M, et al. High Diagnostic Utility Incorporating a Targeted Neurodegeneration Gene Panel With MRI Brain Diagnostic Algorithms in Patients With Young-Onset Cognitive Impairment With Leukodystrophy [J]. *Front Neurol*, 2021, 1(12): 631407. DOI: 10.3389/fneur.2021.631407.
- [14] LEE J S, LEE H, PARK S, et al. Association between APOE  $\epsilon$ 2 and A $\beta$  burden in patients with Alzheimer- and vascular-type cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2020, 95(17): e2354–e2365. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010811.
- [15] PARK J K, LEE K J, KIM J Y, et al. The Association of Blood-Based Inflammatory Factors IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  and CRP with Cognitive Function in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment [J]. *Psychiat Invest*, 2021, 18(1): 11–18. DOI: 10.30773/pi.2020.0205.
- [16] KING E, O'BRIEN J, DONAGHY P, et al. Inflammation in mild cognitive impairment due to Parkinson's disease, Lewy body disease, and Alzheimer's disease [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019, 34(8): 1244–1250. DOI: 10.1002/gps.5124.
- [17] CHO B P H, NANNONI S, HARSHFIELD E L, et al. NOTCH3 Variants Are More Common than Expected in the General Population and Associated with Stroke and Vascular Dementia:

- An Analysis of 200 000 Participants [J]. *J Neural Neurosur*, 2021, 92(7):694–701. DOI:10.1136/jnnp-2020-325838.
- [18] HYUNG W, KANG J, KIM J, et al. Cerebral amyloid accumulation is associated with distinct structural and functional alterations in the brain of depressed elders with mild cognitive impairment [J]. *J Affect Disord*, 2021, 281: 459–466. DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.049.
- [19] PETERLIN B, MILANEZ T, KOBAL J, et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene and stroke in Slovenian population [J]. *Pflugers Arch*, 2000, 439 (7) : R38–R39. DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.049.
- [20] SHI J Y, WANG P, WANG B H, et al. Brain Homotopic Connectivity in Mild Cognitive Impairment APOE-ε4 Carriers [J]. *Neuroscience*, 2020, 436: 74–81. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.04.011.
- [21] BERLOT R, KORITNIK B, PIRTOŠEK Z, et al. Preserved cholinergic forebrain integrity reduces structural connectome vulnerability in mild cognitive impairment [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 425: 117443. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117443.
- [22] ZHANG X, BI X. Post-Stroke Cognitive Impairment: A Review Focusing on Molecular Biomarkers [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(8): 1244–1254. DOI: 10.1007/s12031-020-01533-8.
- [23] JIANG Y, LIU H, WANG Y, et al. Meta-analysis of matrix metalloproteinase (MMP) -9 C1562T polymorphism and susceptibility to ischemic stroke in the Chinese population [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (6) : 300060520926427. DOI: 10.1177/0300060520926427.
- [24] BRØNNICK K, EVALD L, DUEZ C H V, et al. Biomarker prognostication of cognitive impairment may be feasible even in out-of hospital cardiac arrest survivors with good neurological outcome [J]. *Resuscitation*, 2021, 162: 396–402. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.025.
- [25] ZHU Z, CHEN L, GUO D, et al. Serum rheumatoid factor levels at acute phase of ischemic stroke are associated with poststroke cognitive impairment [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2019, 28 (4) : 1133–1140. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.049.
- [26] ZHU C, LI G, LV Z, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment: a 1-year longitudinal study [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41 (1) : 57–63. DOI: 10.1007/s10072-019-04040-w.
- [27] ZHU Z, ZHONG C, GUO D, et al. Multiple biomarkers covering several pathways improve predictive ability for cognitive impairment among ischemic stroke patients with elevated blood pressure [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287: 30–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.028.
- [28] JIAO F, YI F, WANG Y, et al. The Validation of Multifactor Model of Plasma Aβ 42 and Total-Tau in Combination With MoCA for Diagnosing Probable Alzheimer Disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 212. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00212.
- [29] 赵海港, 梁亚丽, 齐连生, 等. ApoE 基因多态性和血清亲环素 A 对高血压脑出血患者认知功能的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(4): 295–300. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.06.005.
- [30] PRODJOHARDJONO A, VIDYANTI A N, SUSIANTI N A, et al. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (10) : e0239370. DOI: 10.1371/journal.pone.0239370.
- [31] CHOE Y M, LEE B C, CHOI I G, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MMSE Subscale Scores as Useful Predictors of AD Conversion in Mild Cognitive Impairment [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 1767–1775. DOI: 10.2147/NDT.S263702.
- [32] LI K Y, LIN L J. Minimal Clinically Important Difference of the Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment-Geriatric (LOTCA-G) in People With Dementia [J]. *Am J Occup Ther*, 2020, 74(6): 7406205020p1–7406205020p7. DOI: 10.5014/ajot.2020.040550.
- [33] OU C, LI C, AN X, LI X, et al. Assessment of Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Infarction by MMSE and MoCA Scales [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30 (3) : 342–343. DOI: 10.29271/jcsp.2020.03.342.
- [34] LIM Y H, BAEK Y, KANG S J, et al. Clinical application of the experimental ADL test for patients with cognitive impairment: pilot study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 356. DOI: 10.1038/s41598-020-78289-z.
- [35] FAN X, SUN X, WANG L, et al. A study on the correlation between Hamilton's depression scale and Zung's depression anxiety scale of patients with first episode depression [J]. *Asian J Psychiatr*, 2020, 47: 101867. DOI: 10.1016/j.ajp.2019.101867.
- [36] ISAKSSON E, WESTER P, LASKA A C, et al. Validation of the Simplified Modified Rankin Scale Questionnaire [J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(5): 493–499. DOI: 10.1159/000510721.
- [37] KIM A, KIM S, PARK K W, et al. A Comparative Evaluation of the KDSQ-C, AD8, and SMCQ as a Cognitive Screening Test to Be Used in National Medical Check-ups in Korea [J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(14): e111. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e111.
- [38] LEE B G, KENT J A, MARCOPULOS B A, et al. Rey-Osterrieth complex figure normative data for the psychiatric population [J]. *Clin Neuropsychol*, 2021, 11: 1–26. DOI: 10.1080/13854046.2021.1897163.
- [39] VAUCHERET P E, PUGA C, EKONEN C, et al. Verbal Fluency Test in Children with Neurodevelopmental Disorders [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2020, 11 (1) : 95–99. DOI: 10.1055/s-0039-3400347.
- [40] HE B, WANG L, XU B, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between CSF Aβ42 and amyloid negativity in patients with different stage mild cognitive impairment [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 754: 135765. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135765.
- [41] ZHANG Y, LI Y, WANG R, et al. Elevated Urinary AD7c-NTP Levels in Older Adults with Hypertension and Cognitive Impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74(1): 237–244. DOI: 10.3233/JAD-190944.
- [42] WANG B, ZHONG L, QIAO P, et al. Clinical efficacy and safety of nicergoline combined with oxiracetam in the treatment of vascular cognitive impairment [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(1): 417–422.
- [43] DAMODARAN T, CHEAH P S, MURUGAIYAH V, et al. The nootropic and anticholinesterase activities of *Clitoria ternatea* Linn. root extract: Potential treatment for cognitive decline [J]. *Neurochem Int*, 2020, 139: 104785. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104785.
- [44] AVENALI M, PICASCIA M, TASSORELLI C, et al. Evaluation of the efficacy of physical therapy on cognitive decline at 6-month follow-up in Parkinson disease patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021 May 12. DOI: 10.1007/s40520-021-01865-4.
- [45] WU J, MA Y, REN Z. Rehabilitative Effects of Virtual Reality Technology for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review With Meta-Analysis [J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 1811. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01811.